

Patogenesis Virus Hepatitis B

Donna Mesina R. Pasaribu*

*Bagian Mikrobiologi FK UKRIDA

Alamat Korespondensi : Jl Terusan Arjuna No. 6 Jakarta Barat

Abstrak

Penyakit hepatitis yang disebabkan virus hepatitis B (HBV), virus dengan genom DNA serat ganda dan mempunyai tiga struktur protein yaitu: antigen permukaan (HBs Ag), antigen inti (HBc Ag) dan antigen e (Hbe Ag). Setelah virion masuk kedalam sel hepatosit, DNA virus bebas ekstrakromosom atau terintegrasi di dalam nukleus sel hepatosit. Replikasi genom diawali dengan pembentukan kopi RNA rantai panjang, oleh enzim DNA polimerase dikopi menjadi DNA serat ganda, sebagai virion matang. HBV tidak memberikan efek sitopatologik secara langsung pada sel-sel hati tetapi efek patologik terjadi karena aktivasi imun mediator.

Kata kunci : fulminan hepatitis, struktur HBV, *partly dsDNA*

Abstract

Hepatitis disease is caused by hepatitis B virus (HBV), a hepadna virus containing a partially double-stranded circular DNA genome and three important antigens: HBsurface antigen, HBcore antigen and Hbe antigen. Replication of viral nucleic acid strats within the hepatocyte nucleus where viral DNA can be free, extrachromosomal or integrated. To replicate hepadnavirus DNA, a full-length RNA copy, and this copied DNA by polimerase to form double-stranded DNA as the virion matures. HBV is not directly cythopathic for liver cells, and the pathology is largely immune mediated.

Key words : fulminan hepatitis, structure HBV, *partly dsDNA*

Pendahuluan

Hepatitis dapat didefinisikan sebagai suatu proses nekroinflamatorik yang mengenai sel-sel hati. Prosesnya sendiri dapat disebabkan oleh berbagai hal seperti oleh virus, bahan kimia, obat-obatan dan lain-lain. Saat ini vrus yang mengakibatkan hepatitis diketahui ada tujuh macam yaitu virus hepatitis A,B, C, D, E, G dan yang terakhir TT.

Hepatitis yang disebabkan oleh virus hepatitis B pertama kali ditemukan oleh Blumberh tahun 1965. Penelitian Blumberh menunjukkan adanya antibodi yang dihasilkan terhadap senyawa poliprotein dari dua orang penderita hemopili yang sering mendapatkan

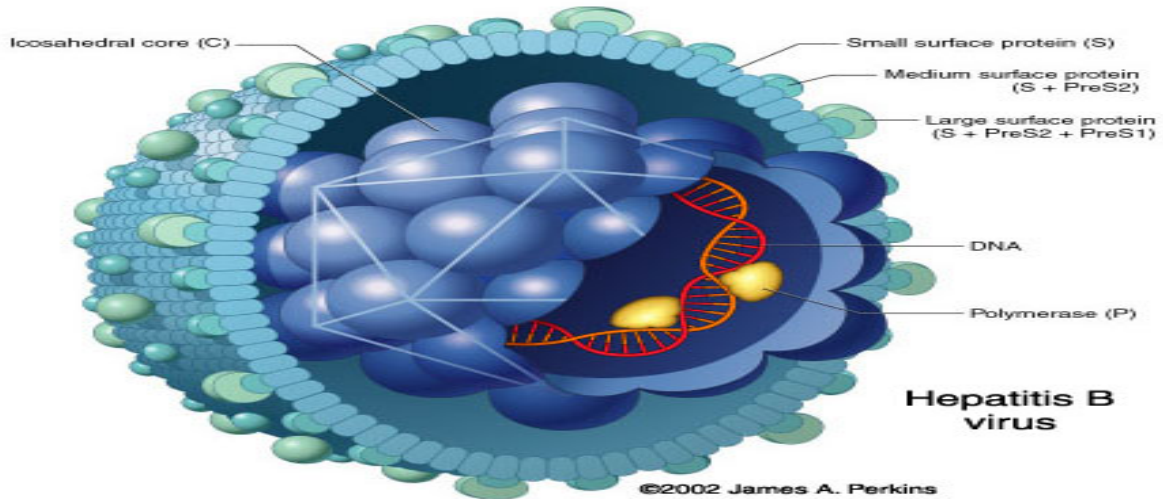
transfusi darah, mereka memiliki antibodi yang dapat bereaksi dengan antigen dari seorang aborigin Australia.¹ Pada saat itu didapatkan bahwa antigen tersebut ditemukan pada 20% penderita virus hepatitis.¹ Antigen ini sebelumnya dinamakan dengan *Australia antigen* yang sekarang dikenal dengan nama **HBsAg**. Pada tahun 1970 Dane, untuk pertama kali dapat melihat partikel HBsAg dan partikel HVB yang utuh dengan mikroskop elektron.^{1,2}

