

Virus Defektif Hepatitis D Satelit Subviral Hepatitis B

Donna Mesina R. Pasaribu

Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana
Alamat Korespondensi : Jl. Arjuna Utara No.6, Jakarta Barat 11510

Abstrak

Virus hepatitis Delta (HDV) diisolasi dari biopsi hati seorang pengidap HBs Ag kronis. Virion HBV dan virion dengan antigen delta bersifat patogen dan sangat infeksius. HDV dianggap sebagai satelit subviral karena penyebarannya di dalam sel hepatosit hanya dengan kehadiran HBV. Deltavirus adalah suatu virus RNA tidak sempurna (defektif virus), karena HDV tidak dapat menimbulkan infeksi autonom, untuk terjadinya suatu infeksi HDV harus terjadi infeksi HBV sebelumnya atau pada waktu bersamaan. Genom HDV adalah RNA sirkuler untai tunggal polaritas negatif, terdiri dari 1700 nukleotida dan tidak ditemukan adanya homologi dengan genom HBV. Virion berbentuk partikel sferik ukuran 36 nm merupakan komponen bagian luar, diencapsidasi oleh HBsAg (sebagai *envelope*) dan bagian dalam dalam nukleokapsid terdiri dari 60 kopi genom delta antigen (Dane partikel). Manifestasi klinik infeksi HDV sangat tergantung virulensi HBV. Pada infeksi HBV *carrier*, yang mengalami superinfeksi, manifestasi HDV tidak tergantung pada HBV. Cara penularan sama dengan HBV, penularan yang paling sering adalah pada penyalah guna obat intravena. Prevalensi HDV tidak selalu merupakan gambaran prevalensi HBV. Di Indonesia, dilaporkan 73 *carrier* hepatitis B yang mendonor darah 2.7% anti HDV positif. Pencegahan infeksi adalah pencegahan terhadap infeksi HBV, hal ini secara tidak langsung mencegah juga penularan terhadap HDV. Tindakan pencegahan dilakukan dengan vaksinasi HBsAg.

Kata kunci: HDV, Virus defektif, Partikel Dane

Abstract

Hepatitis delta virus (HDV) was isolated from liver biopsy of a person with chronic HBs Ag. HBV virions and virions with delta antigen are pathogenic and very infectious. HDV is considered as a subviral satellite because of their distribution in hepatocyte cells only in the presence of HBV. Deltavirus is an incomplete RNA virus (defective virus), because HDV can not cause infection, autonomic, for the occurrence of an HDV infection of HBV infection should occur before or at the time together. HDV genome is a circular single-stranded RNA of negative polarity, consisting of 1700 nucleotides and did not reveal any homology with HBV genome. Spherical-shaped virion particle size 36 nm is a component of the outer, diencapsidasi by HBsAg (the envelope) and the inside of the nukleokapsid consists of 60 copies of genomic delta antigen (Dane particles). Clinical manifestations of infection depends on the virulence of HBV HDV. On a carrier of HBV infection, who had superinfection, HDV does not depend on the manifestation of HBV. Modes of transmission similar to HBV, infection most often is the intravenous drug abusers. The prevalence of HDV is not always a picture of the prevalence of HBV. In Indonesia, 73 reported hepatitis B carriers who donate blood anti-HDV positive 2.7%. Prevention of infection is the prevention of HBV infection, it also indirectly prevent the transmission of HDV. Precautions are taken with HBsAg vaccination.

