

Aspek Virologi Hepatitis B

Donna M. Pasaribu, SSi

Abstract

Hepatitis B viruses (HBV) is the major member of the Hepadnaviridae, a small family of enveloped DNA viruses. Enveloped virion containing partial double-stranded circular DNA genome. The virion also called the Dane particle, is 42 nm diameter. Nucleocapsid, 28 nm in diameter is antigenic also called core antigen (HBcAg).

HBV attachment to hepatocyte is mediated by the Hepatitis B surface Antigen (HBsAg) glycoproteins. Replication of HBV, genom expression has focus open reading frame (ORF). Compound ORF to functions in morphogenesis and by acting as signal for cell attachment. Replication of HBV occurs in hepatocyte that contain DNA viruses and HBcAg in membrane cell nucleous and HBsAg in cytoplasm and membrane hepatocyte.

The main prevention is to change behavior simplify infection and passif immunization or active immunization. To have active immunization is needed vaccin. There are two Hepatitis B vaccin commenly used: they are vaccine produced from plasma carrier and Hepatitis B vaccine produced from recombinant DNA.

Pendahuluan

Hepatitis B merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius di dunia dan juga di Indonesia. Diperkirakan 300 juta penduduk dunia merupakan pengidap penyakit ini dan 78% di antaranya bermukim di Asia (WHO, 1992). Di Indonesia saat ini diperkirakan 5-17% pengidap Hepatitis B, angka ini bervariasi untuk tiap daerah.

Pada tahun 1984 di Amerika Serikat, merupakan negara yang pertama sekali menyatakan bahwa hepatitis B sebagai suatu penyakit jabatan yang terutama

ASPEK VIROLOGI

menyerang kelompok petugas kesehatan. Adi Teruna, 1982 melaporkan bahwa risiko tertular pada petugas kesehatan di Indonesia sepuluh kali lebih tinggi dari populasi umum.

Gejala klinik pada penderita dewasa yang terinfeksi virus hepatitis B sangat beragam, mulai dari tanpa gejala sampai dengan berbagai macam keluhan. Umumnya 90% pengidap virus hepatitis akut akan sembuh sendiri dan sisanya 10% akan menimbulkan masalah karena virus menetap (Sulaiman A. 1989). Penderita karier hepatitis B menahun kemungkinan dapat berkembang menjadi hepatitis menahun, sirosis hepatis atau karsinoma hepatoseluler.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar infeksi virus hepatitis B yang menetap timbul sebagai akibat infeksi pada waktu bayi dan anak-anak. Seorang ibu yang positif HBcAg, 90% akan menularkan ke bayinya melalui jalan lahir (Steven CE *et al*, 1975). Dalam keadaan normal virus hepatitis B tidak dapat menembus barrier placenta barrier tetapi penularan dapat terjadi akibat pencampuran darah (difusi) dari ibu pada saat persalinan dan atau partikel virus yang berikatan dengan IgG dapat menembus plasenta karena ada robekan atau kelainan plasenta. Makin muda usia seseorang terkena infeksi virus hepatitis B, lebih besar kemungkinan untuk menderita infeksi yang menetap, dengan demikian lebih besar pula resiko untuk menjadi sirosis hepatis dan kanker hati di kemudian hari.

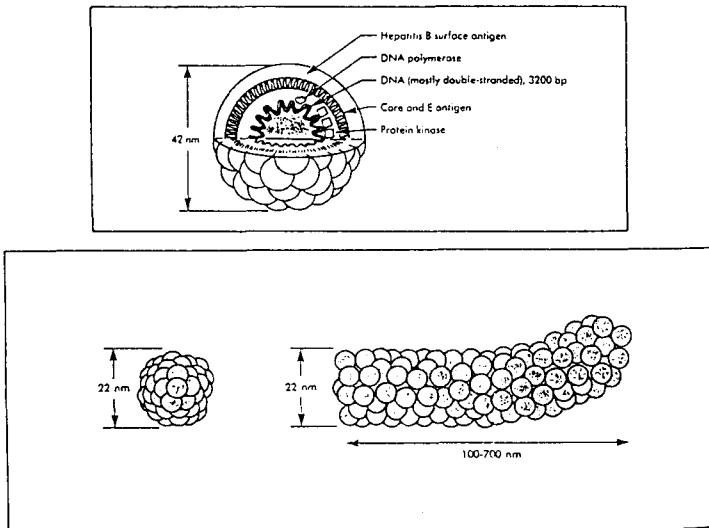
Morfologi dan Struktur Virus

Virus Hepatitis B termasuk dalam famili Hepadnaviridae suatu virus DNA. Virion lengkap disebut partikel Dane mempunyai diameter 42 nm. Gambaran morfologi sebagai berikut (Gambar 1).

