

Hepatitis B di dalam Keluarga, Tinjauan Kasus

Sujono Hadi

*Sub Unit Gastroenterologi, Laboratorium/UPF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNPAD/
RSU dr. Hasan Sadikin, Bandung*

ABSTRAK

Penelitian prospektif pada kelompok keluarga pengidap/penderita hepatitis virus B (HVB) selama tiga tahun mulai tahun 1987 sampai akhir tahun 1989, menemukan 95 kasus dengan HBsAg positif. Mereka terdiri atas 37 wanita dan 58 pria pada saat pertama kali ditemukan. Umur termuda 28 tahun, dan tertua 67 tahun, dengan umur rata-rata 42,3 tahun.

Semua kasus tersebut diperiksa HBeAg, dengan hasil 65 negatif, dan 30 positif. Hasil pemeriksaan dari kelompok keluarga wanita dengan HBsAg positif tetapi HBeAg negatif, ternyata ditularkan kepada anaknya 37,6%, sedangkan pada kelompok keluarga laki-laki menularkan kepada anaknya 35,7%. Penularan HVB lebih meningkat bila disertai HBeAg positif – pada kelompok keluarga wanita terjadi penularan 59,4% dan pada kelompok keluarga laki-laki sebanyak 47,5%. Lebih-lebih lagi bila kedua suami istri HBsAg positif walaupun HBeAg negatif, akan menularkan HVB sebanyak 86,6%. Apalagi bila salah seorang di antara kedua suami istri tersebut disertai HBeAg positif, penularan HVB mencapai 100%.

Dapat diambil kesimpulan bahwa penularan HVB antara keluarga dekat (transmisi intrafamilial) dapat terjadi secara vertikal maupun horizontal, atau terjadi baik maternal maupun paternal. Risiko tertulari di dalam keluarga lebih meningkat bila disertai HBeAg positif apalagi kedua orang tua adalah penderita/pengidap HVB. Semua keluarga dekat dengan petanda serologis semuanya negatif, harus diberi imunisasi untuk mencegah terjadinya penularan. Imunisasi sebaiknya dilakukan sedini mungkin, terutama pada bayi atau anak-anak balita, karena memiliki efektivitas yang tinggi.

PENDAHULUAN

Sampai sekarang hepatitis virus B (HVB) masih tetap merupakan masalah hangat, baik ditinjau secara epidemiologis maupun secara klinis. Secara epidemiologis HVB tersebar di seluruh dunia, ditemukan sepanjang tahun, khususnya di Afrika, Asia Tenggara termasuk Indonesia prevalensinya tergolong tinggi, yaitu berkisar antara 6–17%.

Sebagaimana diketahui, HVB mudah ditularkan kepada semua orang dan semua kelompok umur. Percikan sedikit darah yang mengandung HVB sudah dapat menularkan penyakit. Dikenal dua macam cara penularan yaitu: penularan secara horizontal dan penularan secara vertikal. Penularan secara vertikal ialah merupakan penularan infeksi dari seorang ibu pengidap/penderita HVB kepada bayinya sebelum atau pada saat atau beberapa saat setelah persalinan. Sedang-

kan penularan secara horizontal lebih sering ditemukan, yaitu penularan secara parenteral perkutan dan non-kutan.² Oleh karena itu tidak mengherankan terjadi penularan HVB di dalam lingkungan penderita/pengidap dengan HBsAg positif, terutama bagi anggota keluarga serumah yang selalu berhubungan langsung.

Berdasarkan latar belakang inilah, maka dilaporkan penelitian HVB di dalam keluarga.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Sebagai bahan penelitian ialah 95 kasus dengan HBsAg positif. Mereka terdiri atas 37 wanita dan 58 pria. Umur termuda 28 tahun, dan tertua 67 tahun dengan umur rata-rata 42,3 tahun. Semua kasus tersebut di atas datang berobat jalan selama permulaan Januari 1987 sampai akhir Desember

1989 dan tidak memperlihatkan tanda-tanda ikterus.

