

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

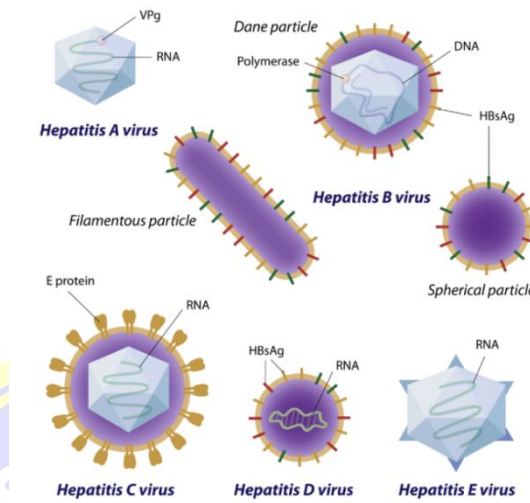
2.1 Hepatitis

2.1.1 Pengertian Hepatitis

Hepatitis merupakan suatu kondisi peradangan pada jaringan hati yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor, baik infeksi maupun non-infeksi. Peradangan hati dapat terjadi akibat infeksi virus, reaksi autoimun, konsumsi alkohol, paparan obat-obatan tertentu, toksin, maupun gangguan metabolik yang dapat menyebabkan kerusakan sel hati atau hepatosit (Castaneda et al., 2021). Kondisi ini dapat berlangsung secara akut maupun kronis, tergantung pada penyebab, respons imun tubuh, serta lamanya proses peradangan yang terjadi pada jaringan hati. Pada hepatitis akut, peradangan hati terjadi dalam waktu singkat dan dapat disertai gejala seperti lemas, mual, nyeri perut kanan atas, peningkatan enzim hati, hingga icterus (Hammerich & Tacke, 2023). Sementara itu, hepatitis kronis berlangsung lebih lama dan dapat menyebabkan kerusakan hati apabila tidak ditangani dengan baik (Vachon & Osiowy, 2021).

Salah satu penyebab hepatitis yang paling banyak mendapat perhatian adalah infeksi virus. Hepatitis virus merupakan penyakit infeksi yang menyerang hati dan disebabkan oleh beberapa jenis virus hepatotropik, yaitu virus hepatitis A, B, C, D, dan E (Liu et al., 2025). Kelima jenis virus tersebut memiliki perbedaan dalam jalur penularan, manifestasi klinis, perjalanan penyakit, serta risiko komplikasi. Hepatitis A dan E umumnya ditularkan melalui jalur fekal-oral dan lebih sering menyebabkan infeksi

akut, sedangkan hepatitis B, C, dan D lebih sering berhubungan dengan infeksi kronis serta komplikasi jangka panjang seperti fibrosis, sirosis hati, dan karsinoma hepatoseluler (Castaneda et al., 2021).

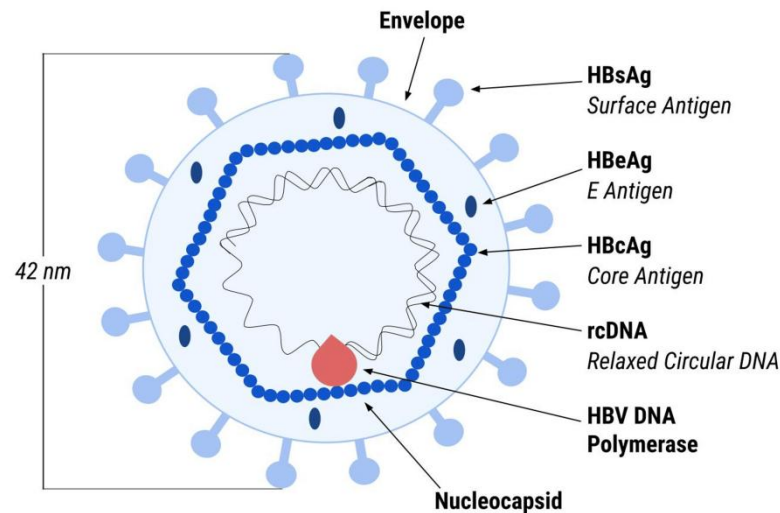


Gambar 2. 1 Struktur umum virus hepatitis A, B, C, D, dan E (Castaneda et al., 2021)

2.1.2 Etiologi Hepatitis B

Hepatitis B disebabkan oleh infeksi *Hepatitis B Virus* (HBV), yaitu virus hepatotropik dari famili *Hepadnaviridae* yang memiliki kecenderungan utama menginfeksi sel hati (Vachon & Osiowy, 2021). HBV merupakan virus DNA berselubung dengan genom berbentuk sirkular, sebagian beruntai ganda, dan berukuran sekitar 3,2 kb. Virus ini memiliki beberapa komponen penting, di antaranya *hepatitis B surface antigen* (HBsAg), *hepatitis B core antigen* (HBcAg), *hepatitis B e antigen* (HBeAg), serta enzim polimerase yang berperan dalam replikasi virus. Secara morfologis, struktur HBV tersusun atas membran lipid yang mengandung protein permukaan HBsAg, kapsid yang dibentuk oleh protein inti HBcAg, genom *relaxed circular DNA* (rcDNA), serta enzim

polimerase virus di bagian dalam partikel virus (Naidu & Margeridon, 2025). Keberadaan HBsAg pada permukaan virus menjadi salah satu dasar pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi adanya infeksi HBV dalam tubuh (Rehermann, 2024).



Gambar 2. 2 Struktur partikel HBV (Naidu & Margeridon, 2025)

Penularan HBV terjadi melalui kontak dengan darah atau cairan tubuh yang mengandung virus. Jalur penularan dapat berupa penularan vertikal dari ibu yang terinfeksi kepada bayi, terutama saat persalinan, serta penularan horizontal melalui hubungan seksual tanpa pengaman, penggunaan jarum suntik tidak steril, transfusi darah yang terkontaminasi, tindakan medis yang tidak aman, dan pajanan darah melalui luka atau tusukan jarum (C. Li et al., 2024). Penularan pada usia dini, terutama pada masa anak-anak, memiliki risiko lebih besar untuk berkembang menjadi infeksi kronis dibandingkan infeksi yang terjadi pada usia dewasa (Liu et al., 2025).