Struktur dan Komposisi Virus

Gambaran mikroskopik elektron HBsAg menampilkan tiga bentuk morfologi yang terdiri dari partikel membulat dengan diameter 22 nm. Partikel kecil ini dibentuk oleh HBsAg sebagai

bentuk tubular dan filamen menyusun diameter diameter lebih kurang 200 nm. Yang lebih besar, virion bulat ukuran 42 nm terlihat agak jarang. Permukaan luar atau selubung, mengandung HbsAg, mengelilingi inti nukleokapsid yang mengandung HBcAg berukuran 27nm.¹⁻⁵ Genom virus sebagian terdiri

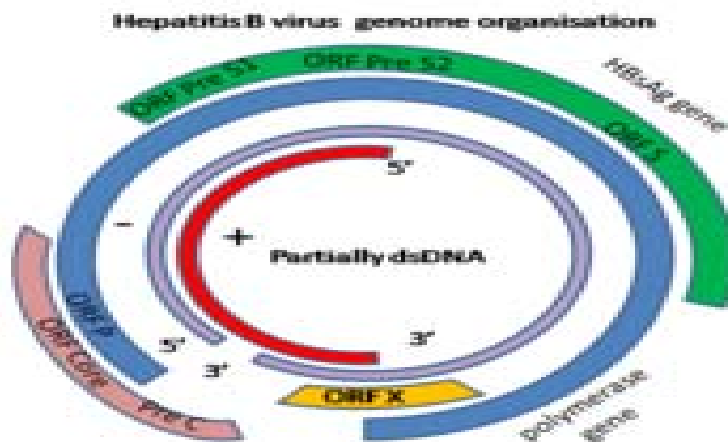
virion secara keseluruhan sehingga membentuk dari DNA sirkuler untai ganda dengan berat molekul kurang lebih 2×10^6 , dan panjangnya 3200 bp. Isolasi yang dilakukan terhadap HBV yang berbeda memberikan 90-98% urutan nukleotida yang homolog.²



Gambar 1. Struktur virion Hepatitis B^{1,4}

Terdapat empat *open reading frame* yang menyandi tujuh polipeptida. Diantara gen-gen yang dimiliki yaitu *gen S* dan *pre-S* yang mengkode HBsAg dan mempunyai tiga kerangka kodon awal, *gen C* dan *pre-C* mempunyai dua kerangka kodon awal dan menyandi HBcAg dan ditambah protein HBe yang diproses menjadi

HBeAg, *gen P* yang mengkode DNA polimerase serta *gen X* yang mengkode HBxAg yang berfungsi untuk memacu ekspresi seluruh gen virus dengan cara berintegrasi pada daerah gen tertentu pada genom host. Dengan demikian HBxAg memiliki sifat transaktifasi dan penting untuk replikasi HBV yang efisien.^{1,2}



Gambar 2. Struktur genom virus¹

Stabilitas HbsAg tidak selalu sama dengan stabilitas penyebab infeksi (partikel virion). Namun keduanya stabil pada suhu -20°C selama lebih dari 20 tahun, tahan terhadap pembekuan, dan pencairan yang berulang. Virus juga tahan terhadap pemanasan 37°C selama 60 menit dan tetap hidup setelah dikeringkan dan disimpan pada 25°C selama 1 minggu. Virion HBV (bukan HBsAg) peka terhadap suhu 100°C selama 60 menit atau terhadap masa inkubasi yang lebih lama (60°C selama 10 jam) tergantung sumber spesimen virus. HBsAg stabil pada pH 2,4 selama 6 jam tapi inaktivitas HBV akan menghilang. HBsAg dalam plasma atau produk darah lainnya tidak dapat dirusak oleh penyinaran ultra violet dan infektifitas virusnya juga tahan terhadap penyinaran tersebut.^{1,2}