Tata Cara

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif studi kasus. Tujuan penelitian untuk melihat penularan atau sumber penularan HVB di dalam keluarga.

Semua kasus yang datang berobat dengan HBsAg positif atau yang mempunyai riwayat pernah menderita penyakit hati atau hepatitis diamati atau diperiksa lebih lanjut terhadap HBeAg, guna melihat infektivitas penyakitnya. Kepada seluruh keluarga dekat (istri/suami, dan anak-anak) juga diperiksa petanda serologis terhadap HBsAg, Anti HBs dan HBeAg dengan menggunakan metode ELISA.

Selain daripada itu juga ditanyakan riwayat orang tua dan saudara sepupu penderita, apakah ada di antara mereka yang pernah menderita penyakit hati dengan HBsAg positif, guna mencari sumber penularan.

HASIL

Dari 95 kasus dengan HBsAg positif, ditemukan 65 dengan HBeAg negatif dan 30 dengan HBeAg positif. Semua keluarga dekat telah diperiksa petanda serologis terhadap HVB, dan selanjutnya dibagi dalam dua kelompok, yaitu :

Kelompok Keluarga yang hanya suami/istri dengan HBsAg Positif

Dari kelompok ini ditemukan 86 kasus yang hasilnya sebagai berikut :

- Mereka dengan HBsAg positif tetapi dengan HBeAg negatif, sebanyak 59 kasus, terdiri atas 24 wanita dan 35 pria.
- Mereka dengan HBeAg dan HBsAg positif sebanyak 27 kasus, terdiri atas 9 wanita dan 18 pria.

Selanjutnya diteliti keluarga masing-masing terhadap petanda serologis, yang dapat dibagi atas 4 sub kelompok, yaitu :

a) Istri dengan HBsAg positif dan HBeAg negatif. Jumlah anak dari 24 kasus ini ialah 53 orang, terdiri atas 25 wanita dan 28 pria. Hasil pemeriksaan petanda serologis dari keluarga sub kelompok ini tertera pada **tabel 1**.

Tabel 1. Petanda Serologis dari Keluarga Dekat dari 24 Wanita dengan HBsAg Positif dan HBeAg Negatif.

	n	HBsAg +	Anti HBs +	HBeAg -
Suami	24	-	8	-
Anak wanita	25	3	6	-
Anak laki-laki	28	3	9	-
Jumlah	77	6	23	-

Berdasar data di atas yang pernah tertulari HVB 29 orang (37,6%) yang terdiri 6 HBsAg positif (7,8%) dan 23 Anti HBs positif. Sisanya itu sebanyak 48 orang dengan HBsAg dan Anti HBs negatif terdiri atas 16 suami, 16 anak wanita, dan 16 anak laki-laki yang perlu mendapat vaksinasi.

b) Suami dengan HBsAg positif dan HBeAg negatif sebanyak 35 kasus, yang mempunyai anak 79 orang terdiri atas 39 wanita dan 40 pria. Hasil pemeriksaan petanda serologis dari keluarga sub kelompok ini tertera pada **tabel 2**.

Berdasar data di atas yang pernah tertulari HVB sebanyak 35 (35,7%) yang terdiri dari 5 HBsAg positif (4,4%) dan 30 Anti HBs positif. Sisanya 79 orang dengan HBsAg dan Anti

Tabel 2. Petanda Serologis dan Keluarga Dekat dari 35 Pria dengan HBsAg Positif dan HBeAg Negatif.

Keluarga	n	HBsAg +	Anti HBs +	HBeAg +
Istri	35	-	10	-
Anak wanita	39	2	9	-
Anak laki-laki	40	3	11	-
Jumlah	114	5	30	-

HBs negatif terdiri atas 25 istri 28 anak wanita dan 26 anak laki-laki yang perlu mendapat vaksinasi.

c) Istri dengan HBsAg dan HBeAg positif sebanyak 9 kasus, yang mempunyai anak 23 orang, terdiri atas 13 wanita, dan 10 pria. Hasil pemeriksaan petanda serologis dari keluarga sub kelompok ini tertera pada **tabel 3**.