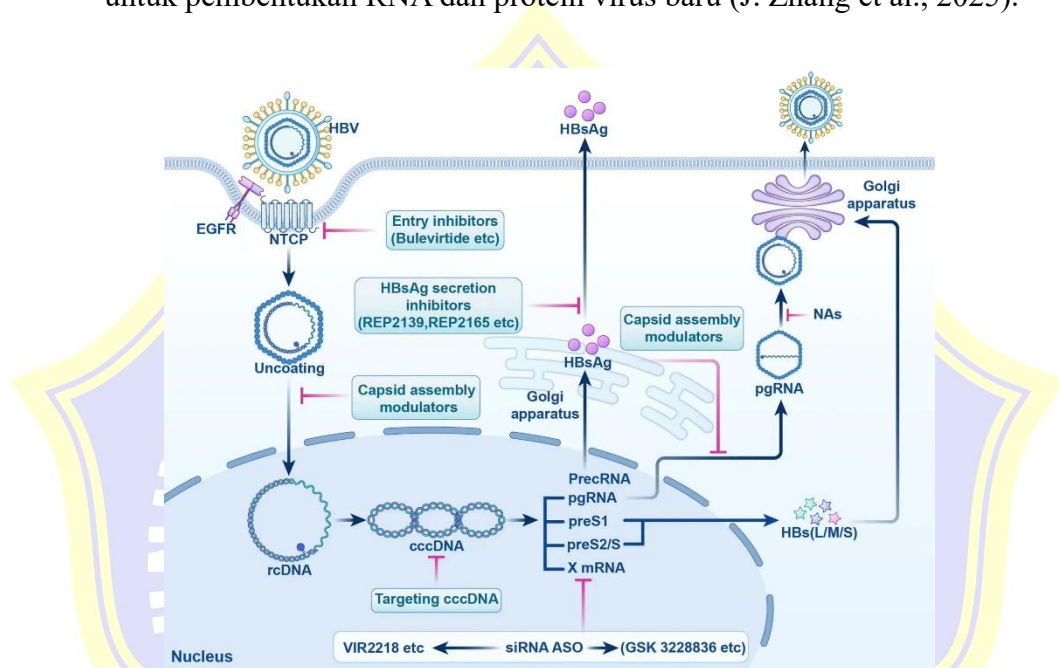
Faktor yang memengaruhi perjalanan infeksi HBV tidak hanya berasal dari virus, tetapi juga dari kondisi tubuh. Faktor virus meliputi tingkat replikasi virus, kadar HBV DNA, status HBeAg, keberadaan HBsAg, serta kemungkinan adanya variasi atau mutasi genetik virus. Sementara itu, faktor tubuh meliputi usia saat terinfeksi, kondisi sistem imun, serta adanya penyakit hati atau infeksi lain yang menyertai. Kombinasi antara faktor virus dan respons imun tubuh inilah yang menentukan apakah infeksi HBV akan sembuh, menetap sebagai infeksi kronis, atau berkembang menjadi kerusakan hati yang lebih berat (Iannacone & Guidotti, 2022; Zheng et al., 2023)

Pencegahan hepatitis B dapat dilakukan dengan beberapa cara, antara lain vaksinasi hepatitis B, pemberian Hepatitis B Immunoglobulin (HBIG), pemeriksaan HBsAg pada ibu hamil, serta upaya mencegah penularan dari ibu kepada bayi. Vaksin hepatitis B menjadi langkah pencegahan yang paling efektif karena dapat merangsang pembentukan antibodi anti-HBs sehingga tubuh terlindungi dari infeksi virus HBV. Selain itu, WHO menganjurkan pemberian vaksin hepatitis B kepada bayi dalam waktu kurang dari 24 jam setelah kelahiran guna mencegah terjadinya transmisi vertical (Liu et al., 2025).

2.1.3 Patogenesis Hepatitis B

Patogenesis hepatitis B diawali ketika HBV masuk ke dalam tubuh melalui darah atau cairan tubuh yang terinfeksi, kemudian mencapai organ hati sebagai target utama (Hammerich & Tacke, 2023). Setelah berada di hati, virus akan berikatan dengan reseptor pada permukaan hepatosit,

terutama *sodium taurocholate cotransporting polypeptide* (NTCP). Setelah virus masuk ke dalam hepatosit, nukleokapsid membawa materi genetik virus berupa *rcDNA* menuju inti sel (Rehermann, 2024). Di dalam inti hepatosit, *rcDNA* diperbaiki oleh enzim sel inang menjadi *covalently closed circular DNA* (cccDNA), yang berfungsi sebagai cetakan utama untuk pembentukan RNA dan protein virus baru (J. Zhang et al., 2025).



Gambar 2.3 Mekanisme patogenesis dari HBV (Iannacone & Guidotti, 2022)

Keberadaan cccDNA menjadi faktor penting dalam menetapnya infeksi HBV. cccDNA dapat bertahan di dalam inti hepatosit dalam bentuk stabil sehingga memungkinkan virus tetap bereplikasi meskipun kadar virus dalam darah dapat ditekan (Wei & Ploss, 2021). Dari cccDNA, terbentuk berbagai komponen virus, termasuk HBsAg, HBcAg, HBeAg, polimerase, serta *pre-genomic RNA* (pgRNA). Selanjutnya, pgRNA mengalami proses transkripsi balik di dalam nukleokapsid untuk membentuk DNA virus baru. Sebagian nukleokapsid akan membentuk

virion baru dan keluar dari sel, sedangkan sebagian lainnya dapat kembali ke inti sel untuk mempertahankan jumlah cccDNA (Wei & Ploss, 2021).