Lapisan terluar terdiri atas protein yang mengandung lipid dan bersifat antigenik disebut sebagai *surface antigen* (HBsAg).

Nukleokapsid mempunyai diameter 28 nm, bersifat antigenik disebut sebagai *core antigen* (HBcAg). Di dalam *core* terdapat DNA virus, sebagian berantai tunggal dan sebagian berantai ganda (*partial double stranded*). DNA rantai panjang terdiri atas 3220 basa dengan polaritas negatif, sedangkan rantai pendek 1700-2800 basa dengan polaritas positif.

Di dalam serum penderita selain ditemukan virion lengkap (partikel Dane 42 nm) yang infeksius juga terdapat partikel bulat 22 nm serta filamen. Jumlah partikel bulat 10.000 kali lebih banyak dari virion lengkap (Fields B.N, *et al* 1986).



Gambar 1. Morfologi virus Hepatitis B (Dane partikel) dan partikel HBsAg.
(Sumber Medical Microbiology, The C.V. Mosby Company, 1994).

Organisasi dan Ekspresi Genom

Dalam replikasi virus hepatitis B, ekspresi genom hampir sama dengan virus manusia yang lain. Virus hepatitis B mempunyai 4 kerangka baca: open reading frame (ORF).

- ORF 1 menyandi DNA polymerase 844 asam amino.
- ORF 2 menyandi 3 protein:
 - p24 (protein S terdiri 226 asam amino) merupakan komponen terbanyak.
 - p30 (protein pre S2 terdiri 55 asam amino).
 - p39 (protein pre S1 terdiri 117 asam amino). Jumlah komponen p39 10-20% terdapat pada partikel bulat dan 1-2% pada partikel filamen.
- ORF 3 menyandi HBcAg terdiri 183 asam amino dan 29 asam amino. Protein ini berperan dalam morfogenesis dan sewaktu virus menembus membran sel.
- ORF 4 menyandi protein 154 asam amino.

HBsAg

• Partikel bulat 22 nm

Kandungan lipid partikel bulat 22 nm lipid 30% dari berat partikel, analisis lipid ternyata sama dengan *lipid envelope virus* yang lain jadi diduga asal lipid dari sel hospes. Selain lipid partikel 22 nm juga mengandung karbohidrat 3.6-6.5% dalam bentuk glikoprotein dan glikolipid, diduga karbohidrat ini berperan penting pada struktur determinan antigen. Hal ini dibuktikan bila HbsAg utuh direaksikan dengan periodate atau glycosidase dan neuroamidase, aktivitas HBsAg sebagai antigen akan berkurang (Fields B.N, et al 1986).

Komponen protein yang terdapat pada partikel 22 nm terdiri atas tiga bagian berdasarkan berat molekul (BM) protein.

- *Major protein (S)* tersusun atas 226 asam amino yaitu p24 (protein, BM 24.000 dalton) dan gp 27 (glycosylated protein, BM 27.000 dalton). *Major protein (S)* merupakan komponen terbanyak yang membentuk partikel 22 nm bersifat imunogenik.
- *Middle protein (pre S2)* tersusun atas 55 asam amino yaitu: gp 33 (glycosylated protein, BM 33.000 dalton) dan gp 36 (glycosylated protein, BM 36.000 dalton).
- *Large protein (pre S1)* tersusun atas 108 - 119 asam amino: p39 (protein, BM 39.000 dalton) dan gp 42 (glycosylated protein, BM 42.000 dalton).