Tabel 3. Petanda Serologis dari Keluarga Dekat dari 9 kasus Wanita dengan HBsAg dan HBeAg Positif.

Keluarga	n	HBsAg +	Anti HBs +	HBeAg +
Suami	9	-	3	-
Anak wanita	13	3	6	1
Anak laki-laki	10	2	5	-
Jumlah	32	5	14	1

Berdasar data di atas jumlah yang pernah tertulari sebanyak 19 orang (59,4%), yaitu 5 dengan HBsAg (+) (15,6%), bahkan salah seorang anak wanita disertai HBeAg (+), dan 14 dengan Anti HBs positif. Sisanya 13 orang dengan HBsAg dan Anti HBs negatif terdiri atas 6 suami, 4 anak wanita, dan 3 anak laki-laki yang perlu mendapat vaksinasi.

d) Suami dengan HBsAg dan HBeAg positif sebanyak 18 kasus yang mempunyai anak 43 orang terdiri atas 20 wanita dan 23 pria. Hasil pemeriksaan petanda serologis dari keluarga dekat sub kelompok ini, tertera pada **tabel 4**.

Tabel 4. Petanda Serologis dari Keluarga Dekat dari 18 kasus pria dengan HBsAg dan HBeAg Positif.

Keluarga	n	HBsAg +	Anti HBs +	HBeAg +
Istri	18	-	6	-
Anak wanita	20	3	7	-
Anak laki-laki	23	4	9	-
Jumlah	61	7	22	-

Berdasar data di atas dari 61 orang keluarga penderita yang pernah tertulari HVB sebanyak 29 (47,5%) terdiri atas 7 dengan HBsAg positif dan 22 dengan Anti HBs positif. Sisanya 32 orang dengan HBsAg dan Anti HBs negatif, terdiri atas 12 istri, 10 anak wanita dan 10 anak laki-laki yang perlu mendapat vaksinasi.

Kelompok Keluarga dari Suami dan Istri dengan HBsAg Positif

Dari kelompok ini ditemukan 9 kasus yang hasilnya sebagai berikut

- Suami dan istri dengan HBsAg positif tetapi HBeAg negatif ada 6 kasus.
- Suami dan istri dengan HBsAg positif tetapi salah seorang di antaranya dengan HBeAg positif 3 kasus.

a) Suami dan istri dengan HBsAg positif tetapi HBeAg negatif 6 kasus mempunyai anak 15 orang terdiri atas 6 wanita dan 9 laki-laki. Hasil pemeriksaan petanda serologis tertera pada **tabel 5**.

Tabel 5. Petanda Serologis Putra dan Putri dari 6 Suami Istri dengan HBsAg Positif dan HBeAg Negatif.

Anak	n	HBsAg +	Anti HBs +	HBeAg +
Wanita	6	2	3	-
Laki-laki	9	2	6	-
Jumlah	15	4	9	-

Berdasar data di atas 13 dari 15 orang (86,6%) yang pernah tertulari HVB terdiri atas 4 dengan HBsAg positif dan 9 dengan anti HBs positif. Sisanya sebanyak 2 orang dengan HBsAg dan anti HBs negatif yang perlu mendapat vaksinasi, yaitu anak wanita 1 dan anak laki-laki 1 orang.

b) Suami dan istri dengan HBsAg positif, dan salah seorang di antaranya dengan HBeAg positif sebanyak 3 kasus, mempunyai anak 11 orang terdiri atas 5 wanita, dan 6 laki-laki. Hasil pemeriksaan petanda serologis tertera pada **tabel 6**.