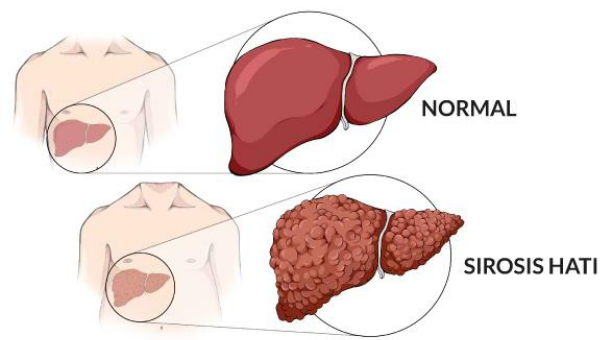
Kerusakan hati pada hepatitis B terutama terjadi akibat respons imun tubuh terhadap hepatosit yang terinfeksi, bukan hanya karena akibat kerusakan langsung oleh virus (Iannacone & Guidotti, 2022). HBV dikenal sebagai virus non-sitopatik, sehingga proses peradangan dan kerusakan hepatosit banyak dipengaruhi oleh respons imun adaptif, terutama sel T sitotoksik CD8⁺ yang mengenali dan menghancurkan sel hati yang mengandung antigen virus. Respons imun yang efektif dapat membantu eliminasi virus, tetapi respons yang berlangsung terus-menerus dapat menyebabkan nekroinflamasi, kerusakan hepatosit, dan berlanjut menjadi fibrosis pada infeksi kronis (Zheng et al., 2023).

2.1.4 Patologi Hepatitis B

Patologi hepatitis B menggambarkan perubahan struktur jaringan hati akibat infeksi HBV dan respons imun yang menyertainya. Perubahan tersebut dapat berbeda-beda sesuai dengan fase penyakit, replikasi virus, dan kekuatan respons imun tubuh. Pada infeksi HBV kronis, penilaian histopatologi hati umumnya berfokus pada derajat peradangan atau nekroinflamasi serta fibrosis. Pemeriksaan histologi melalui biopsi hati dapat menunjukkan adanya perubahan pada jaringan hati meskipun sebagian pasien memiliki kadar enzim hati yang tampak normal (Lin et al., 2025).

Pada hepatitis B akut, gambaran patologi dapat berupa peradangan lobular, pembengkakan hepatosit, degenerasi sel hati, apoptosis hepatosit, serta nekrosis fokal. Pada hepatitis B kronis, perubahan yang lebih sering ditemukan adalah infiltrasi sel radang mononuklear pada area portal, peradangan periportal, *interface hepatitis*, serta fibrosis yang dapat berkembang menjadi *bridging fibrosis* (Berumen et al., 2021). Jika proses peradangan dan pembentukan jaringan parut berlangsung lama, struktur normal hati dapat terganggu dan berkembang menjadi sirosis. Perubahan ini menunjukkan bahwa kerusakan hati pada hepatitis B kronis merupakan proses progresif yang berkaitan dengan inflamasi berulang dan perbaikan jaringan yang tidak sempurna (Z. Li et al., 2023).

Salah satu gambaran khas pada hepatitis B kronis adalah ditemukannya *ground glass hepatocytes*, yaitu hepatosit dengan sitoplasma tampak homogen, kusam, dan seperti kaca buram pada pemeriksaan mikroskopik (B. Wu & Yeh, 2021). Gambaran ini berhubungan dengan akumulasi HBsAg yang berlebihan di dalam retikulum endoplasma hepatosit. Akumulasi HBsAg tersebut dapat memicu stres retikulum endoplasma dan respons protein tidak terlipat (*unfolded protein response*), yang dalam jangka panjang dapat berkontribusi terhadap perubahan seluler dan peningkatan risiko kelainan hati yang lebih berat (Hu et al., 2022).



Gambar 2. 4 Gambaran hati pada infeksi HBV (B. Wu & Yeh, 2021)



Gambar 2. 5 Gambaran Tubuh Normal & Terinfeksi Hepatitis B

Gambar tersebut memperlihatkan perbandingan kondisi fisik antara seseorang yang sehat dan seseorang yang terinfeksi hepatitis B yang telah menunjukkan manifestasi klinis. Individu yang sehat umumnya memiliki warna kulit dan sklera mata yang normal, kondisi tubuh yang tampak bugar, serta tidak menunjukkan adanya gangguan fungsi hati. Sebaliknya, pada penderita hepatitis B dapat dijumpai perubahan warna kulit dan sklera menjadi kekuningan (ikterus) yang disebabkan oleh peningkatan kadar bilirubin dalam sirkulasi darah. Selain itu, penderita sering mengeluhkan mudah lelah, berkurangnya nafsu makan, rasa tidak nyaman atau nyeri pada daerah perut kanan atas, serta urin yang berwarna lebih gelap dibandingkan kondisi normal.

2.2.3 Fungsi Pemeriksaan HbsAg

Pemeriksaan HBsAg berfungsi sebagai pemeriksaan serologis utama untuk mendeteksi adanya infeksi HBV (Lazarevic et al., 2024). Hasil HBsAg reaktif menunjukkan bahwa antigen permukaan virus terdeteksi dalam darah, sehingga individu tersebut perlu dievaluasi lebih lanjut untuk menentukan status infeksi dan kondisi klinisnya. Pemeriksaan ini banyak digunakan dalam skrining, diagnosis awal, pemeriksaan donor darah, pemeriksaan ibu hamil, pemeriksaan kelompok berisiko, serta evaluasi pasien dengan dugaan gangguan hati akibat infeksi virus (F. Chen et al., 2023).

Pemeriksaan HBsAg juga bermanfaat dalam pemantauan perjalanan penyakit dan keberhasilan terapi. Hilangnya HBsAg dianggap sebagai salah satu indikator penting tercapainya *functional cure* pada hepatitis B kronis (Hudu et al., 2024). Beberapa kajian menyebutkan bahwa *functional cure* berkaitan dengan hilangnya HBsAg secara menetap dan penekanan HBV DNA setelah penghentian terapi (Morais et al., 2023). Kehilangan HBsAg juga berhubungan dengan penurunan risiko luaran klinis yang lebih berat, seperti dekompensasi hati, karsinoma hepatoseluler, dan mortalitas terkait penyakit hati.

