

Penyakit Hepatitis Virus

Dr. Imran Lubis

Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
Departemen Kesehatan R.I., Jakarta

PENDAHULUAN

Paling sedikit ada 4 virus hepatitis yang dapat dibedakan dengan jelas yaitu : hepatitis A, hepatitis B, hepatitis non-A non-B dan hepatitis Delta.' Karakteristik virus penyebab hepatitis A dan hepatitis B telah diketahui sehingga kit diagnosa antibodi dan antigen dapat dibeli di pasaran. Baru sebagian karakteristik virus hepatitis non-A non-B dan hepatitis Delta telah diketahui, sehingga pemeriksaan antibodi dan antigen hanya dapat dilakukan di laboratorium tertentu saja sedangkan kit diagnostik kedua virus ini masih belum bisa didapatkan di pasaran.

Tampak pada **Tabel I** keadaan penyakit hepatitis di negaranegara Asia Tenggara.² Penyakit hepatitis A mencakup 47% - 72% sebagai penyebab hepatitis pada anak dan 6,9% - 45% pada dewasa. Untuk hepatitis B berkisar antara 10% - 30% pada anak dan 16% - 79% pada dewasa, dan untuk hepatitis NANB adalah 4,6% - 40% pada anak dan 8,7% - 76% pada dewasa.

Tabel 1. Hepatitis virus sporadik di Asia Tenggara

Negara	Frekuensi tipe vinas Hepatitis					
	Hepatitis A		Hepatitis B		Hepatitis NANB	
	Anak	Dewasa	Anak	Dewasa	Anak	Dewasa
Bangladesh	—	6,9	—	16,0	—	76,0
Burma	49,0	10,0	15,0	21,0	35,9	69,0
India	50,0	8,1	10,0	31,0	40,0	60,9
Indonesia	71,0	45,0	16,0	20,0	23,0	35,0
Mongolia	65,0	12,0	30,0	79,0	4,6	8,7
Nepal	49,0	11,0	19,0	37,5	32,0	52,0
Sri Lanka	58,0	10,7	20,0	44,0	22,0	45,3
Thailand	72,0	34,0	11,0	36,0	17,0	30,0

(Sumber : *Viral Hepatitis in South-East Asia Region*, WHO)

HEPATITIS A

Penyakit hepatitis A masih endemis di negara berkembang, terutama karena keadaan lingkungan yang masih buruk.³ Cara penularan yang umum adalah melalui kontaminasi makanan dan air minum oleh tinja penderita. Terakhir dilaporkan gejala penyakit hepatitis A lebih berat di negara Thailand dan Indonesia, karena keadaan lingkungan sudah membaik dan lebih banyak menyerang penderita umur lebih dewasa.

Hepatitis A dapat didiagnosis dengan salah satu cara sbb.:

- 1) Isolasi partikel virus atau antigen virus HAV (Hepatitis A Virus) dalam tinja penderita.
- 2) Kenaikan titer anti-HAV
- 3) Kenaikan titer IgM anti-HAV.

Cara yang terbaik adalah cara ke tiga karena kenaikan antibodi yang pertama kali terjadi pada kasus akut adalah kelas IgM dan IgM ini tidak lama kemudian akan menghilang. Kedua tes lainnya memerlukan pemrosesan tinja yang makan waktu dan tenaga lebih banyak atau memerlukan jumlah serum yang lebih banyak.

Pada tahun 1986, P.J. Provost dkk telah menemukan *Live Attenuated* vaksin hepatitis A, dari *strain* CR326F yang berasal dari tinja penderita hepatitis A, di Costa Rica.⁴ Virus hepatitis A ini telah mengalami beberapa kali pasase pada jaringan *fetal rhesus monkey kidney* (FRhK6). *Human Diploid Lung* (MRCS) yang akhirnya dapat menurunkan faktor-faktor patogennya dan dapat digunakan untuk manusia sebagai vaksin dengan hasil yang baik.

HEPATITIS B

Penyakit hepatitis B menjadi sangat penting karena :

- 1) Makin lama jumlah penderita makin meningkat
- 2) Dapat menimbulkan *sequelae* (gejala sisa) dan 60% sebagai penyebab *kanker hepatoseluler*.
- 3) Dapat ditularkan dari ibu pengidap (terutama dengan HBeAg positif) ke bayi yang dilahirkannya. Penyakit hepatitis B merupakan penyakit yang dapat sembuh

sendiri (*self limiting disease*), dengan atau tanpa gejala klinik berat. Tetapi 90% penderita golongan bayi dan 10% penderita dewasa biasanya tidak dapat sembuh dan dapat menjadi kronik persisten sepanjang hidupnya (*persistent life-long chronic*).