Replikasi Virus

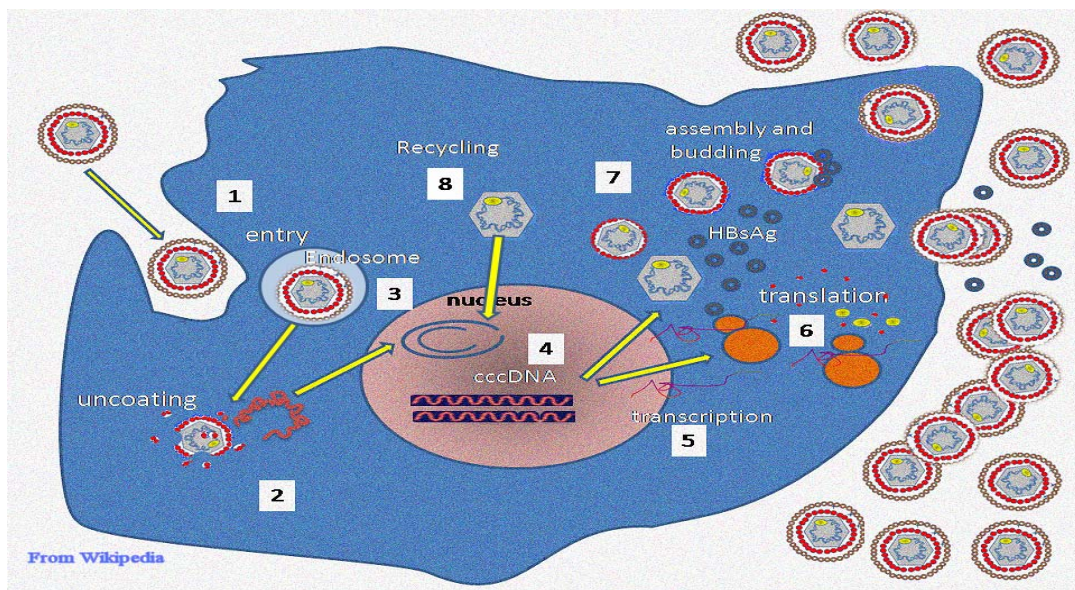
Siklus hidup HBV dimulai dengan *attachment* atau menempelnya partikel Dane pada hepatosit. Penempelan tersebut dapat terjadi dengan perantara protein pre S1, protein pre-S2 dan lain-lain. Penempelan HBV akan diikuti proses penetrasi HBV kedalam hepatosit, kemudian ditranspor kedalam sitoplasma dan kemudian terjadi pelepasan DNA kedalam nukleus (tahap 1 sampai 3 pada gambar 3).^{2,4}

DNA HBV yang masuk ke dalam nukleus mula-mula berupa dua rantai DNA yang tidak sama panjang (*partly doublestranded*). Kemudian akan terjadi proses DNA *repair* berupa pemanjangan rantai DNA yang pendek

(DNA (+) *strand*) sehingga menjadi dua untai DNA yang sama panjang (*Fully double stranded*) atau *covalently closed circle DNA* (cccDNA) (tahap 4). Selanjutnya terjadi pregenom RNA (RNA (+) dan beberapa mRNA. Translasi pregenom RNA akan menghasilkan *protein core* (HBcAg), HBeAg dan enzim polymerase, sedangkan translasi mRNA lainnya akan menghasilkan protein yang dibutuhkan (tahap 5-6).

Selanjutnya terjadi proses *encapsidation* yaitu *uptake* pre-genom RNA kedalam protein core (HBcAg), dilanjutkan dengan proses perakitan (*assembly*) didalam sitoplasma. Proses maturasi genom dimulai dengan proses *reversed transcription* pre-genom RNA menjadi DNA untai (-). Proses ini terjadi bersamaan dengan degradasi pre-genom RNA. Dilanjutkan dengan proses maturasi dengan cara sintesa DNA (+) strand (tahap 7).