2.1.5 Patofisiologi Hepatitis B

Patofisiologi hepatitis B berkaitan dengan gangguan fungsi hati akibat interaksi antara replikasi HBV, respons imun, dan kerusakan hepatosit. Ketika hepatosit yang terinfeksi dikenali oleh sistem imun, terjadi proses inflamasi yang dapat menyebabkan pelepasan enzim hati ke dalam

sirkulasi, terutama *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST) (Iannacone & Guidotti, 2022). Pada kondisi akut, proses ini dapat menimbulkan gejala seperti lemah, mual, nyeri perut kanan atas, demam ringan, urin gelap, hingga ikterus. Namun, pada sebagian pasien, terutama pada infeksi kronis, gejala dapat minimal atau tidak khas meskipun proses kerusakan hati tetap berlangsung (Zheng et al., 2023).

Pada hepatitis B kronis dipengaruhi oleh keseimbangan antara replikasi virus dan respons imun tubuh. Infeksi kronis dapat melalui beberapa fase, yaitu fase toleransi imun, fase aktivitas imun atau pembersihan imun, fase karier inaktif, dan fase reaktivasi. Setiap fase dapat ditandai oleh perbedaan kadar HBV DNA, HBeAg, HBsAg, aktivitas ALT, serta peradangan atau fibrosis hati (Duan et al., 2021). Oleh karena itu, penilaian hepatitis B kronis tidak cukup hanya berdasarkan satu parameter, tetapi perlu memperhatikan marker virologis, biokimia, dan kondisi klinis pasien (Wang et al., 2023). Apabila proses inflamasi berlangsung terus-menerus, sel-sel hati yang rusak akan digantikan oleh jaringan fibrotik. Aktivasi sel stelata hati dan pembentukan matriks ekstraseluler menyebabkan fibrosis yang secara bertahap dapat berkembang menjadi sirosis. Pada tahap lanjut, sirosis dapat mengganggu fungsi hati dalam metabolisme, detoksifikasi, pembentukan protein plasma, produksi faktor pembekuan, serta pengaturan aliran darah portal. Perubahan tersebut menjadi dasar timbulnya berbagai komplikasi klinis pada hepatitis B kronis, termasuk hipertensi portal, gangguan koagulasi,

penurunan fungsi hati, dan peningkatan risiko karsinoma hepatoseluler (F Chen et al., 2023).

2.2 HBsAg

2.2.1 Pengertian HbsAg

Hepatitis B surface antigen (HBsAg) merupakan antigen permukaan yang terdapat pada selubung luar HBV. HBsAg tersusun atas protein permukaan virus yang tertanam pada membran lipid dan menjadi salah satu komponen utama yang membentuk struktur luar partikel virus (Bell & Zhang, 2025). Antigen ini dapat ditemukan dalam serum atau plasma individu yang terinfeksi, baik dalam bentuk partikel virus utuh maupun partikel subviral yang tidak mengandung materi genetik virus. Oleh karena itu, HBsAg menjadi salah satu penanda serologis dalam infeksi HBV (Lazarevic et al., 2024).

Keberadaan HBsAg mencerminkan adanya komponen virus yang beredar di dalam darah. Pada infeksi akut, HBsAg dapat muncul lebih awal sebelum gejala klinis terlihat jelas. Pada keadaan tertentu, antigen ini dapat menetap dalam jangka waktu lama sehingga berkaitan dengan infeksi kronis (F. Chen et al., 2023). Infeksi HBV kronis secara umum ditandai dengan menetapnya HBsAg selama lebih dari enam bulan (Watson et al., 2025). Selain sebagai bagian dari struktur virus, HBsAg juga berperan sebagai antigen yang dikenali oleh sistem imun. Respons imun terhadap HBsAg menjadi dasar pembentukan antibodi protektif setelah infeksi sembuh atau setelah pemberian vaksin. Namun, pada infeksi kronis, keberadaan HBsAg yang persisten dapat menunjukkan

bahwa antigen virus masih terus diproduksi oleh sel hati yang terinfeksi, sehingga marker ini penting dalam memahami perjalanan infeksi HBV (Cornberg et al., 2020).

2.2.2 Jenis Pemeriksaan HbsAg

Pemeriksaan HbsAg dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA), *Immunocromatography* (ICT), *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Berikut Adalah penjelasan:

1. *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA)

Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) merupakan metode pemeriksaan imunologi yang menggabungkan reaksi antigen–antibodi dengan teknologi elektrokemiluminesensi untuk mendeteksi dan mengukur konsentrasi analit dalam sampel biologis. Metode ini menggunakan molekul penanda yang mampu menghasilkan cahaya melalui reaksi elektrokimia. Intensitas cahaya yang dihasilkan akan diukur oleh detektor dan berbanding lurus dengan konsentrasi analit yang terdapat dalam sampel. Prinsip kerja ECLIA diawali dengan pembentukan kompleks antara antigen dan antibodi yang telah dilabeli senyawa elektrokemiluminesen, umumnya kompleks ruthenium. Ketika diberikan tegangan listrik pada elektroda, terjadi reaksi yang menghasilkan emisi cahaya. Cahaya yang dipancarkan kemudian diukur oleh fotomultiplier dan dikonversi menjadi nilai konsentrasi

analit. Metode ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi serta rentang pengukuran yang luas.

2. *Immunocromatography (ICT)*

Metode imunokromatografi atau lateral flow immunoassay (LFIA) merupakan metode diagnostik cepat yang menggabungkan prinsip reaksi spesifik antigen–antibodi dengan teknik kromatografi aliran lateral. Pada metode ini, sampel akan bermigrasi sepanjang membran berpori melalui gaya kapiler dan berinteraksi dengan reagen imunologis yang telah dilabeli, sehingga menghasilkan sinyal visual yang dapat diamati pada area uji. Metode ini banyak digunakan sebagai point-of-care testing (POCT) karena memiliki keunggulan berupa prosedur yang sederhana, biaya relatif rendah, hasil yang cepat, serta tidak memerlukan peralatan laboratorium yang kompleks.