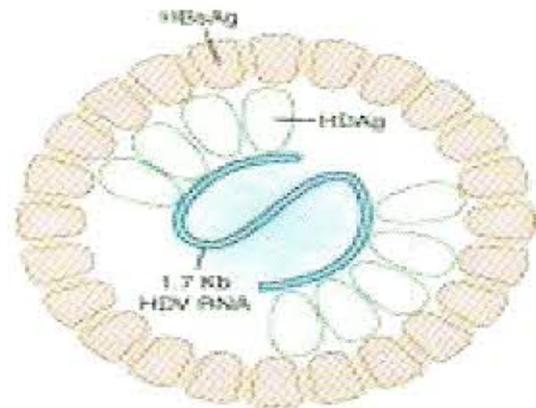
Key words: HDV, Defective Virus, Dane particles

Pendahuluan

Virus hepatitis D (HDV) diklasifikasikan sebagai virus delta hepatitis. Pertama sekali diisolasi oleh Rizzetto, dkk pada tahun 1977 dari seorang pengidap Hepatitis B virus (HBV). Biopsi hati pengidap HBs Ag kronis tersebut berhasil diisolasi virion HBV dan virion dengan antigen delta. HDV bersifat patogen dan sangat infeksius, merupakan penyebab penyakit hati akut dan kronis, secara klinis lebih parah dari infeksi hepatitis lainnya. HDV dianggap sebagai satelit subviral karena penyebarannya di dalam sel hepatosit hanya dengan kehadiran HBV. Diperkirakan sedikitnya lima persen dari 300 juta *carrier* HBsAg di dunia juga mengidap infeksi HDV.

HDV mempunyai grup virus sama dengan virus yang ditransmisikan dari tumbuhan tingkat tinggi, termasuk virus satelit, RNA satelit dan viroid. Perbedaannya adalah virus satelit mempunyai kode genetik untuk proteinnya, RNA satelit membutuhkan protein struktural yang

dikode oleh virus pembantu (*helper*) dan viroid mempunyai molekul RNA yang dapat bereplikasi sendiri dan tidak diencapsidasi (Tabel 1).



Gambar 1. Partikel HDV¹

Tabel 1. Perbandingan RNA subvirus¹

Karakteristik	Agen penyebab infeksi			
	Viroid	RNA	Virus	DHV
Replikasi gen	Autonom	Dependen helper	Dependen helper	Dependen helper
Translasi	Tidak	Ya atau tidak	Ya	Ya
Encapsidasi	Tidak ada	Protein virus helper	Protein satelit	Protein virus helper
Homolog RNA dengan virus <i>Helper</i>	Tidak dapat diklasifikasikan	Tidak	Tidak	Tidak
Homolog RNA dengan DNA hospes	Tidak ²	Tidak	Tidak	Tidak ³

² data terbaru: HDV dan viroid mempunyai daerah sekuen yang homolog dengan 7S RNA hospes masing-masing.

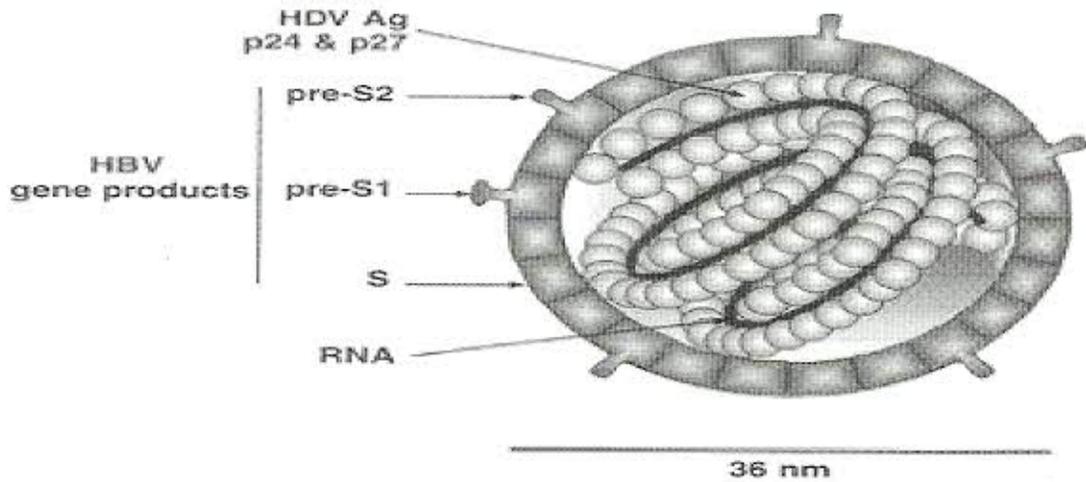
Struktur dan Sifat Biologi Virus

Deltavirus adalah suatu virus RNA tidak sempurna (defektif virus), disebut defektif karena HDV tidak dapat menimbulkan infeksi autonom, untuk terjadinya suatu infeksi HDV harus terjadi infeksi HBV sebelumnya atau pada waktu bersama-sama. Selama perjalanan infeksi HDV di dalam darah bisa ditemukan 3 jenis partikel virus yaitu:^{1,2}