• Determinan antigen grup a

Antigen mengandung satu determinan spesifik grup a dan dua pasang sub tipe determinan d atau y dan w atau r, yang merupakan allele pada locus gen yang berbeda. Sub tipe yang telah diidentifikasi yaitu ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4 dan adr (Fields B.N, et al 1986).

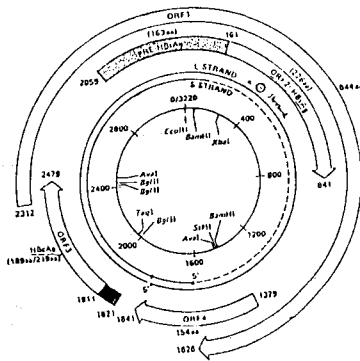
Perbedaan sub tipe HBsAg tidak ada hubungannya dengan aktivitas biologik virus dan sifat infeksi klini, tetapi perbedaan tersebut merupakan penanda (*marker*) yang berguna untuk penelitian epidemiologis (Davis B.D, et al 1980).

• Core Antigen (HbcAg)

Core Antigen terdiri atas polipeptida dengan BM 19.000-28.000 dalton bersifat antigenik, dapat bereaksi dengan anti-HBc. Tidak dijumpai adanya variasi antigenik dan hanya terdapat pada infeksi virus hepatitis B.

• **HBeAg**

Sifat fisis dan antigen HBeAg berbeda dengan HbsAg dan HBcAg, sulit dimurnikan karena merupakan kompleks antigen. Dalam darah penderita HbeAg terdapat dalam bentuk terikat IgG, diduga HbeAg merupakan bagian *core virion*, karena bila virus dirusak dengan detergen, HbeAg dibebaskan dan antibodi terhadap HbcAg bereaksi silang dengan HbsAg. Adanya HBeAg dalam darah penderita menunjukkan adanya virion dalam jumlah besar dan infeksius.



Gambar 2. Peta (gambaran) genetik genom virus Hepatitis B dengan 4 ORF. (Sumber Fundamental Virology, Raven Press New York, 1986).

Sumber dan Cara Penularan Virus Hepatitis B

Hepatitis B dapat ditularkan dengan cara parenteral dan non parenteral. Secara parenteral yaitu penularan melalui jarum suntikan, plasma dan darah untuk transfusi yang tercemar dengan darah penderita dapat menularkan virus hepatitis B, dapat mencemari komponen dan peralatan kesehatan yang digunakan secara berulang. Penularan non parenteral, penularan lewat saliva, semen, sekrit vagina, melalui hubungan seksual, bayi melalui jalan lahir dari ibu pengidap hepatitis B kronik dengan HBeAg positif.

Insiden penularan tertinggi terjadi pada kelompok homoseksual. (8-10 kali lebih tinggi dibandingkan kelompok heteroseksual)..

ASPEK VIROLOGI

Hasil penelitian di Kabupaten Bogor, menunjukkan pemakaian jarum suntik daur ulang mempunyai risiko terkena hepatitis B 7-8 kali dibandingkan dengan jarum suntik *disposable* (Julitasari, 1992).

Daya Tahan Virus

Stabil di dalam darah, plasma dan dapat bertahan dalam berbagai temperatur, pemanasan dan pencairan berulang-ulang serta berbagai tingkat kelembaban. Infektivitasnya dalam serum pada 30°C bertahan selama 6 minggu, pada -20°C selama 15 tahun dan tetap hidup setelah dikeringkan dan disimpan pada 25°C selama 1 minggu.

Virus hepatitis B tidak mati bila dipanaskan pada suhu 60°C selama 4 jam tetapi berkurang infektivitasnya. Pemanasan serum albumin yang mengandung virus selama 10 jam 60°C akan memisahkan partikel virion dari selubung virus. cara ini dipakai sebagai dasar pembuatan vaksin hepatitis. Dengan pemanasan 160°C selama 1 jam dan kelembaban 42% virus hepatitis B akan mati.