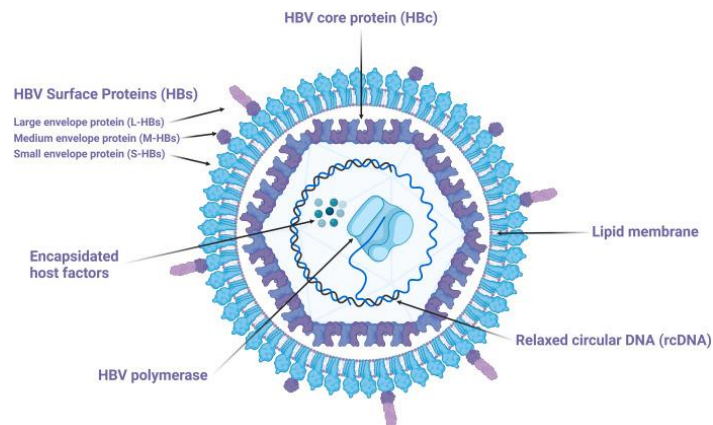
3. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) adalah metode pemeriksaan imunologi yang digunakan untuk mendeteksi dan mengukur keberadaan antigen maupun antibodi dalam suatu sampel biologis. Metode ini memanfaatkan reaksi spesifik antara antigen dan antibodi yang dikombinasikan dengan enzim sebagai penanda (enzyme label). Reaksi antara enzim dan substrat akan menghasilkan perubahan warna yang dapat diukur secara kualitatif maupun kuantitatif menggunakan pembaca mikrotiter (microplate reader). ELISA merupakan salah satu metode yang banyak

digunakan dalam bidang diagnostik klinik, penelitian biomedis, dan pemantauan penyakit karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Prinsip dasar ELISA adalah pengikatan antigen atau antibodi pada fase padat, kemudian ditambahkan antibodi atau antigen yang telah dikonjugasikan dengan enzim. Setelah proses pencucian untuk menghilangkan komponen yang tidak berikatan, substrat ditambahkan sehingga terjadi reaksi enzimatik yang menghasilkan perubahan warna. Intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi analit yang terdapat dalam sampel.

2.2.4 Struktur dan Karakteristik HbsAg

HBsAg merupakan glikoprotein multifungsi yang tersusun atas tiga bentuk protein permukaan HBV, yaitu *large hepatitis B surface protein* (L-HBs), *middle hepatitis B surface protein* (M-HBs), dan *small hepatitis B surface protein* (S-HBs). Ketiga protein tersebut dikode oleh gen S pada genom HBV dan memiliki perbedaan pada bagian ujung N-terminal. L-HBs mengandung domain PreS1, PreS2, dan S. M-HBs mengandung domain PreS2 dan S, sedangkan S-HBs hanya mengandung domain S (Bell & Zhang, 2025). Ketiga bentuk protein permukaan tersebut terletak pada bagian membran lipid luar virus, sehingga membentuk struktur selubung HBV dan berperan dalam interaksi virus dengan sel. Meskipun berbeda ukuran, ketiganya memiliki peran penting dalam pembentukan selubung virus dan partikel subviral HBsAg (S. Wu et al., 2022).



Gambar 2. 6 Struktur HBsAg pada virus HBV (Bell & Zhang, 2025)

Pada strukturnya HBsAg berada pada membran lipid virus dan menjadi komponen permukaan yang berinteraksi dengan sistem imun. Protein L-HBs berperan penting dalam proses perlekatan dan masuknya HBV ke hepatosit, terutama melalui domain PreS1 yang berhubungan dengan reseptor *sodium taurocholate cotransporting polypeptide* (NTCP) (Ou et al., 2021). Sementara itu, S-HBs merupakan komponen paling dominan dalam partikel HBsAg dan berperan besar dalam pembentukan partikel subviral yang dilepaskan ke dalam sirkulasi darah (Garg et al., 2024). Karakteristik ini menjadikan HBsAg sebagai antigen yang sangat mudah terdeteksi pada pemeriksaan serologi.

Karakteristik lain dari HBsAg adalah kemampuannya untuk bertahan dalam jumlah tinggi pada sirkulasi pasien hepatitis B kronis. HBsAg dapat berasal dari transkripsi cccDNA di inti hepatosit, serta dari DNA HBV yang telah terintegrasi ke dalam genom sel inang (Wei & Ploss, 2021).

Keberadaan sumber produksi tersebut menyebabkan HBsAg dapat tetap terdeteksi meskipun replikasi HBV telah menurun. Selain itu, variasi atau mutasi pada daerah PreS/S dapat memengaruhi struktur HBsAg, respons imun, hasil deteksi laboratorium, serta perjalanan klinis infeksi hepatitis B (Lazarevic et al., 2024).

2.2.5 Faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan HbsAg

Kadar HBsAg dapat berbeda pada setiap fase infeksi hepatitis B kronis. Kadar tertinggi umumnya ditemukan pada fase HBeAg-positif, sedangkan kadar terendah ditemukan pada fase HBeAg-negatif. Hal ini menunjukkan bahwa fase infeksi merupakan salah satu faktor yang memengaruhi hasil pemeriksaan HBsAg. Pada fase HBeAg-positif, kadar HBsAg berkorelasi dengan aktivitas cccDNA dan HBV DNA. Sebaliknya, pada fase HBeAg-negatif korelasi tersebut menjadi lebih lemah karena sebagian besar HBsAg berasal dari DNA HBV yang terintegrasi ke dalam genom sel inang. Dengan demikian, aktivitas replikasi virus dan sumber produksi HBsAg memengaruhi kadar HBsAg yang terukur (Lazarevic et al., 2024).

Hasil pemeriksaan Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik pada tahap analitik maupun pra-analitik. Salah satu faktor analitik yang berperan penting adalah alat pemeriksaan yang digunakan. Instrumen laboratorium dengan teknologi immunoassay otomatis dan sensitivitas tinggi mampu meningkatkan sensitivitas, spesifisitas, serta akurasi pemeriksaan HBsAg. Kemampuan alat dalam mendeteksi antigen pada konsentrasi yang sangat rendah juga

berpengaruh terhadap keberhasilan diagnosis infeksi hepatitis B. Selain itu, keandalan sistem instrumen dapat meminimalkan gangguan analitik seperti kontaminasi silang, sinyal nonspesifik, dan noise yang berpotensi memengaruhi hasil pemeriksaan. Sebaliknya, alat yang tidak dikalibrasi secara berkala, tidak dipelihara dengan baik, atau mengalami penurunan performa dapat menyebabkan hasil pemeriksaan menjadi kurang akurat. Oleh karena itu, kalibrasi, pemeliharaan rutin, dan pengendalian mutu alat perlu dilakukan untuk menjamin validitas hasil pemeriksaan HBsAg (Visseaux et al., 2024).