Tabel 6. Petanda Serologis Putra dan Putri dari 3 Suami Istri dengan HBsAg Positif dan Salah Seorang diantaranya dengan HBeAg Positif.

Anak	n	HBsAg +	Anti HBs +	HBeAg +
Wanita	5	2	3	-
Laki-laki	6	4	2	1
Jumlah	11	6	5	1

Berdasar data di atas, 11 dari 11 orang anak (100%) anak pernah tertulari HVB, terdiri 6 orang dengan HBsAg positif, bahkan salah seorang putra disertai HBeAg positif, dan 5 orang dengan anti HBs positif.

Riwayat Keluarga

Semua kasus tersebut di atas diusahakan untuk diketahui riwayat keluarganya (masing-masing orang tua suami/istri), paman dan bibinya, kakak atau adik dari kasus tersebut). Walaupun demikian hanya 11 kasus saja yang dapat memberikan data riwayat keluarga yang berkaitan dengan HVB. Dari sebelas kasus tersebut dapat dilaporkan tiga contoh kasus.

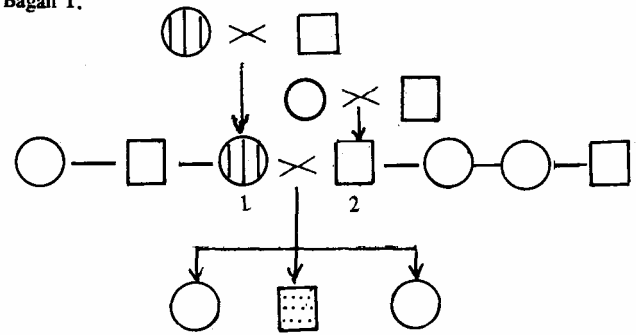
a) Seorang ibu dengan HBsAg positif dan HBeAg negatif sebagaimana terlihat pada **bagian 1** di bawah ini.

Dari **bagian 1** tersebut di atas, tampak seorang ibu dengan HBsAg positif mempunyai anak laki-laki dengan anti HBs positif. Dari riwayat keluarga yang dapat ditelusuri ternyata ibu dari kasus ini juga mempunyai HBsAg positif, tetapi Saudara-saudara lainnya semua petanda serologis yang negatif. Sedangkan dari keluarga pihak suami tidak ada seorangpun yang pernah menderita hepatitis, dan pemeriksaan petanda serologis terhadap HVB hasilnya negatif.

b) Seorang bapak dengan HBsAg positif dan HBeAg juga positif, sebagaimana terlihat pada **bagian 2** di bawah ini.

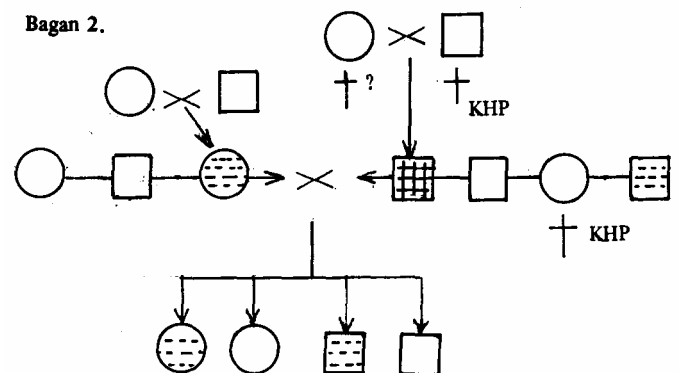
Berdasar **bagian 2** di atas, tampak seorang bapak dengan HBsAg dan HBeAg positif yang ditemukan mempunyai anak 4 orang, dua di antaranya dengan anti HBs positif. Kedua

Bagan 1.