Selama penderita sakit hepatitis B, berbagai macam antibodi dibentuk dan dapat diperiksa, misalnya HBsAg, anti-ABsAg, HBcAg, anti-HBcAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-Delta. Kegunaan pemeriksaan *hepatitis marker* tersebut adalah untuk menentukan prognosis penyakit, status sebagai pengidap yang di sini tidak akan dibicarakan lebih lanjut.

HEPATITIS DELTA

Delta antigen adalah suatu antigen dari virus hepatitis yang rusak yang kemudian menginfeksi orang yang telah mengandung virus hepatitis B; tanpa adanya virus hepatitis B maka Delta antigen ini tidak dapat menimbulkan penyakit.^{1,3} Infeksi ini terjadi akibat suatu infeksi bersama (*co-infection*) antara Delta antigen dan hepatitis B atau infeksi Delta antigen pada orang yang telah menjadi pengidap kronis hepatitis B (*superinfection*).

Diagnosis hepatitis Delta ini sulit karena antigen timbul hanya sebentar sekali pada fase akut penyakit, titer IgM anti-Delta sangat rendah.⁵

Delta antigen ini diduga tersebar luas di seluruh dunia, dan pernah dilaporkan epidemik di Amerika Selatan.

HEPATITIS NANB

Penyakit hepatitis NANB dibagi menjadi dua bentuk yaitu : bentuk *post transfusion* (PT NANB) yang masih jarang ditemukan dan *enterically transmitted* (ET NANB) yang merupakan cetusan wabah dan mulai banyak dilaporkan. Angka *case fatality rate* (CFR) ET NANB pada saat wabah terjadi adalah 2% – 5%, terutama pada ibu hamil trimester ke tiga dengan CFR sebesar 10% – 15%, pada trimester pertama angka kematiannya rendah. Masa inkubasi rata-rata adalah 6 minggu, banyak menyerang golongan dewasa muda.

Penelitian di Jakarta dan Bandung menunjukkan bahwa gejala penyakit hepatitis NANB di Jakarta lebih berat daripada di Bandung.⁶ Paling sedikit ada 2 wabah hepatitis NANB pada tahun 1987 - 1988 yaitu di Sintang (2.000 kasus) dan Sandai (508 kasus) dan telah dapat diisolasi virus hepatitis NANB yang pertama kalinya, wabah lain yang pernah dilaporkan dari Bandung tahun 1985. Angka kematian pada wanita usia subur adalah 19% – 26%.

DASAR PEMERIKSAAN HEPATITIS MARKER

Pemeriksaan hepatitis B yang paling penting adalah HBsAg. HBsAg ini dapat diperiksa dari serum, semen, air liur, urin dan cairan tubuh lainnya. HBsAg diperiksa pertama kali secara metoda imunodifusi, yang mudah dikerjakan, murah, dan spesifik, tetapi lambat dan tidak sensitif.¹ Generasi kedua pemeriksaan HBsAg adalah dengan metoda *counter-immunoelectrophoresis* (CIEP) dan *complement fixation* (CF) yang lebih sensitif 2 – 10 kali daripada imunodifusi. Metoda paling sensitif adalah *radio-immunoassay* (RIA) dan *enzyme-immunoassay* (EIA-ELISA). Tes ini sangat sensitif (36 kali dari tes imunodifusi) dan sangat spesifik. Pembuatan antigen untuk pemeriksaan ELISA didapatkan dari hasil monoklonal dan pembuatan antibodi dari radio-aktif. Metoda EIA mampu mendeteksi HBsAg sekecil 0,5 µg/l

(konsentrasi HBsAg dalam plasma dapat mencapai 1 g/l). Tes EIA dan RIA mampu mendeksi 95% penderita hepatitis B. Metoda EIA yang dipasarkan menggunakan metoda *double sandwich* seperti yang direkomendasikan oleh WHO.

Kit diagnosa HBsAg buatan Indonesia adalah Entebe RPHA, yang mempunyai sensitivitas 78,6% dan spesifisitas 80% (Djoko Yuwono, 1988) dibandingkan dengan kit Hepates-3.⁷ Kit Entebe RPHA ini berharga lebih murah dari kit impor seperti Hepatest-3, Hepatek-HBsAg, Serodia-HBs. Dasar metoda pemeriksaan RPHA dan Elisa tersebut dapat dibaca pada *leaflet* masing-masing kit, dan tidak akan diulang disini.

Dengan menggunakan pemeriksaan 2 *marker* hepatitis yaitu HBsAg dan IgM anti-HAV diagnosis dapat ditegakkan pada 95 – 99% penyakit hepatitis B. Bila menggunakan cara ini ada dua keadaan penting yang perlu diperhatikan, yaitu :

- 1) Misdiagnosis keadaan hepatitis B dengan non-A non-B
- 2) Misdiagnosis hepatitis non-A non-B dengan hepatitis B.