Proses *envelopment* partikel core yang telah mengalami maturasi genom terjadi didalam endoplasmik retikulum. Disamping itu disini juga terjadi sintesa partikel HBV lainnya yaitu partikel tubular dan partikel bentuk bulat yang masing-masing tidak mengandung partikel core dan genom HBV. Selanjutnya melalui aparatus golgi disekresikan partikel-partikel Dane, partikel bentuk bulat dan tubular dan juga HbeAg, dengan cara budding atau lisis langsung kedalam sirkulasi darah. Secara skematis dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Replikasi virus²

Patogenesis

Beberapa penelitian melaporkan bahwa HBV bukan merupakan suatu virus yang sitopatik. Kelainan sel hati yang terjadi akibat infeksi HBV disebabkan karena reaksi imun tubuh terhadap sel hepatosit yang terinfeksi HBV dengan tujuan untuk mengeliminir HBV tersebut.³

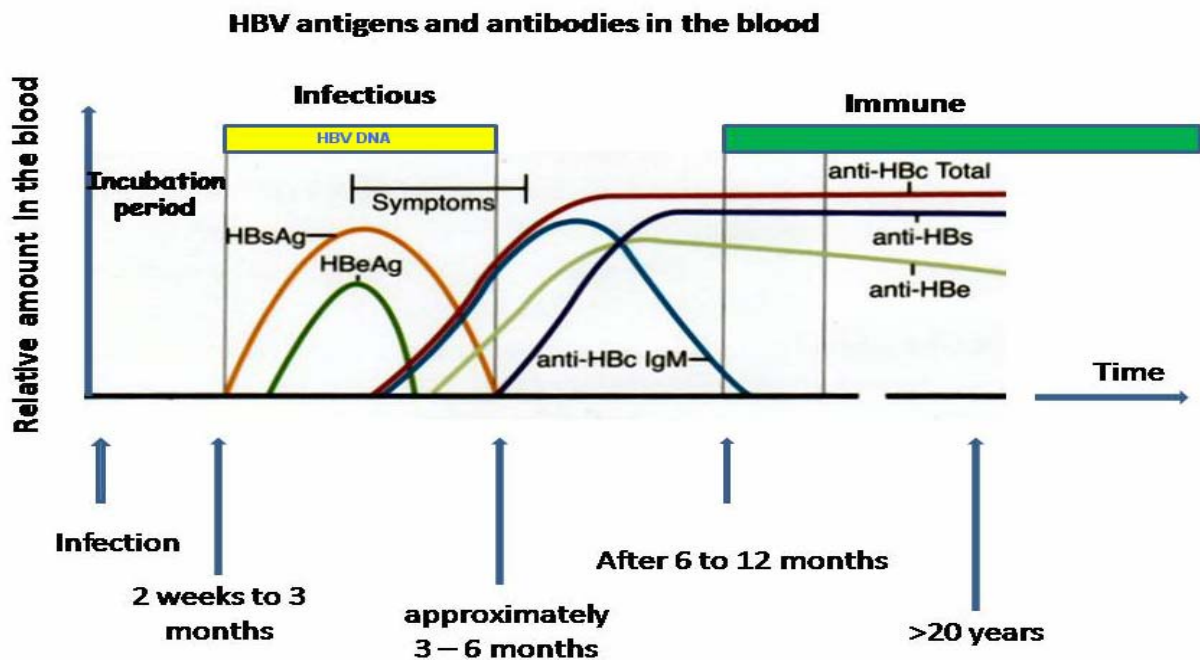
Pada kasus-kasus hepatitis B respon imun tersebut berhasil mengeliminir sel-sel hepar yang terkena infeksi HBV, sehingga terjadi gejala klinik yang diikuti dengan kesembuhan. Sedangkan pada sebagian penderita respon imun tersebut tidak berhasil menghancurkan sel-sel hati yang terinfeksi sehingga HBV tersebut tetap mengalami replikasi. Pada kasus hepatitis B kronik respon imun tersebut ada tapi tidak sempurna sehingga hanya terjadi nekrosis pada sel hati yang mengandung HBV dan masih tetap ada sel hati yang terinfeksi tidak mengalami nekrosis, sehingga infeksi dapat menjaral ke sel yang lain. Pada *carrier* yang sehat respon imun tersebut sama sekali tidak efektif sehingga tidak ada nekrosis hati yang terinfeksi dan virus tetap mengadakan replikasi tanpa adanya gejala klinis.³