Pada tingkat keasaman yang rendah, pH 2.4 selama 6 jam virus tetap stabil tetapi akan kehilangan infektivitasnya. Virus juga akan kehilangan infektivitasnya bila terpapar desinfektan selama 10 menit pada 20°, seperti terhadap Sodium hipoklorit (NaClO₃) yang membebaskan 500 mg Cl-/L., Clorox 0.5%, Cidex CX-250 yang mengandung 2% glutaraldehyde pH 8.4, sporicidin pH 7.9, glutaraldehyde 0.12% phenol 0.44%, isopropyl alkohol 70%, campuran wescodyne dan iodine 8%.

Virus hepatitis B di dalam plasma atau produk darah lainnya tidak dapat dirusak dan infektivitasnya tetap bertahan walaupun diberi sinar ultra violet.

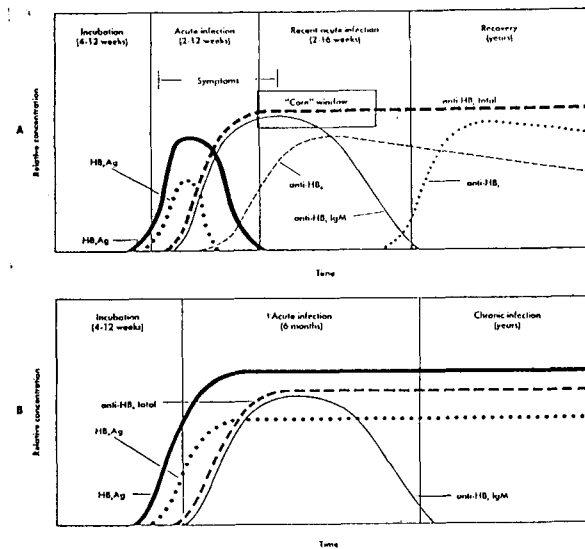
Patogenesis

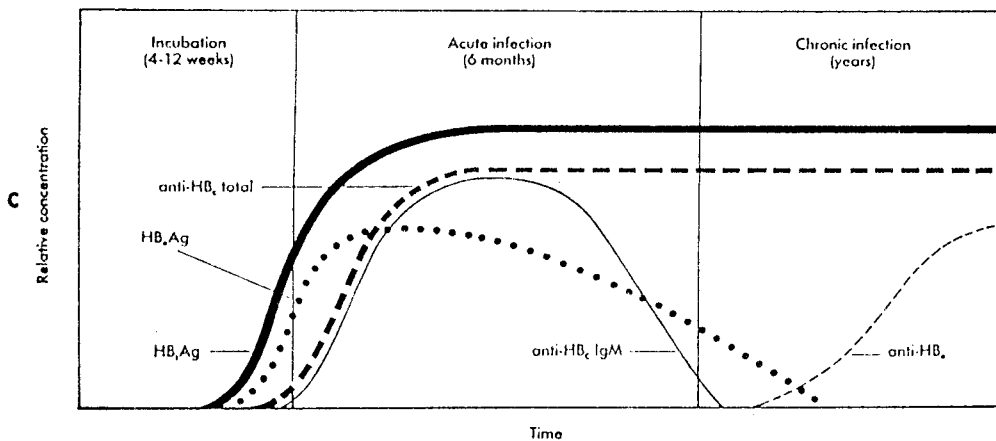
Proses perjalanan infeksi pada individu yang terkena infeksi hepatitis B, sangat tergantung pada aktivitas terpadu sistem pertahanan tubuh. Bila aktivitas pertahanan tubuh baik, infeksi akan diikuti proses penyembuhan, sebaliknya bila salah satu sistem pertahanan terganggu akan terjadi infeksi hepatitis B kronik (Thomas, 1990).

Pada infeksi virus hepatitis B akut reaksi imunologik yang timbul di dalam tubuh individu dapat bersifat humoral maupun selular. Reaksi humoral dapat dilihat dengan timbulnya anti-HBs, anti-HBc dan anti-Hbe. Selama perjalanan penyakit, reaksi humoral yang dibentuk pada saat yang berbeda mempunyai makna yang

berbeda juga. Reaksi imunologik selular ditandai dengan aktivitas sel yang dapat menghancurkan HBcAg dan HBsAg. Gambaran keberadaan antigen dan antibodinya dalam darah penderita hepatitis virus B (Gambar 3) dapat dilihat di bawah ini.