1. Partikel infeksius HBV, *envelope* terdiri dari lipid, berukuran 42 nm dan mengandung genom virion HBsAg utuh (Pre-S1: pre-S2 : S2 dengan perbandingan 1 : 5 : 95). Di dalamnya terdapat nukleokapsid yang mengandung 180 kopi protein inti, *reverse transkriptase* dan DNA HBV.
2. Partikel infeksius HDV, *envelope* terdiri dari lipid, berukuran 36-42 nm dan mengandung

genom virion HBsAg utuh (Pre-S1: pre-S2 : S2 dengan perbandingan 1 : 1: 4). Di dalamnya terdapat nukleokapsid yang mengandung 60 delta antigen dan genom RNA HDV.

3. Partikel noninfeksius, berbentuk filamen dan sperik, mengandung lipid dan sebagian HBV.



Gambar 3. Struktur Virion HDV²

Struktur Genom

Genom HDV sangat kecil, suatu RNA sirkuler untai tunggal polaritas negatif (RNA *single strand negatif*), berbentuk batang yang merupakan perpanjangan pasangan basa. Terdiri dari 1700 nukleotida dan tidak ditemukan adanya homologi dengan genom HBV. Virion berbentuk partikel sperik ukuran 36 nm merupakan komponen bagian luar, diencapsidasi oleh HBsAg (sebagai *envelope*) dan bagian dalam dalam nukleokapsid terdiri dari 60 kopi genom delta antigen (Dane partikel).

Hepatitis Delta Antigen (HDAg) terdiri dari 2 polipeptida dengan polipeptida kecil lebih dominan berukuran 24 kDa (P24) dan polipeptida besar 27 kDa (P27). Di dalam inti sel hati yang terinfeksi didapatkan daerah kode pada *strand* genomik virus dan sejumlah RNA komplementer yang disebut antigenom. Perbandingan genom dengan antigenom di dalam jaringan sekitar 5-30 : 1. Daerah yang mengkode sistem HDAg terdapat dalam antigenom dan mempunyai satu *open reading frame* (ORF5) untuk mengkode protein spesifik.² Genom adalah molekul *single strand*, antigenom membentuk kompleks dengan *strand genome*

melalui pasangan basa. Tidak ada DNA perantara yang dapat dideteksi.