Infeksi hepatitis B akut

Setelah virus masuk kedalam tubuh maka akan segera muncul *alfa interferon* yang

akan mengaktifkan peran sel *Natural Killer* (NK).⁴ Meningkatnya jumlah *interferon alfa* ini akan menyebabkan keluhan panas badan serta rasa mual. Reaksi sel radang seperti limfosit T helper CD4 muncul dan akan meningkat setelah mengalami sensitisasi terhadap peptida nukleokapsid. Kerusakan sel helper yang terinfeksi oleh HBV disebabkan karena adanya ekspresi antigen pada membran hepatosit yang disertai dengan ekspresi molekul MHC kelas I yang kemudian dikenal oleh sel T sitotoksik sehingga akhirnya terjadi lisis dari hepatosit tersebut.⁴

Hasil pemeriksaan serologi penderita hepatitis B akut memperlihatkan bahwa respon pertama yang timbul adalah terhadap antigen pre-S yang terjadi sekitar 30 hari setelah terjadinya kerusakan hati (lihat gambar 4). Respon imun yang muncul kemudian adalah terhadap HBcAg yang muncul 10 hari kemudian. Respon imun yang paling kuat yaitu respon imun terhadap antigen S yang terjadi 10 hari sebelum kerusakan sel hati.⁴ Dalam hal ini jelas adanya perbedaan antara antigen viral yang diekspresikan pada hepatosit yang terinfeksi antigen selubung (pre-S dan S) maupun antigen nucluocapsid (HBcAg).



Gambar 4. Infeksi virus Hepatitis B akut^{1,2,3}

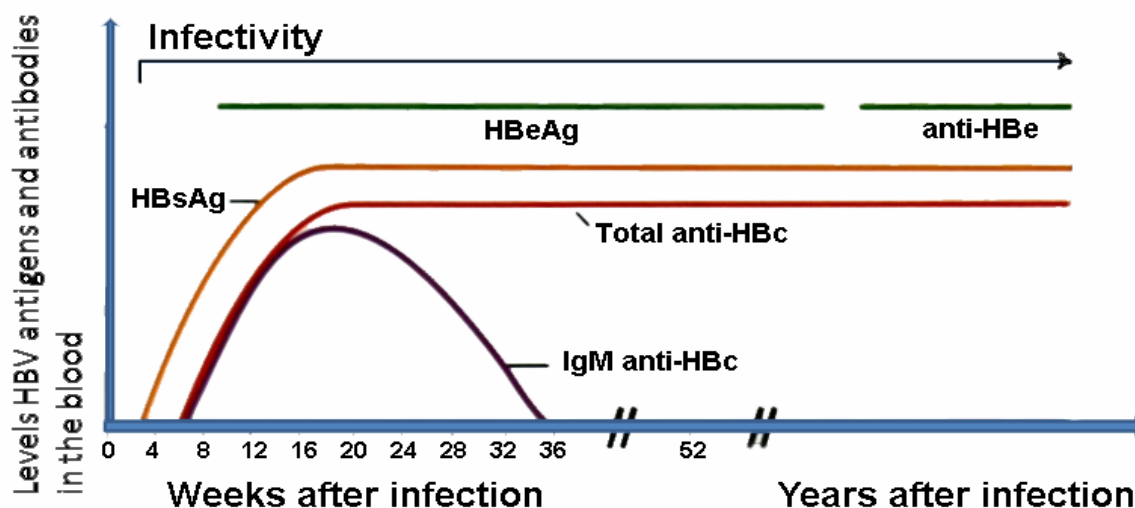
Gambaran klinik hepatitis akut ada bermacam-macam diantaranya:^{1,4}