Pertanda	Makna Klinis
HBsAg positif	Hepatitis B akut/kronik/karier/setelah vaksinasi
Anti-HBs positif	Kebal terhadap infeksi hepatitis B virus
IgM anti-HBc positif	Titer tinggi: hepatitis B akut Titer rendah: hepatitis B kronik
IgG anti-HBc positif	HBsAg negatif: pernah terinfeksi sebelumnya HBsAg positif: hepatitis B kronik
HBeAg positif	Hepatitis B akut/persisten (<i>cis = continued infectious state</i>)
Anti-Hbe positif	Konvalesens/ <i>cis</i>
(<i>dot blot hybridization</i>)	HBV DNA <i>cis</i>





Gambar 3. Gambaran antigen dan antibodi pada infeksi hepatitis B.

A. *Core Window* hepatitis B (fase identifikasi: masa dimana tidak ditemukan HBsAg dan anti-HBs, perlu diperhatikan adanya anti-HBe dan anti-HBc IgM sebagai gambaran klinik laboratorium). B. Hepatitis B kronik karier: tanpa serokonversi. C. Hepatitis B kronik karier: serokonversi lama. (Sumber Serodiagnostic assessment of acute viral hepatitis, Chicago, 1981. Abbot Laboratorius).

Mekanisme Terjadinya Hepatitis B

Virus hepatitis B melakukan replikasi dalam sel hati (hepatosit) terlihat dari adanya DNA virus dan HBcAg dalam inti sel serta HBsAg dalam sitoplasma dan dinding sel hati . HBcAg dan HBeAg juga terdapat pada membrana sitoplasma sel hati.

Adanya antigen-antigen tersebut menimbulkan reaksi imun yang melibatkan limfosit T CD4+, CD8+ *cytotoxic T cell*, NK (*natural killer*) dan limfosit B, selanjutnya sel-sel tersebut bekerja sama merusak sel hati yang terinfeksi virus hepatitis B.

Dalam keadaan normal ekspresi MHC (*Major Histocompatibility Complex*) kelas I pada permukaan sel hati sangat sedikit, ekspresi ini diperkuat oleh interferon yang dilepas oleh sel hati terinfeksi virus. Bertambahnya MHC kelas I pada permukaan sel akan memperkuat kemampuan sistem imun untuk mengenali antigen virus hepatitis B, dan memperkuat juga kemampuan untuk menimbulkan lisis pada sel-sel yang terinfeksi.

Virus hepatitis B sendiri diperkirakan *noncytotoxic* (tidak merusak sel), sistem imun hospes yang menimbulkan kerusakan (lisis) sel hati terinfeksi. Hal ini terbukti pada penderita dengan daya tahan tubuh yang sangat rendah (*immunocompromised*), infeksi hepatitis B memberi gejala lebih ringan. Manifestasi hepatitis B dapat ringan dan sembuh sendiri, tetapi dapat juga kronik dan yang paling berat adalah *fulminant hepatitis*. Sampai saat ini belum diketahui mekanisme yang menentukan perjalanan hepatitis B, diduga merupakan kombinasi keadaan hospes, virus penyebab dan keadaan lingkungan .

Replikasi Virus Hepatitis B

Virus hepatitis B mempunyai tropisma yang sangat spesifik untuk sel hati, tahapan replikasinya juga unik . Hasil replikasi selain menghasilkan virion lengkap, juga melepaskan partikel tipuan (HBsAg) dalam jumlah besar untuk mengecoh sistem imun tubuh hospes .

Seperti halnya virus lain replikasi diawali dengan perlekatan (*attachment*) pada sel hati, dengan glikoprotein HBsAg sebagai perantara. HBsAg mengikat *polymerized human serum albumin* (pHSA) dan protein serum yang lain, hasil interaksi ini kemudian melekat pada sel hati.

Mekanisme penetrasi dan reseptornya, sampai saat ini belum diketahui. Setelah penetrasi dan pelepasan selubung, genom virus yang sebagian beruntai ganda diubah menjadi beruntai ganda lengkap dan selanjutnya masuk ke dalam inti sel hati.