Replikasi HDV

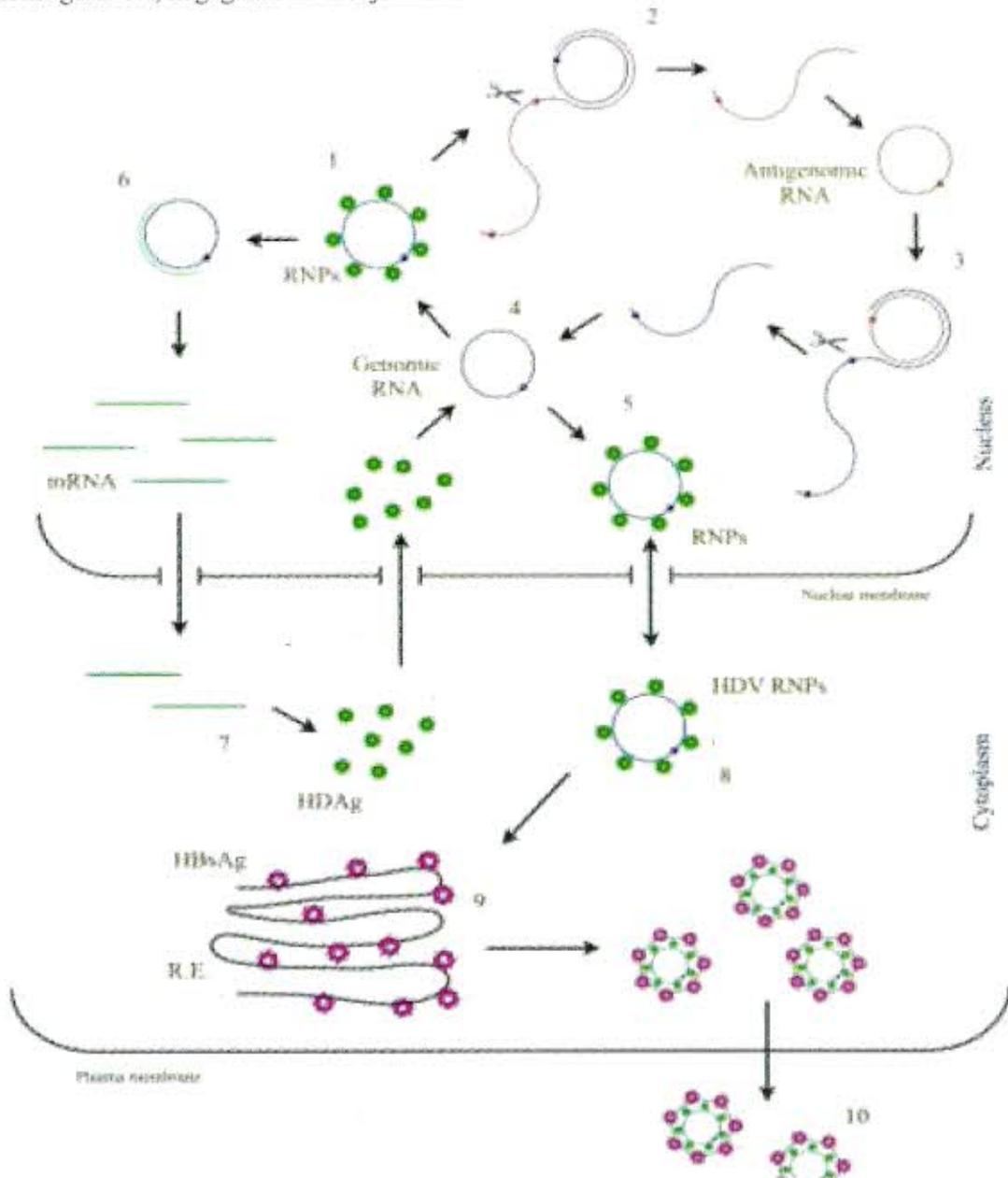
Genom RNA ss dengan bantuan enzim RNA polimerase II dari sel host membentuk antigenom melalui perpanjangan pasangan basa *strands* menjadi molekul monomerik linier dan sirkuler dan multimer. Genomik dan polaritas antigenomik tersebut menjadi *template* untuk sintesis molekul multimerik yaitu ujung *strands* komplementer akan membelah pada bagian sisi ujung dan ujung yang komplementer bergabung membentuk molekul monomerik menjadi ligasi untuk membentuk lingkaran yang berikatan secara kovalen.

Dalam satu siklus replikasi RNA polimerase II sel hospes membuat kopi mRNA untuk replikasi struktur genom RNA yang disebut ribozyme. Ribozyme akan membelah lingkaran RNA untuk menghasilkan mRNA. Gen delta antigen akan mengalami mutasi dengan bantuan enzim seluler (dsRNA mengaktifasi adenosin deaminase) selama perjalanan infeksi, dengan cara demikian dihasilkan protein delta antigen besar akibatnya sel mengalami —destruksi kemudian menjadi

persisten.^{2,3,6} Pembungkusan genom ke dalam *envelope* antigen delta dan HBs Ag, kemudian virion baru dilepaskan dari sel (lihat gambar 3).

