

Titer Reseptor Poly-HSA dan HBeAg pada Pengidap HBeAg Sehat dan Hepatitis B Menahun

W. Soemarto

Sub Raglan Hepato-Gastroenterologi, Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr Soetomo, Surabaya

PENDAHULUAN

Secara ideal pada semua orang yang mengandung HBsAg perlu dilakukan pemeriksaan HBeAg di samping HBV-DNA untuk mengetahui daya penularannya. Seperti telah diketahui, HBeAg merupakan salah satu petunjuk adanya replikasi VB di samping HBV-DNA, karena bila HBeAg positif, artinya di dalam darah terdapat partikel Dane lengkap dalam jumlah besar¹).

Mengingat pentingnya arti pemeriksaan HBeAg dari segi klinik dan epidemiologik, maka diupayakan mencari parameter lain yang setara nilainya dengan HBeAg tetapi dapat dikerjakan dengan alat sederhana agar biayanya terjangkau oleh sebagian besar masyarakat. Pemeriksaan HBeAg yang sampai sekarang dilakukan dengan cara RIA maupun ELISA biayanya cukup mahal karena memerlukan peralatan dan reagensia yang mahal serta teknis juga relatif sulit dikerjakan.

Pada penelitian-penelitian terdahulu ditemukan bahwa banyak serum yang mengandung HBeAg dapat bereaksi dengan albumin serum manusia yang telah dipolimerisasikan (PHSA). Diduga bahwa reseptor untuk PHSA ini terdapat pada VB, dan akan mengikat PHSA dari serum manusia untuk menempel pada reseptor di dinding hepatosit⁴. Jadi dalam serum yang mengandung HBsAg terdapat r-PHSA dari VB yang akan bereaksi dengan PHSA; dan menurut Imai dkk (1979) serum yang mengandung HBsAg dan bereaksi dengan PHSA ini "sebagian besar" mengandung HBeAg. Temyata serum dengan HBeAg positif akan bereaksi lebih kuat dari pada yang anti-HBe positif². Imai dkk (1979) menemukan tes untuk mendeteksi r-PHSA dari VB ini yang sangat praktis dan mudah dikerjakan.

Penelitian ini dilakukan untuk menilai apakah titer r-PHSA ini sejalan dengan ada tidaknya HBeAg.

BAHAN DAN CARA

Penelitian dilakukan secara prospektif dalam periode antara September 1988 sampai Pebruari 1989 pada pen-

derita yang sedikitnya sejak 6 bulan sebelumnya mengandung HBsAg.

Pada semua penderita dilakukan pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, termasuk pemeriksaan serologik, pemeriksaan ultrasonografi, dan bila diperlukan pemeriksaan dilanjutkan dengan pemeriksaan foto esofagus dan pemeriksaan endoskopi. Bila pada dugaan hepatoma, juga dilakukan pemeriksaan Alpha Feto Protein dan pemeriksaan arteriografi. Pada beberapa pen derita dilakukan biopsi hati.

HBsAg diperiksa dengan metoda *Reversed Passive Hemagglutination*, menggunakan *kit* (Entebe cell, Hepatika Lab, Mataram). Titer HBsAg ditentukan oleh pengenceran tertinggi (serial 2 kali) yang masih memberikan hemaglutinasi. Reseptor albumin serum manusia yang dipolimerisasikan (r-PHSA) diperiksa dengan metoda hemaglutinasi, menggunakan reagen yang dibuat di Laboratorium Hepatitis NTB. Reagen hemaglutinasi dibuat dari eritrosit domba (SRBC) yang ditemplei PHSA. (Imai dkk, 1979). Sampel serum diencerkan secara serial dua kali dalam lempeng mikrositer, kemudian ditetaskan 25 mikroliter suspensi 1% SRBC yang telah ditemplei PHSA. Setelah inkubasi 1 jam pada temperatur kamar, hemaglutinasi yang terjadi dibaca. Titer ditunjukkan oleh pengenceran tertinggi (2 pangkat n) dari sampel yang masih memberikan hemaglutinasi.

HBeAg dan anti-HBe diperiksa dengan metoda *solid phase enzyme immunoassay*, dengan *kit* Institute of Immunology Co., Ltd., Tokyo, Japan.

Tes faal hati dan AFP dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik, sedangkan foto esofagus dan arteriografi dilakukan di Laboratorium Radiologi FK Unair-RSUD Dr. Soetomo.

Analisa statistik dilakukan dengan tes *t-Student*.