- Keterangan:**
- ⊖ wanita dengan HBsAg positif
 - laki-laki dengan HBsAg negatif
 - ⊞ laki-laki dengan anti HBs positif belum pernah mendapat vaksinasi
1. Kasus seorang wanita dengan HBsAg positif dan HBeAg negatif yang ditemukan pada saat penelitian.
 2. Suami penderita dengan HBsAg dan anti HBs negatif.

Bagan 2.

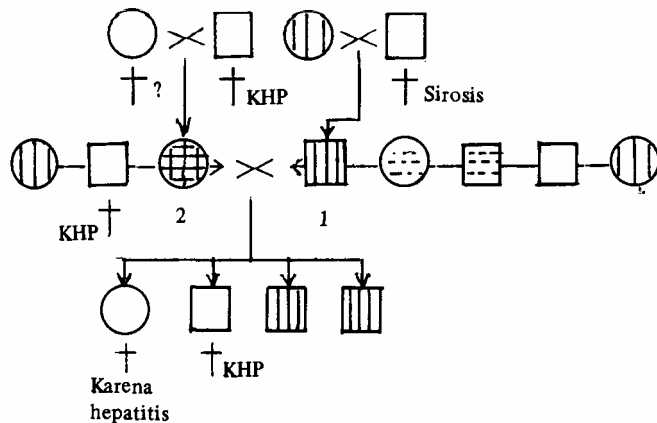


- Keterangan:** KHP = kanker hati primer
1. ⊞ = Kasus seorang bapak dengan HBsAg dan HBeAg positif yang ditemukan pada saat penelitian.
 - ⊞ = Laki-laki dengan anti HBs positif belum pernah mendapat vaksinasi.
 - ⊖ = Wanita dengan anti HBs positif belum pernah mendapat vaksinasi.
2. Istri penderita dengan anti HBs positif.

orang tuanya telah meninggal dunia, ibu penderita ini telah meninggal dunia yang penyebabnya tidak diketahui serta tidak pernah menderita hepatitis. Sedangkan bapak penderita menderita kanker hati primer (KHP). Saudara kandung penderita salah seorang yaitu kakak perempuan juga telah meninggal dunia diduga karena kanker hati, dan salah seorang kakak laki-laki mempunyai anti HBs positif. Pemeriksaan petanda serologis istri penderita menemukan anti HBs positif dengan titer cukup tinggi. Semua keluarga (kakak, adik dan kedua orang tua) dari pihak istri memperlihatkan petanda serologis terhadap HVB negatif.

c) Riwayat keluarga dari suami istri dengan HBsAg positif, dan istri juga dengan HBeAg positif, sebagaimana terlihat pada **bagian 3** di bawah ini.

Bagan 3.



- Keterangan: 1. = Kasus bapak dengan HBsAg positif dan HBeAg negatif yang ditemukan pada saat penelitian.
 2. = Istri penderita dengan HBsAg dan HBeAg positif.
 = Wanita dengan anti HBs positif belum pernah vaksinasi.
 = Laki-laki dengan anti HBs positif belum pernah vaksinasi.

Berdasar bagan 3 di atas, tampak seorang bapak yang ditemukan pada saat penelitian dengan HBsAg positif, tetapi HBeAg negatif. Riwayat keluarga penderita ibu penderita ditemukan HBsAg positif, tetapi bapaknya telah meninggal dunia karena sirosis hati. Mempunyai empat saudara, salah seorang kakak wanita juga dengan HBsAg positif, sedang dua orang lain (adik perempuan dan adik laki-laki) telah mempunyai anti HBs positif yang belum pernah mendapat vaksinasi. Salah seorang kakak laki-laki perlu mendapat vaksinasi karena HBsAg dan anti HBs negatif.

Hasil pemeriksaan petanda serologis istri penderita menemukan HBsAg dan HBeAg positif. Kedua orang tua dari pihak istri telah meninggal dunia, bapaknya karena KHP, sedangkan ibunya tidak tahu penyebabnya. Istri penderita mempunyai dua saudara, kakak laki-laki juga telah meninggal dunia karena KHP, sedang adik perempuan masih hidup dengan HBsAg positif tetapi HBeAg negatif.