Selain alat, kualitas reagen juga merupakan faktor analitik yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan HBsAg. Perbedaan jenis reagen atau kit pemeriksaan dapat menyebabkan variasi sensitivitas dan kemampuan dalam mendeteksi antigen hepatitis B. Reagen dengan sensitivitas yang lebih tinggi dan batas deteksi yang lebih rendah mampu mengidentifikasi HBsAg pada konsentrasi yang sangat kecil, sehingga meningkatkan peluang deteksi infeksi, terutama pada sampel dengan kadar antigen yang rendah. Sebaliknya, penggunaan reagen yang mengalami penurunan kualitas, disimpan pada kondisi yang tidak sesuai, atau telah melewati masa kedaluwarsa dapat memengaruhi reaksi antigen-antibodi dan berpotensi menghasilkan hasil pemeriksaan yang tidak akurat. Oleh karena itu, penggunaan reagen yang berkualitas serta penyimpanan sesuai rekomendasi produsen sangat penting untuk menjaga keakuratan hasil pemeriksaan (Gupta et al., 2023).

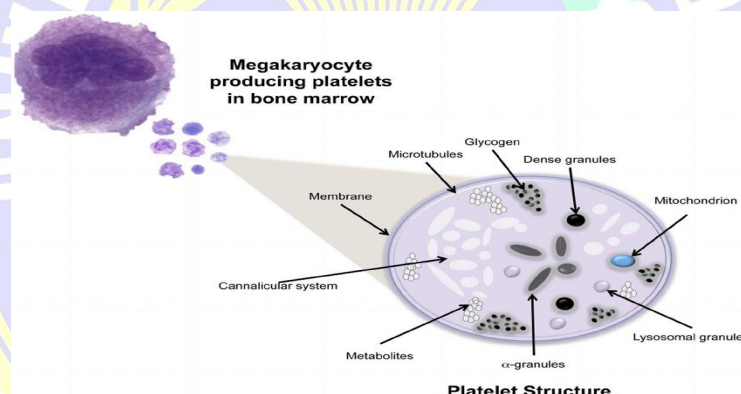
Faktor pra-analitik juga berperan dalam menentukan kualitas hasil pemeriksaan HBsAg. Salah satu faktor yang perlu diperhatikan adalah waktu pemeriksaan setelah pengambilan sampel. Sampel yang tidak segera diproses berpotensi mengalami perubahan stabilitas analit yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan. Oleh karena itu, pemeriksaan sebaiknya dilakukan sesegera mungkin setelah pengambilan sampel. Faktor lain yang tidak kalah penting adalah kondisi penyimpanan spesimen. Lama penyimpanan dan suhu penyimpanan yang tidak sesuai dapat menyebabkan penurunan stabilitas biomarker hepatitis B sehingga memengaruhi hasil pemeriksaan. Sebaliknya, penanganan sampel yang cepat dan penyimpanan pada suhu yang direkomendasikan dapat membantu mempertahankan stabilitas analit serta meminimalkan perubahan yang dapat memengaruhi hasil. Dengan demikian, pengelolaan waktu pemeriksaan dan penyimpanan sampel yang tepat sangat diperlukan untuk menjamin keakuratan dan keandalan hasil pemeriksaan HBsAg (Rattanachaisit & Suksawatamnuay, 2021).

2.3 Trombosit

2.3.1 Pengertian Trombosit

Trombosit atau platelet merupakan fragmen sitoplasma kecil tanpa inti yang beredar di dalam darah dan berperan penting dalam proses hemostasis. Sel ini terutama berfungsi dalam menghentikan perdarahan melalui proses adhesi, aktivasi, agregasi, dan pembentukan sumbat trombosit pada lokasi cedera pembuluh darah (Scharf, 2021). Selain berperan dalam hemostasis dan trombosis, trombosit juga diketahui

memiliki fungsi lain dalam proses inflamasi, penyembuhan jaringan, serta respons imun tubuh terhadap berbagai rangsangan patologis (Scridon, 2022). Trombosit terbentuk dari fragmentasi sitoplasma megakariosit di sumsum tulang. Secara struktural, trombosit memiliki membran sel, sistem kanalikular, mikrotubulus, mitokondria, glikogen, serta berbagai granula seperti granula alfa, granula padat, dan granula lisosomal. Komponen-komponen tersebut berperan dalam mempertahankan bentuk trombosit, menyimpan mediator biologis, serta mendukung fungsi trombosit dalam hemostasis, inflamasi, dan perbaikan jaringan (Yao & Kahr, 2025). Berikut gambaran struktur trombosit dan proses pembentukannya dari megakariosit:



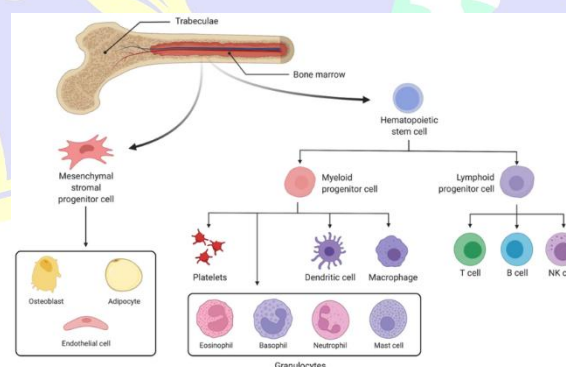
Gambar 2. 7 Struktur trombosit dan pembentukannya dari megakariosit (Yao & Kahr, 2025)

Jumlah trombosit normal pada orang dewasa umumnya berada pada kisaran $150-400 \times 10^9/L$ darah, meskipun nilai rujukan dapat sedikit berbeda sesuai metode pemeriksaan dan kebijakan laboratorium. Trombosit memiliki masa hidup sekitar 8-10 hari di dalam sirkulasi, sehingga tubuh harus mempertahankan produksi trombosit secara terus-

menerus untuk menjaga keseimbangan jumlah trombosit dalam darah. Penurunan jumlah trombosit disebut trombositopenia, sedangkan peningkatan jumlah trombosit disebut trombositosis (Boscher et al., 2020).