HASIL

Tujuh puluh lima penderita yang diikuti sertakan terdiri 2 kelompok besar; yaitu kelompok I 30 penderita pengidap sehat (P), dan kelompok II 45 penderita penyakit hati me-

nahun yang terdiri dari 23 Hepatitis Menahun (HM), 14 Sirosis Hati (SH) dan 8 Hepatoma (H).

Pada kedua kelompok besar ini diperbandingkan titer r-PHSA pada HBeAg dan anti-HBe positif. Penderita dengan HBeAg dan anti-HBe negatif tidak diperbandingkan karena jumlahnya dianggap terlalu sedikit.

Kelompok I.

Pada **gambar 1** tampak bahwa ada 11 penderita HBeAg positif, dengan -log titer r-PHSA rata-rata 5.86a (t = 5.86a) sedangkan 17 penderita pada anti-HBe positif dengan -log titer r-PHSA rata-rata 0.85a (r₂ = 0.85a). Temyata pada kelompok I ini (pengidap sehat) titer r-PHSA rata-rata pada HBeAg positif (5.86a) lebih tinggi dari pada yang anti-HBe positif (0.85a), dan perbedaan ini secara statistik bermakna (p<0.01).

Gambar 1. Titer r-PHSA pada HBeAg dan anti-HBe + pada kelompok I. (pengidap sehat)

	HBeAg +	anti-HBe +	HBeAg/anti-HBe -
- Log titer r-PHSA			
10a	*		
8a	**		
6a	***		
4a	*		
2a		++	A
0		+++++	A

Sigma : 64.5a 14.5a 1.5a
 N : 11 17 2 Jumlah 30
 Mean : 5.86a 0.85a 0.75a
 SD : 1.45a 0.82a 1.06a

Keterangan :

- * = titer r-PHSA pada pengidap dengan HBeAg yang positif
- + = titer r-PHSA pada pengidap dengan anti-HBe positif
- A = titer r-PHSA pada pengidap yang baik HBeAg maupun anti-HBe-nya negatif
- A = log. 2 = 0.3010

Untuk mencari titer r-PHSA yang dapat dipakai sebagai pembatas antara kemungkinan adanya HBeAg positif: atau negatif pada kelompok I ini, maka diambil titer r-PHSA sebesar R₁ - 1 SD, yaitu 5.86a - 1.45a = 4.41a atau dibulatkan menjadi 4.5a. Apabila titer r-PHSA 4.5a ini dipakai sebagai titer pembatas maka dari **gambar 1** terdapat 10 dari 11 penderita pada HBeAg positif yang titer r-PHSA-nya di atas 4.5a, hanya seorang dengan titer r-PHSA-nya di bawah 4.5a; sedangkan tidak seorangpun pada anti-HBe positif yang titer r-PHSA-nya di atas 4.5a (**tabel 1**).

Kelompok II.

Pada **gambar 2** terdapat 10 penderita penyakit hati dengan HBeAg positif. dengan -log titer r-PHSA rata-rata 2.5a (x_r = 2.5a) dan 32 orang dengan anti-HBe positif dengan -log titer r-PHSA rata-rata 1.03a (x₂ = 1.03a).

Tabel 1. Titer r-PHSA pada HBeAg dan anti-HBe positif pada kelompok I.

Titer r-PHSA	HBeAg +	Anti-HBe +	
> 4.5a	10	0	
< 4.5 a	1	17	2 sisa
n = 30	11	17	2 sisa

Keterangan :

- Sensitivitas = 10/11 = 90.9%
- Spesifisitas = 17/17 = 100%
- Positive predictive value = 10/10 = 100%
- Negative predictive value = 17/18 = 95 %

Gambar 2. Titer r-PHSA pada HBeAg dan anti-HBe pada kelompok II (penyakit hati menahun).

	HBeAg +	Anti-HBe +	HBeAg/anti-HBe -
- Log. titer r-PHSA			
7a			
6a			
5a		*	
4a		*	
3a		*a+	
2a		++	
1a	*	+++ +++++ A	+
0	**	*****+	

Sigma : 25a 33a 2a
 n : 10 32 3 Jumlah 45
 Mean : 2.5a 1.03a 0.66a
 SD : 2.53a 1.40a 1.15a

Keterangan :

- * = Hepatitis Manahan (HM)
- + = Sirosis Hepatis (SH)
- A = Hepatoma (H)
- a = log. 2 = 0.3010

Di sinipun terlihat bahwa x_t (2.5a) lebih tinggi dari x₂ (1.03a), tetapi perbedaan ini secara statistik tidak bermakna (p>0.05).

Apabila titer r-PHSA 4.5a sebagai pembatas diterapkan pada kelompok II, maka akan terdapat gambaran seperti terlihat pada **tabel 2**, dengan mengabaikan 3 penderita yang HBeAg dan anti-HBe negatif.