Keadaan pertama terjadi pada kasus hepatitis B stadium akut atau *late acute* dengan titer HBsAg sangat rendah. Dan keadaan kedua terjadi pada infeksi hepatitis non-A non-B pada pengidap kronis hepatitis B. Kemungkinan terjadinya misdiagnosis tersebut tergantung pada angka endemisitas pengidap kronis HBsAg di suatu daerah, misalnya di Amerika Utara dan Eropa Barat sebesar 1%, di Asia Tenggara dan RRC sebesar 15%.

Misdiagnosis ini dapat diatasi dengan tampilnya pemeriksaan IgM anti-HBc (deteksi antibodi terhadap antigen *core* pada stadium akut) yang dapat dengan mudah membedakan antara hepatitis B dan hepatitis non-A non-B.

DIAGNOSIS

Diagnosis penyakit hepatitis virus terdiri dari :

- 1) Gejala klinik penyakit hepatitis
- 2) Gejala laboratorium klinik : kenaikan 3 kali kadar ALT (SGPT, SGOT, *Alkaline Phosphatase*).
- 3) Konfirmasi dari hasil serologi hepatitis *marker*.

Tampak pada **Tabel 2** cara melakukan diagnosis penyakit hepatitis berdasarkan hasil serologi hepatitis *marker*.¹

Tabel 2. Diagnosis penyakit hepatitis virus

Marker Serologi				
HBsAg	IgM anti-HAV	IgM anti-HBc	IgM anti-Delta	Diagnosis
+	-	+	-	Hepatitis B Akut
-	-	+	-	Late Hepatitis B Akut
+	-	+	+	Hepatitis B Akut dan Hepatitis Delta Akut (<i>Coinfection</i>)
+	-	-	+	Hepatitis Delta pada pengidap kronik
-	-	-	-	Hepatitis B (<i>Superinfection</i>)
+	-	-	-	Hepatitis non-A non-B Akut
-	-	-	-	Hepatitis non-A non-B Akut pada pengidap kronis hepatitis B
-	+	-	-	Hepatitis A Akut
+	+	-	-	Hepatitis A Akut pada pengidap kronis hepatitis B

Keadaan penyakit Hepatitis di Indonesia

Penyakit hepatitis virus di Indonesia mencakup 60% dari seluruh penyakit hati yang dirawat di rumah sakit, penyakit hati sendiri merupakan 16 - 17% dari seluruh penyakit yang dirawat. *HBsAg rate* pada donor darah pada umumnya berkisar antara 5% - 6%, pada setiap daerah mempunyai nilai yang berbeda-beda antara 3% - 20%. Sedangkan anti-*HBsAg* berkisar antara 46% - 48%.²

Di antara tenaga rumah sakit angka pengidap sama dengan di masyarakat, hanya nilai anti-*HBs* lebih tinggi. Hubungan antara sirosis hepatitis dengan hepatitis B di Jakarta adalah 49% dan dengan *hepatocellular carcinoma* adalah 68%. Data rumah sakit menunjukkan bahwa penderita hepatitis ternyata 40 - 50% karena HAV, 20% karena HBV dan 30 - 40% karena hepatitis NANB. Perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2,5 : 1 dan puncak penyakit terjadi pada musim hujan.

Pengembangan dan percobaan vaksin Hepatitis B bentuk *plasma derived* sedang dilaklkan di Lombok sebagai *pilot project* ntk melakukan imnisasi di Ldoensia masa mendatang, bersama dengan program EPI

Tabel 3. Status pengidap hepatitis B di Asia Tenggara

Negara	Rate pengidap %	Jumlah penduduk (X 10 ³)	Jumlah pengidap (X10 ³)
Bangladesh	9	1000.000	900
Buena	10-12	39.000	4.100
India	5	760.000	38.000
Indonesia	6	164.000	9.840
Mongolia	12-14	2.000	280
Nepal	6	16.000	960
Sri Lanka	0,9	16.000	159
Thailand	8-10	51.000	5.100

Sumber : *viral Hepatitis in South-East Asia Region, WHO*

VAKSINASI HEPATITIS B

Dasar pemikiran dari imunisasi terhadap hepatitis B yang terpenting adalah fakta bahwa anti-*HBsAg* yang merupakan antibodi humoral yang ditujukan terhadap *HBsAg* adalah suatu antibodi yang dapat mencegah terjadinya penularan infeksi hepatitis B.⁸ Karena itu untuk mencegah infeksi HBV dapat diberikan suntikan anti-*HBs* (imunisasi pasif) atau dengan memberikan suntikan *HBsAg* untuk menimbulkan anti-*HBsAg* dalam tubuh resipien (imunisasi aktif).