- ❖ Hepatitis akut tanpa gejala
Hanya ditandai dengan meningkatnya kadar enzim transaminase dalam serum tanpa gejala maupun keluhan.
- ❖ Hepatitis akut non ikterik
Selain tanda diatas, juga diikuti dengan gejala gastrointestinal dan *flu-like symptoms*, namun tidak disertai ikterus.
- ❖ Hepatitis akut typical
Bentuk ini diawali dengan periode prodromal bisa selama 3-4 hari sampai beberapa minggu dengan gejala gastrointestinal khusus, selanjutnya mengalami demam ringan dan nyeri perut kanan atas. Gejala lainnya yang menonjol adalah malaise yang meningkat pada sore hari. Periode prodromal ini akan diikuti dengan warna air seni seperti air teh dan tinja berwarna pucat. Ikterus berlangsung 1-4 minggu. Masa penyembuhan klinik akan berlangsung selama 6 bulan.
- ❖ Hepatitis akut *prolonged jaundice*
Ikterus bersifat cholestatik dan disertai gatal-gatal. Ikterus dapat berlangsung 8-29 minggu
- ❖ Hepatitis akut dengan relaps
Ditandai dengan meningkatnya kadar SGOT dan SGPT yang sebelumnya menurun, kadang-kadang disertai dengan meningkatnya kadar bilirubin. Bisa terjadi beberapa kali
- ❖ Hepatitis akut fulminan
Terjadi pada 10 hari pertama setelah awal gejala penyakit. Adanya ensefalopati hepatic, yang diawali dengan gejala hepatitis akut ikterus yang disertai dengan muntah-muntah yang profus dan timbul koma serta perdarahan..

Gambaran histopatologi memperlihatkan adanya peradangan akut disekitar hati. Nekrosis sel hati ditandai dengan infiltrasi leukosit serta histiosit. Sel hati menunjukkan perubahan eosinofil menjadi *acidophil bodies*. Dapat juga dijumpai sel-sel hati yang mengalami *ballooning*, pleomorfisme, hialinisasi dan sel-sel raksasa yang berinti banyak. Kerangka retikulin umumnya masih utuh.¹

Pada pemeriksaan serologi infeksi HBV hasilnya tergantung pada waktu pengambilan sampel. Pada saat munculnya gejala (jika ada) dan pada saat meningkatnya kadar enzim *transaminase* (SGOT dan SGPT) tampak bahwa HBsAg, HBeAg, Anti-HBc dan DNA HBV semuanya positif (lihat gambar 4). Kemudian waktu titer HBsAg menurun dan meghilang diikuti oleh positifnya Anti-HBs melalui tenggang waktu *core window*. *Core window* adalah waktu dimana pemeriksaan anti-core (anti-HBc) yang bisa membuktikan yang bersangkutan pernah terinfeksi HBV.¹ Keadaan ini bisa berlangsung beberapa hari sampai beberapa bulan.

Infeksi hepatitis akut ini dapat berkembang menjadi infeksi kronik. Dimana setelah fase akut IgM anti-HBc berangsur-angsur menurun, petanda replikasi seperti DNA HBV dan HBeAg tetap positif, sedangkan Anti-HBe serta Anti- HBs tetap negatif.¹ Kadar SGPT yang tinggi menunjukan hepatitis tetap aktif, transisi dari hepatitis yang aktif menjadi kronik asimptomatik dapat terjadi langsung dari fase akut dan dapat pula teerjadi beberapa tahun kemudian.^{1,3} Petanda replikasi dapat meghilang setelah terjadi *flare up* dari gejala dan kelainan, seperti yang terlihat dalam gambar yang ditandai dengan munculnya imunitas tubuh.