PEMBAHASAN

Pada tahun 1974 dilaporkan adanya faktor yang dapat menimbulkan aglutinasi eritrosit domba yang ditempel dengan polimer albumin serum manusia (PHSA). Faktor tersebut didapatkan pada serum penderita penyakit hati yang HBSAg-nya positif. Pada tahun 1979 Imai dkk melaporkan bahwa faktor tersebut berkaitan langsung dengan HBSAg, walaupun tidak semua serum dengan HBSAg positif dengan titer yang kurang lebih sama menunjukkan reaktivitas yang

Tabel 2. Titer r-PHSA pada HBeAg dan anti-HBe positif pada kelompok II.

Titer r-PHSA	HBeAg +	Anti-HBe +	
> 4.5a	3	2	
< 4.5a	7	30	3 sisa
n = 45	10	32	3 sisa

Keterangan :

Sensitivitas = $3/10 = 30\%$

Spesifisitas = $30/32 = 94.5\%$

Positive predictive value = $3/5 = 60\%$

Negative predictive value = $30/37 = 82.5\%$

Catatan : Nilai pembatas $4.5a = 4.5 \log_2 =$ titer r-PHSA pada pengenceran 2 pangkat 4.5 (4.52).

sama. Ternyata serum dengan HBsAg positif akan bereaksi lebih kuat bila juga didapatkan HBeAg, sedangkan bila terdapat anti-HBe maka serum kurang bereaksi². Pada penelitian lebih lanjut ternyata bahwa r-PHSA didapatkan pada partikel Dane, yaitu partikel HBsAg yang bulat maupun yang memanjang yang dihasilkan pada fase HBeAg masih positif. Jadi HBsAg dari serum yang HBeAg-nya positif berbeda dengan HBsAg dari serum dengan anti-HBe, dalam arti bahwa HBsAg pada serum yang HBeAg positif mempunyai r-PHSA yang lebih tinggi titernya dari pada yang anti-HBe positif⁴.

Pada tahun 1983 dilaporkan bahwa titer reseptor ini mempunyai arti penting terhadap prognosis penyakit. Apabila nilai awal dari reseptor ini pada hepatitis B rendah, maka akan terjadi konversi menjadi anti-HBe.

Dari uraian di atas jelas adanya dugaan keterkaitan yang erat antara r-PHSA dengan HBeAg. Maka apabila r-PHSA dapat diperiksa, hasil yang didapat sedikit banyak akan mencerminkan pula keadaan HBeAg dalam serum yang diperiksa.

Tes aglutinasi untuk mengetahui adanya r-PHSA telah dikembangkan oleh Imai dkk. (1979). Tes ini dianggap lebih sederhana, lebih mudah dilaksanakan dan memerlukan peralatan yang lebih murah dari pada tes untuk menentukan HBeAg dengan cara ELISA dan RIA. Yang perlu diteliti lebih lanjut ialah apakah r-PHSA ini mempunyai arti yang sama untuk berbagai keadaan penyakit hati seperti penyakit hati akut, menahun dan pengidap sehat.

Pada penelitian ini diperbandingkan titer r-PHSA pada pengidap sehat dengan HBeAg dan dengan anti-HBe. Ternyata bahwa titer r-PHSA pada yang HBeAg positif mengelompok pada titer yang lebih tinggi daripada yang dengan anti-HBe, sehingga nilai rata-ratanya jauh berbeda (**Gambar 1**). Hal ini sesuai dengan pernyataan Imai dkk (1979). Nilai rata-rata r-PHSA pada HBeAg (5.86a, SD 1.45a) berbeda secara bermakna dengan nilai rata-rata pada anti-HBe untuk kelompok pengidap sehat (0.85a, SD 0.82a) ($p < 0.01$). Bila dibandingkan nilai rata-rata r-PHSA pada HBeAg dengan anti-HBe pada kelompok penyakit hati menahun, maka terdapat perbedaan yang tidak terlalu besar dan juga tidak bermakna pada tingkat $p > 0.05$. Apabila perbedaan HBeAg dari anti-HBe dalam nilai titer r-PHSA dinyatakan dengan suatu nilai pembatas atau nilai ambang, yang pada penelitian ini diambil $Mean - 1 SD$ atau $5.86a - 1.45a$, atau 4.5a, maka

didapatkan angka-angka sensitivitas, spesifisitas dan nilai prediksi seperti yang terpapar pada **tabel 1 dan 2**.