Keluarga kasus ini mempunyai empat orang anak, dua orang telah meninggal dunia. Anak perempuan meninggal dunia karena hepatitis kronis pada usia 13 tahun, dan anak laki-laki meninggal karena KHP pada usia 15 tahun yang waktu masa anak-anak pernah menderita hepatitis. Dua puteranya masih hidup dengan HBsAg positif dan HBeAg negatif.

PEMBAHASAN

Hepatitis virus B (HVB) sampai saat sekarang masih tetap menarik perhatian untuk diadakan penelitian, pengobatan, pengelolaan serta pencegahan karena penyakit ini dapat menimbulkan berbagai macam manifestasi klinis, mulai dari hepatitis akut, pengidap virus, hepatitis kronis yang dapat berkembang menjadi sirosis hati maupun kanker hati primer (KHP).

Di seluruh dunia diperkirakan terdapat 316 juta orang

pembawa virus dan sekitar 70 juta penderita bermukim di Asia Pasifik. Secara epidemiologi HVB tersebar di seluruh dunia, dan ditemukan sepanjang tahun, khususnya di Afrika. Asia Tenggara termasuk Indonesia prevalensinya tergolong tinggi yaitu berkisar antar. 6-17%. Berdasarkan hasil pengolahan data selama dua tahun (mulai 1985 sampai dengan 1986), dari laporan 10 cabang Laboratorium Prodia di seluruh Indonesia yang memeriksa HBsAg secara ELISA pada 40.035 orang, ditemukan 17,78% positif. Dari sejumlah penderita tersebut di atas yang diperiksa HBeAg sebanyak 2.128 orang dan ditemukan positif sebanyak 30,7%.³ Berarti angka penderita yang sangat infeksiif cukup tinggi.³

Penyakit HVB mudah dapat ditularkan kepada semua orang, dan semua kelompok umur secara menyusup, percikan sedikit darah yang mengandung HVB sudah dapat menularkan penyakit. Pada umumnya cara penularan HVB adalah parenteral. Semua penularan HVB diasosiasikan dengan transfusi darah atau produk darah, melalui jarum suntik.

Tetapi setelah ditemukan berbagai bentuk dari HVB, makin banyak laporan tentang cara penularan lainnya. Hal ini disebabkan karena HVB dapat ditemukan dalam setiap cairan yang dikeluarkan dari tubuh penderita atau pengidap penyakit, misal: a) melalui: darah, air liur, air seni, keringat, air mani, air susu, cairan vagina, air mata, dan lain-lain. Oleh karena itu dikenal cara penularan perkutan dan non-kutan, di samping itu dikenal pula penularan horizontal dan vertikal.^{2,4} Penularan horizontal sering ditemukan, yaitu yang dapat ditularkan kepada sekitar penderita, baik laki-laki maupun wanita. Penularan vertikal dapat diartikan penularan dari seseorang ibu pengidap/penderita HVB kepada bayinya sebelum persalinan, pada saat persalinan dan beberapa saat setelah persalinan.

Berdasar cara penularan HVB tersebut di atas, maka dikenal kelompok risiko tinggi yang mudah tertulari, yaitu:

- 1) Bayi yang lahir dari ibu dengan HBsAg positif, apalagi bila disertai HBeAg positif, sudah pasti akan tertulari.
- 2) Lingkungan penderita/pengidap dengan HBsAg positif terutama anggota keluarga/mereka yang serumah yang selalu berhubungan langsung.
- 3) Tenaga medis, paramedis, petugas laboratorium yang selalu kontak langsung dengan darah penderita HVB.
- 4) Calon penderita bedah, gigi, penerima transfusi darah, pasien dialisa, dan lain-lain.
- 5) Mereka yang hidup di daerah endemis HVB dengan prevalensi tinggi.