2.3.2 Pembentukan Trombosit (Trombopoiesis)

Trombopoiesis merupakan proses pembentukan trombosit yang terjadi melalui diferensiasi dan pematangan megakariosit. Proses ini berawal dari sel punca hematopoietik di sumsum tulang yang berkembang menjadi progenitor mieloid, kemudian berdiferensiasi ke arah lini megakariosit (Sarkar & Pampaloni, 2022). Megakariosit yang matang mengalami peningkatan ukuran sel dan pembentukan sistem membran internal yang berperan dalam pembentukan trombosit. Pada tahap akhir, megakariosit membentuk perpanjangan sitoplasma yang disebut proplatelet, kemudian fragmen sitoplasma tersebut dilepaskan menjadi trombosit yang masuk ke sirkulasi darah (Boscher et al., 2020).



Gambar 2. 8 Proses hematopoiesis dan jalur pembentukan trombosit (Sarkar & Pampaloni, 2022).

Regulator utama trombopoiesis adalah trombopoietin, yaitu hormon glikoprotein yang terutama diproduksi oleh hati, serta sebagian kecil oleh ginjal dan sel stromal sumsum tulang (Huang et al., 2023). Trombopoietin bekerja dengan berikatan pada reseptor MPL di permukaan megakariosit, sehingga mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler yang mendukung proliferasi, diferensiasi, dan pematangan megakariosit (S. Zhang et al., 2026). Jalur ini penting untuk mempertahankan jumlah trombosit tetap stabil sesuai kebutuhan tubuh.

2.3.3 Pemeriksaan Kadar Trombosit

Pemeriksaan kadar trombosit merupakan bagian dari pemeriksaan darah lengkap atau *complete blood count* yang digunakan untuk menilai jumlah trombosit dalam darah (Agnello et al., 2021). Pemeriksaan ini penting dalam evaluasi gangguan perdarahan, pemantauan penyakit hematologi, penilaian risiko trombosis, serta pemantauan kondisi klinis yang dapat menyebabkan trombositopenia atau trombositosis. Hasil pemeriksaan biasanya dinyatakan dalam satuan sel per mikroliter darah atau $\times 10^9/L$ (Baccini et al., 2020).

Pada laboratorium klinik, kadar trombosit diperiksa menggunakan *hematology analyzer* otomatis. Beberapa metode yang digunakan antara lain metode impedansi listrik, metode optik, dan metode fluoresensi berbasis flow cytometry. Metode impedansi menghitung trombosit berdasarkan perubahan hambatan listrik saat sel melewati aperture, sedangkan metode optik dan fluoresensi membedakan trombosit berdasarkan hamburan cahaya, ukuran, serta intensitas fluoresensi. Pada

sampel dengan jumlah trombosit rendah atau adanya interferensi, metode optik dan fluoresensi sering memberikan ketelitian yang lebih baik dibandingkan metode impedansi (Kim et al., 2021).

2.3.4 Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Trombosit

Jumlah trombosit dalam darah dipengaruhi oleh faktor fisiologis, genetik, dan lingkungan. Faktor usia, jenis kelamin, dan etnis diketahui dapat menyebabkan variasi jumlah trombosit antarindividu. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah trombosit cenderung menurun seiring bertambahnya usia, dan pada kelompok usia dewasa jumlah trombosit perempuan umumnya sedikit lebih tinggi dibandingkan laki-laki (Carazo et al., 2023). Variasi tersebut menunjukkan bahwa interpretasi kadar trombosit sebaiknya tetap mempertimbangkan karakteristik individu dan nilai rujukan laboratorium (Gaetano et al., 2022).

Faktor patologis juga dapat memengaruhi jumlah trombosit melalui gangguan produksi, peningkatan destruksi, peningkatan konsumsi, atau sekuestrasi di limpa. Gangguan produksi dapat terjadi pada kelainan sumsum tulang, defisiensi nutrisi, efek obat, infeksi, atau penurunan stimulasi trombopoietin. Peningkatan destruksi dapat terjadi pada proses imunologis, sedangkan peningkatan konsumsi trombosit dapat ditemukan pada kondisi inflamasi berat, perdarahan, disseminated intravascular coagulation, dan sepsis. Pada penyakit infeksi, mikroorganisme juga dapat berinteraksi dengan trombosit dan memengaruhi jumlah maupun fungsi trombosit (Portier & Campbell, 2021).

2.3.5 Dampak Perubahan Trombosit Pada Kesehatan

Trombosit merupakan salah satu komponen darah yang memiliki peran penting dalam proses pembekuan darah (*hemostasis*). Selain itu, trombosit juga berperan dalam pembentukan bekuan darah (*trombosis*), proses peradangan (*inflamasi*), dan membantu sistem kekebalan tubuh dalam melawan infeksi (Chaudhary et al., 2022). Perubahan jumlah trombosit, baik menurun maupun meningkat, dapat mengganggu fungsi tersebut sehingga berisiko menimbulkan berbagai masalah kesehatan (Scridon, 2022).

Trombositopenia adalah kondisi ketika jumlah trombosit berada di bawah nilai normal. Kondisi ini menyebabkan proses pembekuan darah menjadi kurang optimal sehingga risiko terjadinya perdarahan meningkat. Semakin rendah jumlah trombosit, semakin besar risiko terjadinya perdarahan. Perdarahan dapat berupa munculnya bintik-bintik merah pada kulit (*petekie*), memar (*purpura*), perdarahan pada gusi atau hidung, hingga perdarahan spontan tanpa adanya cedera. Pada trombositopenia yang berat, perdarahan dapat terjadi pada organ-organ penting, termasuk otak. Perdarahan di otak merupakan komplikasi yang sangat berbahaya karena dapat mengancam keselamatan jiwa pasien (Scridon, 2022).