Nampaknya dad penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa pada pengidap sehat pemeriksaan r-PHSA dapat menggantikan pemeriksaan HBeAg, oleh karena sensitivitas maupun spesifisitasnya, yang cukup tinggi. Hal ini berbeda dengan apa yang ditemukan oleh Soewignyo dkk, yang mendapatkan nilai sensitivitas hanya sekitar 50%³.

Di pihak lain, pada penderita penyakit hati menahun, dengan nilai rata-rata sebesar 1.5, maka nilai ambang 4.5 tak dapat menjangkau arti yang bermakna, oleh karena semua penderita baik dengan HBeAg maupun dengan anti-HBe mempunyai nilai r-PHSA di bawah nilai ambang. Pada **gambar 2** juga dapat terlihat, bahwa sebaran nilai r-PHSA pada penderita penyakit hati menahun dengan HBeAg yang positif terlalu bervariasi, sehingga karenanya juga didapatkan nilai simpangan baku (SD) yang lebih tinggi dari nilai rata-rata (*mean*).

Nampaknya pada penderita penyakit hati menahun dalam berbagai bentuknya, secara kelompok, pemeriksaan r-PHSA tidak dapat memberikan informasi apa-apa tentang ada tidaknya HBeAg. Apakah hal ini juga berlaku bagi masing-masing jenis penyakit hati menahun secara sendiri-sendiri, masih perlu diteliti lebih lanjut dengan jumlah penderita yang lebih banyak.

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

Telah diteliti titer r-PHSA dan HBeAg serta anti-HBe pada 30 pengidap sehat dan 45 penderita penyakit hati menahun, yang terdiri dari 23 penderita penyakit hepatitis menahun, 14 penderita sirosis hati dan 8 penderita karsinoma hati.

Pada pengidap sehat didapatkan titer r-PHSA rata-rata 5.86a pada penderita yang HBeAg positif, dan berbeda bermakna dengan yang anti-HBe positif (0.85a) ($p < 0.01$).



Bila dibandingkan dengan sensitivitas dan spesifisitas terhadap HBeAg/anti-HBe, maka didapatkan nilai-nilai yang cukup tinggi, sehingga dapat disimpulkan, bahwa pemeriksaan r-PHSA pada pengidap sehat dapat menggantikan pemeriksaan HBeAg.

Pada kelompok penyakit hati menahun, secara kelompok didapat titer rata-rata r-PHSA yang juga lebih tinggi pada yang HBeAg positif daripada yang anti-HBe positif, tetapi perbedaan ini tidak bermakna ($p > 0.05$). Apabila sebagai nilai batas diambil titer r-PHSA pada pengidap sehat, maka pemeriksaan r-PHSA sebagai pengganti pemeriksaan HBeAg hanya akan berguna untuk pengidap sehat dan tidak pada kelompok penyakit hati menahun.

KEPUSTAKAAN

1. Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis B e antigen and Antibody (HBeAg/Anti-HBe) in: Gerety RY (ed): Hepatitis. New York Academic Press Inc.; 1985. p 47-76.
2. Thung SN, Gerber MA. Hepatitis B virus and Poly-albumin receptors. Progress in Liver Diseases, VIII. Grune and Stratton; 1986 : p. 335-45.

3. Soewignjo S, Widjaja A, Muljanto D, Sumarsidi, Mayumi M. Aglutinasi eritrosit yang diliputi Albumin Serum Manusia, suatu petunjuk dari adanya HBeAg dalam sera yang HBsAg positif. Pertemuan Ilmiah ke II, PPHI, Jakarta, 1983, hal. 327-36.
4. Alberti A, Pontisso E, Schiavon E, Realdi G. An antibody which precipitates Dane particles in Acute Hepatitis type B; relation to receptor sites which bind Polymerized Human Serum Albumin on virus particles. Hepatology 1984; p 4 : 220-6.
5. Gerken G, Manns M, Wass G. Virus associated receptors for Polymerized Human Serum Albumin (r-PHSA) in patients with Chronic Active Hepatitis B treated with Recombinant Leucocyte A Interferon, Digestion 1987; p 37 : 96-102.
6. Milich DR, Gottfried TB, Vyas GN. Characterization of the inter-action between Polymerized Human Albumin and Hepatitis B Surface Antigen. Gastroenterology 1981; p 81 : 219-25.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih saya sampaikan kepada dr. Siswanto dari Lab/UPF Patologi Klinik F.K. UNAIR Surabaya yang telah membantu dalam pengambilan dan pengiriman sampel darah penderita ke Lab. Hepatitis Mataram, serta kepada dr. Mulyanto beserta Staf dari Lab. Hepatitis Mataram yang telah melakukan pemeriksaan laboratorium yang diperlukan.