Bagaimana mekanisme HDV melekat, masuk dan pelepasan selubung, belum diketahui, tetapi diduga HDV masuk ke dalam sel hepatosit pada reseptor sel yang sangat spesifik melalui pertolongan envelop VHB ke dalam sel. Propagasi HDV pada kultur sel, tidak pernah berhasil sebab HBV juga tidak dapat menginfeksi galur sel, kegagalan ini menjelaskan

bahwa hilangnya reseptor virus sari sel. Hospes HDV adalah spesies yang dapat mendukung replikasi HBV sebagai fungsi *helper*.



Gambar 3. Replikasi HDV^{2,3}

Masa inkubasi dan Gejala Klinik

Masa inkubasi diduga saling silang dengan HBV tapi secara konklusif belum ada kesepakatan sampai saat ini. Penelitian dengan simpanse telah menunjukkan bahwa ko-infeksi HBV/HDV menyebabkan suatu masa inkubasi berkisar antara 4–20 minggu, sedangkan superinfeksi pada pengidap HBV dan HDV terjadi 3 sampai 7 minggu setelah inokulasi.¹ Fase preikterik mulai dengan timbulnya gejala klinis nonspesifik seperti keluhan lesu, kurang nafsu makan dan mual biasanya 3-7 hari. Selama fase ikterik aktivitas amino transferase alanin dan aspartat (ALT dan AST), bilirubin serum menjadi tidak normal dan karakterisasi urine berwarna hitam. Infeksi menjadi persisten bila terus menerus terjadi penurunan kemampuan hati untuk konjugasi dan ekskresi bilirubin.⁴