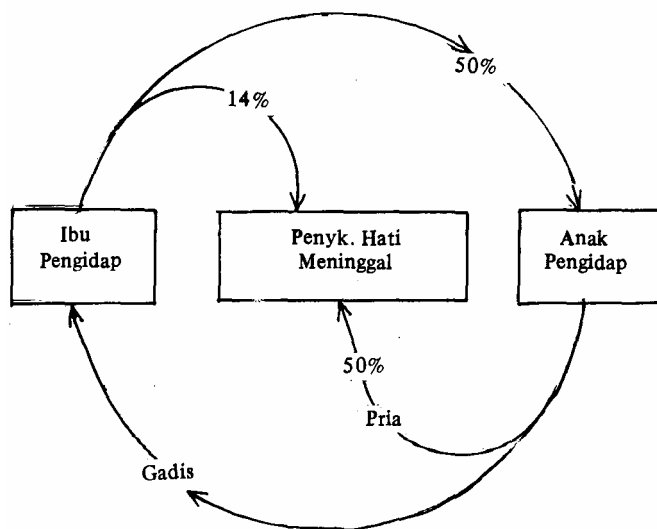
Dari kelompok risiko tinggi yang menarik perhatian adalah butir 1 dan 2 tersebut di atas, sebagaimana yang dilaporkan oleh para peneliti terdahulu.^{5,6} Demikian pula pernah dilaporkan penelitian Julius dkk (1981) di desa Talang Sumatera Barat yang menemukan penularan intra familial (suami-istri, ibu-anak, bapak-anak, arftar saudara) sebanyak 25,8%, yang kemungkinan disebabkan oleh karena transmisi secara vertikal dan kontak antar keluarga dekat.⁷ Laporan selanjutnya dari hasil penelitian Wibowo dkk (1984) yang mencari prevalensi HBsAg di antara keluarga penderita hepatitis virus yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar, menemukan 37,68% keluarga dengan HBsAg positif, terdiri atas 35,29% suami dan 38,46% istri.⁸ Selanjutnya laporan penelitian Julius (1990) pada 212 keluarga penderita penyakit

hati menemukan 35% dengan HBsAg positif, bila dibandingkan dengan keluarga bukan penderita penyakit hati menemukan 5,9%, dan pada keluarga populasi normal ditemukan 8,3% dengan HBsAg positif.⁹ Dari hasil penelitian sendiri pada 95 kasus yang ditemukan HBsAg positif, terlihat jelas penularan antar keluarga dekat penderita.

Penularan tersebut dapat berupa transmisi vertikal maupun horizontal yang sexing kontak antar keluarga dekat yang dapat terlihat jelas pada tabel dan bagian riwayat keluarga. Penularan dapat secara maternal maupun paternal. Lebihlembih mudah terjadi penularan pada suami dan istri dengan HBsAg positif dan salah seorang di antaranya dengan HBeAg positif, sebagaimana terlihat pada **tabel 6** dan **bagan 3**.

Selain daripada itu risiko infeksi pada bayi dari seorang ibu pengidap HBsAg yang tanpa gejala menunjukkan angka yang bervariasi antara 10–80%; apalagi bila si ibu tadi disertai HBeAg positif^{1,2,4,e} Dengan demikian dapat disimpulkan adanya suatu lingkaran setan, sebagaimana terlihat pada **gb. 1**.

Gb. 1 Lingkaran Setan penularan HVB.



Lingkaran setan seperti tersebut di atas juga dapat ditemukan di **bagan 1 dan 3** dari penelitian ini. Infeksi pada bayi dapat terjadi bila ibu menderita hepatitis akut pada trimester III atau bila ibu adalah pengidap HBsAg. Apalagi bila si ibu tersebut disertai HBeAg positif. Transmisi virus dari ibu ke bayi dapat terjadi pada masa intrauterin, pada masaperinatal atau postnatal^{4,10}

Perjalanan HVB pada bayi yang tertulari berbeda dengan orang dewasa, umumnya mempunyai prognosis buruk. Hampir sepertiga bayi tersebut akan menderita penyakit hati kronis

yang menjurus ke arah sirosis hati atau KHP pada masa akhir hidupnya^{4,10,11}, sebagaimana tampak jelas pada **bagan 3** dari hasil penelitian ini.