Gambar 5. Hepatitis B Kronis^{1,2,3}

Infeksi Hepatitis B Kronik

Bila seorang HBsAg positif lebih dari enam bulan maka individu tersebut menderita infeksi virus hepatitis kronik, karena pada dasarnya pada hepatitis B akut paling lama positif selama enam bulan.⁴ Faktor resiko terpenting untuk terjadinya infeksi HBV menahun adalah umur penderita pada waktu terkena infeksi. Bila terjadi pada waktu neonatus maka 90% bayi tersebut akan mengalami infeksi kronik. Bila infeksi terjadi pada umur 1-5 tahun infeksi kronik sekitar 25-50% dan semakin dewasa peluangnya semakin kecil.^{1,4}

Secara klinik gejala penderita mengalami keluhan rasa lemah, mual, nafsu makan kurang atau rasa tidak enak pada perut kanan atas. Tapi keluhan ini seringkali tidak jelas. Sebagian besar dari mereka bahkan tidak pernah merasa pernah, menderita hepatitis akut sebelumnya.

Pada pemeriksaan laboratorium kelainan yang sering dijumpai adalah kelainan kadar transaminase dan petanda serologi seperti HBsAg yang positif. Diagnosis infeksi kronik juga dapat dilihat dengan cara histopatologi, walaupun gambaran histopatologi sangat sulit menilai derajat keparahan penyakit, tetapi

dengan menilai banyaknya partikel HBcAg dalam inti jaringan sel hati melalui pewarnaan *imunohistokimia*, bisa menunjukkan tingkat keparahan infeksi.^{1,4}

Dalam hal *natural history* infeksi kronik, ada tiga fase infeksi yaitu : *fase immunotolerance*, *fase immune clearance* dan *fase residual VHB integration*. Pada fase immune tolerance replikasi virus masih tinggi, dapat dilihat pada tingginya titer HBsAg, HBeAg yang positif dan DNA HBV dengan parameter biokimia yang normal. Perubahan histologi pun minimal sekalipun dalam bentuk hepatitis kronik persisten.⁴

Pada fase *immune clearance* replikasi virus menurun, titer HbsAg rendah, HBeAg masih positif dan Anti-HBe bisa sudah positif atau masih negatif. Pemeriksaan biokimia menunjukkan gejala hepatitis, sedangkan histologi menunjukkan tanda-tanda hepatitis kronik aktif.⁴

Pada fase residual HBV integration sudah tidak ada tanda-tanda replikasi HBV. HBsAg positif, titer rendah, HBeAg negatif, Anti-HBe positif, biokimia normal atau bila ada perubahan kadar albumin rendah, dan histopatologi terjadi perubahan minimal atau sirosis. Bisa didapatkan hepatoma.⁴

Penutup

Beberapa metode terapi sudah dicobakan untuk mengatasi infeksi virus hepatitis B. Seperti dengan pemberian interferon, antiviral atau dengan imunisasi pasif. Tujuan semua itu pada dasarnya adalah untuk mengurangi kemungkinan penularan HBV, eradikasi, pencegahan sirosis dan hepatoma. Sehingga titik akhir nantinya adalah negatifnya DNA HBV dalam deteksi . walaupun tujuan tersebut sulit untuk dicapai.

Yang perlu juga diperhatikan adalah hilangnya HbsAg pada infeksi HBV akut menunjukkan kesembuhan dan prognosa yang baik. Berbeda dengan penderita kronik persisten (fase residual) hilangnya HbsAg secara spontan tetapi masih terdapat kemungkinan adanya viremia.

Pencegahan yang terbaik adalah menghindarkan diri terpapar infeksi virus hepatitis B serta dengan pemberian vaksinasi hepatitis B dan bagi mereka yang pernah terinfeksi virus sangat tidak dianjurkan untuk mendonorkan darahnya karena hanya dalam jumlah 0,0001 ml plasma dapat menularkan penyakit.

Daftar Pustaka

1. Hollinger F. Blaine, *at all*. 1991. Viral Hepatitis. 2nd ed. Raven press. New York.
2. Fields B N., Knipe D M., Howley P M. 2005. Virology. 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia.
3. Greenwood D, Richard S, John P, Mike B. 2007. Medical Mikrobiology. 17thed. Churchill LivingStone Elsevier. USA.
4. Zuckerman A J. *at all*. 2004. Principles and Practice of Clinical Virology. 5th ed. Wiley, Chichester.
5. Jawetz, dkk. 1996. Mikrobiologi Kedokteran untuk Profesi Kesehatan. Edisi 20. EGC, Jakarta