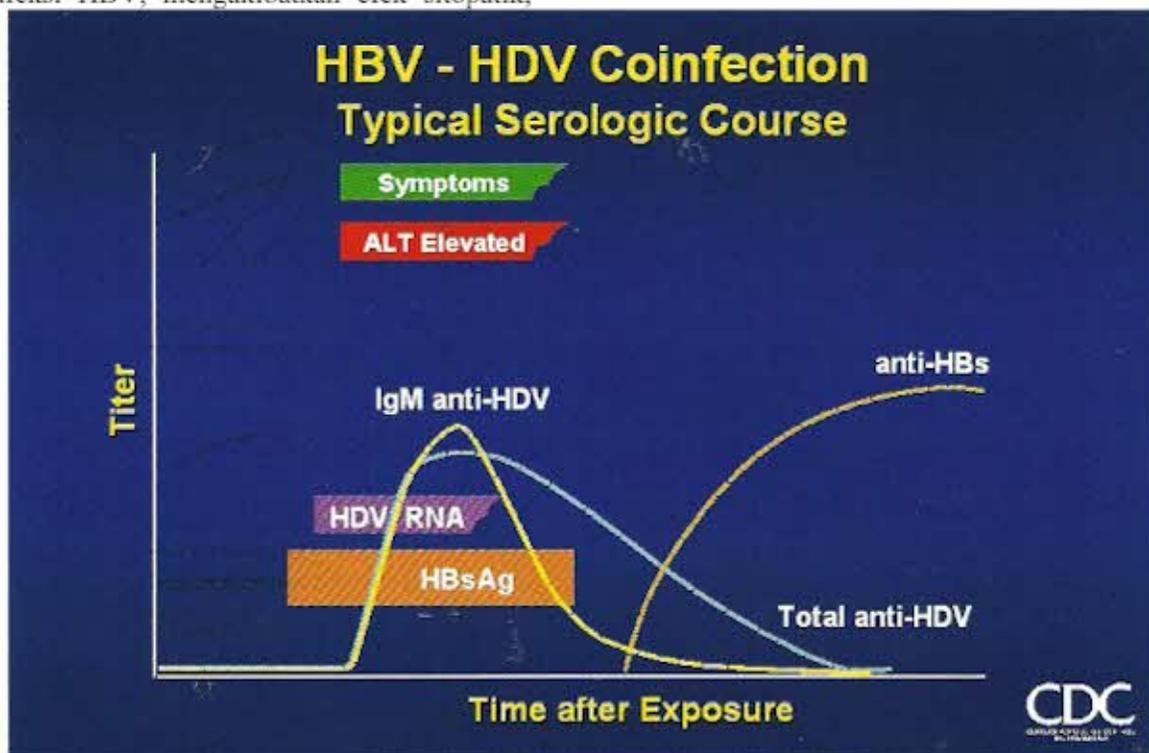
Patogenesis

Pada koinfeksi umumnya sel *limiting disease* karena infeksi HBV akut bersifat sementara (*transient*) sedangkan superinfeksi terjadi pada penderita HBV kronik. Virus bereplikasi dalam sel-sel hati yang telah terinfeksi HBV, mengakibatkan efek sitopatik,

nekrosis hepatoseluler, inflamasi dan imunopatologi dari infeksi HBV akibatnya timbul gejala lebih berat dan infeksi kronik sering terjadi. HDV juga dapat menyebabkan infeksi hepatitis fulminan, akut dan kronik.^{4,7}

Manifestasi klinik infeksi HDV sangat tergantung virulensi HBV, bila virulensinya rendah maka HDV tidak punya kesempatan untuk melakukan replikasi. Pada infeksi HBV *carrier*, yang mengalami superinfeksi manifestasi HDV tidak tergantung pada HBV dan sering menimbulkan penyakit akut atau kronik yang progresif walaupun sebelumnya tanpa gejala.^{1,7}

Hepatitis D fulminan dapat terjadi pada coinfeksi maupun super infeksi. Di negara tropik hepatitis D fulminan biasanya timbul akibat superinfeksi pada *carrier* HBsAg, sedang di negara maju terjadi karena coinfeksi pada penyalahgunaan obat intravena. Rata-rata 60-70% pasien infeksi HDV kronis menjadi sirosis. Semua tipe infeksi VHD 80%, dapat mengakibatkan *hepatic encephalopathy* (diikuti dengan penurunan mental) dan nekrosis hepatic.^{3,4}



Gambar 4. Konsekuensi Infeksi HDV dan HBV^{3,5}

Cara Penularan

Cara penularan sama dengan HBV yaitu parenteral, transfusi darah, jarum suntik dan nonparenteral melalui kontak erat antar personal, penularan yang paling sering adalah penyalah guna obat intravena. Transmisi penularan yaitu secara koinfeksi karena HDV tidak dapat hidup dan bereplikasi tanpa adanya HBsAg yang membungkus genomnya maka HDV hanya bisa menular bersama-sama HBV atau secara super infeksi menular kepada orang sebelumnya sudah terinfeksi HBV.

Aktivitas virus tidak rusak meskipun diberi asam etilen-diamin-tetra-asetat, detergen, eter, nuclease, glikosidase. Aktivitasnya hilang dengan perlakuan alkali, tiosianat, guanidine hidroklorida, asam trikloroasetat dan enzim proteolitik.¹