Berdasar hasil penelitian ini dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

- 1) Penularan HVB antar keluarga dekat (transmisi intra-familial) dapat terjadi secara vertikal maupun horizontal.
- 2) Penularan maternal dapat terjadi pada ibu dengan HBsAg positif, apalagi bila disertai HBeAg positif angka kejadiannya lebih meningkat, yang transmisinya dapat secara vertikal maupun horizontal.
- 3) Penularan paternal terjadi secara horizontal sebagai akibat lebih sering kontak langsung antar keluarga.
- 4) Pada keluarga yang kedua suami istri mempunyai HBsAg positif apalagi disertai HBeAg, sudah pasti semua anaknya akan tertulari.
- 5) Oleh karena itu perlu sekali bagi mereka yang hidup di keluarga dekat diperiksa petanda serologis terhadap HVB. Dan bila ditemukan semua petanda serologis negatif perlu sekali diberi imunisasi untuk mencegah penularan. Imunisasi sebaiknya dilakukan sedini mungkin, yaitu terutama pada bayi yang baru lahir dari kelompok keluarga pengidap/penderita HVB.

KEPUSTAKAAN

1. Beasley RP. Hepatitis B Virus as the Etiologic Agent in Hepatocellular Carcinoma. *Epidemiologic Consideration*. *Hepatology* 1982; 2: 218–66 S.
2. Deinhart F, Gust ID. *Viral Hepatitis*. *Bull WHO* 1982 : 661.
3. Hadi S. Petanda Serologis Infeksi Hepatitis B di Beberapa Kota Besar di Indonesia. Naskah Lengkap KOPAPDI VII. Ujung Pandang 1987 : 557–66.
4. Gaiety RJ, Schoertzer IL. *Viral Hepatitis type B during Pregnancy, the Neonatal Period and Infancy*. *J Pediatr* 1977; 90 : 368–74.
5. Ohbayashi A, Okuchi K, Mayumi M. Familial Clustering of Asymptomatic Carrier of Australian Antigens and Patients with Chronic Liver Disease or Primary Liver Cancer. *Gastroenterology* 1972; 62 : 618–23.
6. Chen DS, Sung JL. Vertical and Intra-familial Transmission of Hepatitis B Virus. *Proc 5th Asian Pacific Congress of Gastroenterology*. Singapore 1976 : 68–72.
7. Julius, Sanin N, Hanif. *Survai Hepatitis B Antigen Orang Dewasa pada Suatu Masyarakat Pedesaan di Sumatera Barat*. Naskah Lengkap KOPAPDI V. Semarang 1981; 1 : 347–53.
8. Wabawa IDN, Bakta IM, Suhardjojo T, dkk. *Prevalensi Hepatitis Surface Antigen pada Suami-Istri Penderita Hepatitis Virus Akut*. Naskah Lengkap KOPAPDI VI. Jakarta 1984; 2 : 1322–29.
9. Julius. *Intra-familial Spreading of Viral Hepatitis B Infection in Family of Livei Diseases*. Abstract. VIIth Biennial Scientific Meeting of APASL. Jakarta. February 19–21, 1990 : 55.
10. Boxall AEH, Tarloro MJ, Flewett TH. *Transmission of HBsAg from Mother to Infant in Four Ethnic Groups*. *BMJ* 1978, i : 949–52.
11. Hoofnagle JH, Alter HJ. *Chronic Viral Hepatitis*. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH, (eds.): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Orlando:Grune–Stratton Inc. 1984. bal. 97–114.