Macam-macam Vaksin Hepatitis B

A) Vaksin yang dibuat dari *sera carrier* :

Dari sera yang mengandung *HBsAg* dipisahkan partikel 22nm yang berasal dari virusnya yang secara teoritik sudah tidak mengandung partikel infeksi. Untuk menambah amannya vaksin ini masih dilakukan inaktivasi dengan proses enzimatik, pemanasan atau pemberian formalin. Pembuatan vaksin ini dilakukan oleh *Netherland Blood Transfusion Centra* dan vaksin buatan Korea.

B) Vaksin yang tidak dibuat dari *sera carrier* :

1) *HBsAg* yang dibuat dari kultur sel-sel hepatoma yang memproduksi *HBsAg* (*Alexander cell*). Sel ini hanya memproduksi *HBsAg* saja (tanpa *core*) sehingga tidak infeksius.

2) *HBsAg* yang diperoleh dari *genetic engineering* atau teknologi rekombinasi DNA. DNA dari HBV "disisipkan" dalam *genome* dari inti sel organisme lain yang strukturnya sederhana sehingga organisme tersebut akhirnya memproduksi *HBsAg*. Dengan melakukan pembiakan sel organisme tersebut maka dapat diperoleh *HBsAg* dalam jumlah besar.

Organisme yang pernah dipergunakan untuk memproduksi *HBsAg* dengan teknik rekombinasi DNA adalah : kuman *E. coli*, sel-sel eukaryotik dari mammalia (rodentia) serta sel ragi *yeast*. Yang sekarang digunakan adalah dengan menggunakan sel ragi, bahkan telah dicoba pada manusia dengan hasil yang baik.

Di samping itu teknik rekombinasi juga telah dilakukan dengan menggunakan virus *vaccinia* yang *genomenya* disisipi DNA HBV. Virus *vaccinia* yang telah disisipi ini dapat disuntikkan hanya satu kali saja sebab di samping infeksi dengan virus *vaccinia* tersebut maka virus tersebut dapat terus memproduksi *HBsAg* yang memberikan imunisasi aktif dalam waktu yang lama.

3) Polipeptida yang dibuat secara sintetik yang bila disuntikkan akan menimbulkan anti-*Hbs*.

PENUTUP

Masalah penyakit Hepatitis B di Indonesia sudah menjadi penting melihat dari angka pengidap tersebut di atas. Minimal *exposure rate* atau presentase dari kelompok individu sehat dewasa yang pernah kena infeksi HBV yang diperoleh dengan menjumlahkan frekuensi *HBsAg* dan anti-*HBs* berkisar antara 40% - 60%, dan bila dipakai parameter RIA maka diperoleh angka 60% - 80% penduduk dewasa di Indonsia pernah kena infeksi HBV.

Berbagai penelitian di rumah sakit di Indonsia menunjukkan angka frekuensi sirosis hepatis sekitar 3,5%, hepatoma 2,2% - 2,8% dari seluruh penderita. Hal tersebut di atas menunjukkan bahwa untuk meningkatkan umur harapan hidup penduduk Indonesia di masa mendatang perlu dilakukan imunisasi terhadap penyakit Hepatitis B.

Selama 3 tahun terakhir ini telah dilaporkan 3 wabah hepatitis NANB, sehingga untuk mengurangi kematian pada ibu hamil trimester ketiga perlu dipikirkan juga pengumpulan antibodi konvalesen penderita yang sudah sembuh untuk menurunkan angka kematian tersebut.

KEPUSTAKAAN

- Field HA, Maynard JE. Sērodiagnosis of acute viral hepatitis, PAHO/83.16. 1983.
- Andjaparidze AG. Viral Hepatitis in South-East Asia Region, SEA Adv. Comm. on Health Research, Fifteenth Session, Jakarta 6-12 June 1989.
- Andjaparidze AG. Global Situation of ET-NANB Hepatitis, Intercoountry Meeting, WHOISEARO, 10-13 July 1989.
- WHO, Second Technical Advisory Group on Viral Hepatitis, Geneva 2-6 December 1985.
- WHO, Scientific group on viral Hepatitis B and its related liver diseases, Nagasaki, 29 Sept - 2 Oct 1982.
- Imran Lubis et al. Report on ET NANB Hepatitis in Indonesia Intercoountry Meeting on Review of ongoing studies on non-A non-B hepatitis, WHO/SEARO, 10-13 July 1989.
- Djoko Yuwono, Perbandingan mutu RPHA (Reversed Passive Hemaglutination) kit virus hepatitis B, buatan Mataram, Lombok, Laporan intern Puslit Penyakit Menular. 1988.
- Soewignyo Soemohardjo, Vaksinasi Hepatitis B, Naskah lengkap Simposium Hepato-Gastroenterologi, Mataram, 4 Oktober 1986.