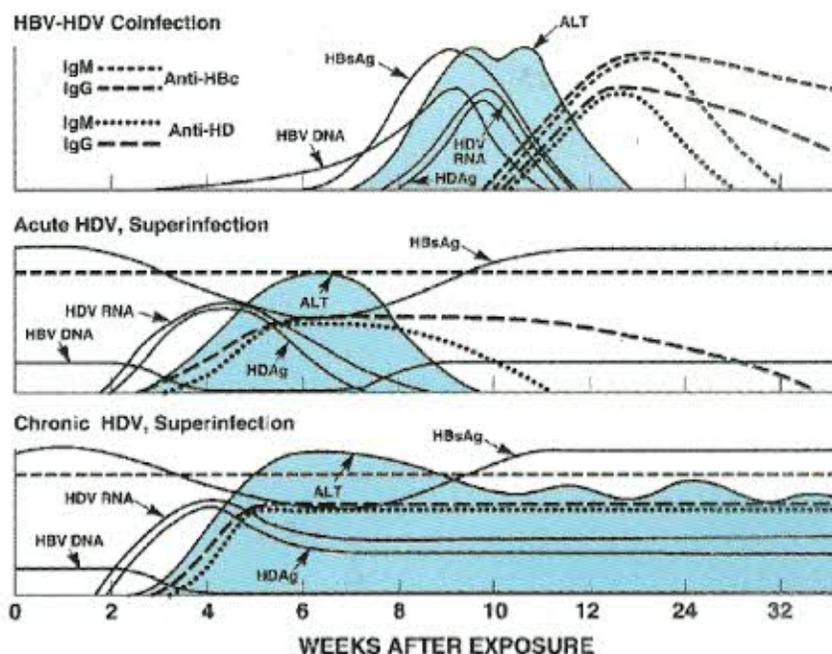
Diagnosis

Diagnosis HDV melalui pemeriksaan serologi untuk mendeteksi HDV, HbeAg atau DNA HBV selama masa inkubasi. Pemeriksaan anti HDV pada masa akut dan pada masa penyembuhan cepat hilang sehingga kurang

akurat (pada masa akut pembentukan anti juga terlambat dan titer rendah). Diagnosis utama dilakukan melalui deteksi HBsAg, untuk menentukan coinfeksi adalah pemeriksaan RNA HDV atau HD Ag, HbeAg atau DNA HBV selama masa inkubasi dan anti Hbe atau anti HBs dan IgM anti HD, setelah masa konvalesen, semua marker virus akan hilang sedangkan IgG anti HDV dan IgM anti HDV tidak tampak beberapa bulan atau tahun setelah masa penyembuhan.¹

Superinfeksi kronik HDV pada umumnya akan menjadi persisten, untuk menentukan diagnosa dilakukan pemeriksaan IgM anti HD dan IgG anti HD, tingginya titer tersebut akan menentukan kronisitas infeksi. Keadaan viremia suatu indikasi bahwa virus aktif bereplikasi di dalam jaringan liver.

Diagnosa etiologi yang benar untuk menentukan diagnosa infeksi HDV hanya dapat dilaksanakan dengan mengukur serum fase akut dari semua petanda Hepatitis D dan B, dilanjutkan dengan pemeriksaan 30-40 hari kemudian sejak timbulnya gejala. Konfirmasi diagnosa hanya dapat diperoleh dengan menunjukkan adanya HDV pada spesimen jaringan hati dengan teknik imunofluorosens atau immunoperoksidase.



Gambar 5. Serologi Marker HDV³

Coinfeksi dan superinfeksi. Atas Coinfeksi hepatitis B dan D akut. Tengah hepatitis D akut yang disuperinfeksi pada virus hepatitis B kronis. Bawah hepatitis D akut yang berkembang menjadi hepatitis kronis, superinfeksi pada infeksi hepatitis kronis.

Epidemiologi

Infeksi HBV erat hubungannya dengan infeksi HDV, demikian pula epidemiologinya. HDV sendiri dipandang sebagai penyakit yang tersebar luas tetapi distribusinya tidak kurang jelas. Fields (1996) jumlah kronis diperkirakan 1-3% untuk coinfeksi dan 70-80% untuk superinfeksi.¹

Daerah Mediterania, Semenanjung Balkan dan daerah Uni Soviet merupakan daerah dengan insiden tinggi. Di Rumania 95%, USSR 85%, Italia 15%, Spanyol 20%, Kuwait, Saudi Arabia, daerah pulau di Pasifik Selatan berkisar 30 - 90%, pengidap HBsAg terinfeksi HDV. Penyebaran Hepatitis D sama tingginya dengan penyebaran HBV dan menjadi endemik seperti di Amerika Utara, Eropa Barat, Italia Selatan, Terusan Amazon, sebagian Afrika karena tingginya penyalahgunaan obat intravena. Di negara Venezuela, Columbia, Brazil dan Peru adalah daerah yang tinggi infeksi HDV kronik. Bagaimana transmisi virus di daerah tersebut belum banyak diketahui tetapi diduga karena rendahnya tingkat higienitas.^{1,5}