Sebaliknya, trombositosis adalah kondisi ketika jumlah trombosit melebihi batas normal. Peningkatan jumlah trombosit dapat menyebabkan darah lebih mudah membentuk gumpalan (*trombus*) di dalam pembuluh darah. Terbentuknya gumpalan darah dapat menyumbat aliran darah ke organ penting, seperti otak dan jantung. Kondisi ini dapat meningkatkan

risiko terjadinya stroke maupun serangan jantung (Scridon, 2022). Selain berperan dalam pembekuan darah, trombosit juga membantu mengatur proses peradangan dan sistem kekebalan tubuh melalui interaksinya dengan berbagai sel darah lainnya. Oleh karena itu, perubahan jumlah atau fungsi trombosit dapat memengaruhi kondisi kesehatan seseorang dan berperan dalam berbagai penyakit (Chaudhary et al., 2022).

2.4 Hubungan Hepatitis B dengan Kadar Trombosit

2.4.1 Pengaruh Infeksi HBV terhadap Trombosit

Infeksi HBV dapat memengaruhi kadar trombosit melalui proses kerusakan hati, respons imun, serta perubahan sistem hematologi yang terjadi selama perjalanan penyakit. Pada infeksi kronis, proses inflamasi yang berlangsung terus-menerus dapat menyebabkan kerusakan jaringan hati dan berlanjut menjadi fibrosis atau sirosis. Kondisi tersebut sering diikuti dengan penurunan jumlah trombosit, sehingga trombosit dapat digunakan sebagai salah satu parameter laboratorium yang mencerminkan derajat gangguan hati pada pasien dengan infeksi HBV kronis (Scharf, 2021; Yang et al., 2020). Penelitian Yang et al. (2020) menunjukkan bahwa jumlah trombosit pada pasien dengan sirosis akibat HBV lebih rendah dibandingkan pasien hepatitis B kronis tanpa sirosis, serta memiliki korelasi negatif dengan indeks fibrosis seperti APRI dan FIB-4.

Penurunan trombosit pada infeksi HBV tidak hanya terjadi pada tahap lanjut, tetapi juga dapat ditemukan pada sebagian pasien sebelum berkembang menjadi sirosis. Chen et al. (2025) melaporkan bahwa subjek HBsAg positif memiliki prevalensi trombositopenia yang lebih tinggi

dibandingkan kontrol sehat, bahkan setelah mengeksklusi kondisi seperti sirosis, splenomegali, dan hipertensi portal. Hal ini menunjukkan bahwa infeksi HBV dapat berkaitan dengan perubahan kadar trombosit melalui mekanisme yang lebih kompleks, termasuk gangguan fungsi hati awal dan perubahan respons imun.

2.4.2 Mekanisme Trombositopenia pada Hepatitis B

Trombositopenia pada hepatitis B terjadi melalui beberapa mekanisme yang saling berkaitan. Salah satu mekanisme utama adalah penurunan produksi trombopoietin akibat kerusakan hepatosit. Trombopoietin merupakan faktor pertumbuhan utama yang berperan dalam pematangan megakariosit dan pembentukan trombosit (Scharf, 2021). Karena sebagian besar trombopoietin diproduksi di hati, kerusakan hati kronis dapat menurunkan produksi hormon tersebut, sehingga proses trombopoiesis di sumsum tulang menjadi terganggu dan jumlah trombosit dalam sirkulasi menurun (Gallo et al., 2022).

Mekanisme lain yang berperan adalah sekuestrasi trombosit di limpa akibat hipertensi portal dan splenomegaly (Luu et al., 2021). Pada hepatitis B kronis yang berkembang menjadi fibrosis berat atau sirosis, tekanan portal dapat meningkat dan menyebabkan pembesaran limpa. Limpa yang membesar dapat menahan lebih banyak trombosit, sehingga jumlah trombosit yang beredar dalam darah perifer menurun. Selain itu, proses destruksi atau konsumsi trombosit juga dapat meningkat akibat aktivasi sistem imun, inflamasi kronis, dan perubahan hemodinamik pada penyakit hati (Scharf, 2021).

Selain faktor hati dan limpa, HBV juga diduga dapat memengaruhi trombosit melalui mekanisme ekstrahepatik. Beberapa kajian menjelaskan bahwa HBV dapat berhubungan dengan gangguan sumsum tulang, hambatan produksi trombosit, serta peningkatan destruksi trombosit melalui aktivasi sistem monosit-makrofag dan mekanisme imunologis. Dengan demikian, trombositopenia pada hepatitis B tidak hanya disebabkan oleh satu faktor, tetapi merupakan hasil interaksi antara kerusakan hati, penurunan trombopoietin, hipersplenisme, gangguan produksi trombosit, serta peningkatan destruksi trombosit (T. Chen et al., 2025; Jiang et al., 2022).

2.4.3 Hubungan Hasil HBsAg dengan Kadar Trombosit

Hasil pemeriksaan HBsAg memiliki hubungan dengan kadar trombosit karena HBsAg merupakan marker serologis adanya infeksi HBV (Wang et al., 2023). Pada pasien dengan HBsAg reaktif, terutama apabila infeksi berlangsung kronis, proses inflamasi dan kerusakan hati dapat berlangsung dalam jangka panjang (Lazarevic et al., 2024). Kondisi tersebut dapat memengaruhi kadar trombosit melalui penurunan produksi trombopoietin, peningkatan sekuestrasi trombosit di limpa, dan peningkatan destruksi trombosit. Oleh karena itu, pasien dengan HBsAg reaktif berpotensi memiliki kadar trombosit yang lebih rendah dibandingkan individu tanpa infeksi HBV, terutama apabila sudah terdapat kerusakan hati (T. Chen et al., 2025).

Pada pemeriksaan HBsAg kuantitatif, kadar HBsAg yang lebih tinggi juga dapat dikaitkan dengan kondisi klinis yang lebih aktif pada sebagian

pasien. Peña-Asensio et al. (2024) melaporkan bahwa kelompok pasien dengan kadar HBsAg lebih dari 1.000 IU/mL menunjukkan kecenderungan peningkatan marker inflamasi, kekakuan hati, kecepatan progresi fibrosis, serta korelasi negatif dengan jumlah trombosit. Artinya, semakin tinggi antigenemia HBV pada sebagian pasien, semakin besar kemungkinan ditemukan perubahan parameter yang berkaitan dengan kerusakan hati, termasuk penurunan trombosit. Namun, interpretasi hubungan ini tetap perlu mempertimbangkan faktor lain seperti usia, fungsi hati, dan status fibrosis (Scharf, 2021).