Prevalensi HDV tidak selalu merupakan gambaran prevalensi HBV. Misalnya infeksi hepatitis D tidak biasa dijumpai di Asia Tenggara, Cina, di Afrika Selatan dan orang-orang Eskimo di Alaska dimana prevalensi HBsAg sangat tinggi. Di Taiwan prevalensi HDV, 20% dari pengidap HBsAg. Di Indonesia, tahun 1982 Perum Bio Farma dan University of Lund (Sumara LH, dalam Sulaiman, A., 1995) melaporkan 73 carier hepatitis B yang mendonor darah 2.7% anti HDV positive. Tahun 1985 Suwignyo, dkk dalam Sulaiman, A., (1995) melaporkan di Mataram, 90 carier hepatitis B 1.1% positif anti HDV.⁴

Prevalensi infeksi HDV juga tinggi pada para tahanan penjara dengan HBsAg positif, pelaku yang berganti-ganti partner sex, orang yang terekspos produk darah, pasien HIV, dan penderita hemophyilia.

Pencegahan

Pencegahan infeksi yang paling penting adalah pencegahan terhadap infeksi HBV, hal ini secara tidak langsung mencegah juga penularan terhadap HDV. Tindakan pencegahan dilakukan dengan vaksinasi HBsAg. Pasien yang telah mempunyai kekebalan terhadap hepatitis B baik yang disebabkan oleh infeksi maupun setelah mendapat imunisasi hepatitis B, tentunya dianggap kebal terhadap hepatitis D.

Selain itu tindakan preventif yang khusus terhadap pengidap infeksi HBV dan orang yang beresiko tinggi mengidap hepatitis B, misalnya paparan lebih lanjut akibat berganti-ganti pasangan atau kontinuitas pemakaian obat-obatan perlu diingatkan akan adanya kemungkinan menjadi superinfeksi.

Pengobatan

Seperti halnya dengan hepatitis B sampai saat ini belum ada pengobatan yang spesifik, dari beberapa pengalaman di Amerika Serikat, Inggris dan Italia¹⁻⁴ dan pada studi kontrol telah menunjukkan berkurangnya viremia hepatitis D dan berkurangnya gejala-gejala penyakit hati setelah pasien diobati dengan lymphoblastoid interferon.⁴

Penelitian uji klinik oleh Rosina, dkk. (1991) secara acak ganda terkelola selama 12 bulan dengan alfa IFN pada pasien HDV kronik, menunjukkan normalisasi atau penurunan 50% lebih serum ALT dari 42% pasien yang diobati setelah 4 bulan dan 26% pasien yang diobati setelah 12 bulan. Perbaikan histologis dengan penurunan inflamasi portal terlihat pada 57% yang diobati.⁴

Daftar Pustaka

1. Rizzetto M, Morello C, Marinucie PM. *Infections of Diseases*. 1982; 145: 18 –22
2. Fields N., *et al.* *Virology Clinic*. Vol. 1A. 4rd ed. Lippincott-Raven Publishers: 2001. Page 2809 2843.
3. Murray P., *et al.* *Medical Microbiology*. 4nd ed. Mosby – Year Book, Inc St. Louis: 2002. Page 591-605.
4. Sulaiman Ali dan Julitasari. *Virus Hepatitis A sampai E di Indonesia*. Yayasan Penerbitan IDI: 1995. Hal. 8-65
5. CDC website: Aparna Chhibber and Melisa Shah. *Humans and Viruses*. 2005: November 24th Stanford University.
6. Hsu, S. *et al.* Interaction and Replication Activation of Genotype I and II Hepatitis Delta Antigens. *Journal of Virology*: Mar. 2004. 78(6):2693–2700.
7. Kumar, V et al. Robbins & Cotran. *Pathologic Basis of Disease* 7th edition. 2005. W.B. Saunders Company