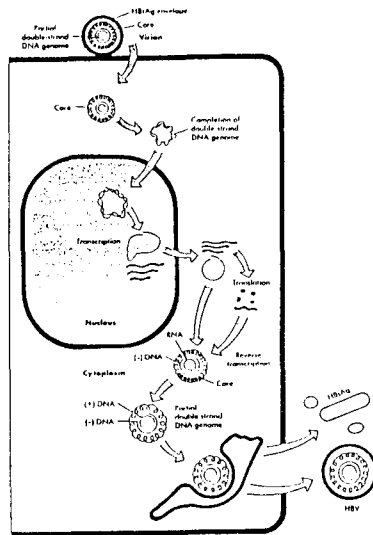
Transkripsi terjadi dalam inti sel menggunakan elemen-elemen transkripsi sel hati. Hasil transkripsi berupa 3 mRNA besar (2100, 2400 dan 3500 basa) dan 2 mRNA kecil (900 basa) . Molekul mRNA paling besar (3500 basa) mengkode HBcAg, HBeAg, enzim *polymerase* dan *protein primer* untuk replikasi DNA serta berfungsi sebagai cetakan (*template*) replikasi genom virus.

Replikasi terjadi dalam sitoplasma sel hati, mRNA 3500 basa yang terbungkus dalam nukleokapsid mengandung *RNA-dependent DNA polymerase* (enzim ini mempunyai aktivitas sebagai *reverse transcriptase*). DNA polaritas negatif disintesis dari mRNA 3500 basa dengan bantuan enzim *reverse transcriptase*, bersamaan dengan terbentuknya rantai DNA tersebut maka mRNA mengalami degradasi. Rantai DNA polaritas positif dibentuk dari cetakan DNA polaritas negatif yang telah terbentuk, karena rantai DNA polaritas negatif sebagian masih

ASPEK VIROLOGI

terikat dengan mRNA yang belum terdegradasi maka akhirnya terbentuk genom virus beruntai ganda sebagian (*partly double-strand DNA genome*).

Virion lengkap dilepaskan dari sel hati, diduga dengan cara eksocitosis bukan dengan cara lisis sel hati. Seluruh genom virus hepatitis B dapat diintegrasikan pada kromosom sel hati, hal ini terlihat dari adanya HBsAg dalam sitoplasma sel hati tersebut. Manfaat integrasi genom virus untuk replikasi virus tidak jelas, tetapi yang jelas genom virus hepatitis B yang terintegrasi didapatkan pada karsinoma hepatoselular.



Gambar 4. Proses replikasi virus hepatitis B
(Sumber Medical Microbiology, The C.V. Mosby Company, 1994).

Pencegahan

Secara umum ada dua cara pencegahan:

1. Mengubah perilaku yang mempermudah penularan.
 - Mengurangi atau hanya satu pasangan seksual.
 - Menggunakan kondom untuk hubungan seksual yang mungkin akan tertular.

- Menghindari penggunaan jarum suntik secara bergantian, khususnya pada penyalah guna obat (*drug abuser*).
- Darah untuk transfusi harus diuji dahulu terhadap virus hepatitis B.
- Menerapkan prosedur penanganan kesehatan yang baik untuk mencegah tertular hepatitis B, khususnya untuk tenaga kesehatan.

2. Imunisasi pasif maupun aktif.

Imunisasi pasif perlu dilakukan pada:

- Orang yang belum pernah diimunisasi aktif atau tidak menyelesaikan program vaksinasinya, termasuk golongan *non responder*, telah diimunisasi tetapi lama tidak mendapatkan *booster*.

Pada orang-orang tersebut bila secara tidak sengaja tertusuk jarum suntik yang terkontaminasi atau mempunyai luka pada kulit atau mukosa yang terkena darah penderita maka harus diberi imunisasi pasif.

Imunisasi pasif dilakukan dengan memberikan *Hepatitis B Immune Globulin* (HBIG) 300-500 IU intramuskular secepat mungkin, sebaiknya kurang dari 48 jam.

- Bayi lahir dari ibu penderita Hepatitis B infeksius (HBsAg positif).

Harus segera diberi imunisasi pasif, tidak boleh lebih dari 12 jam setelah lahir.

Imunisasi diulang tiap bulan selama 6 bulan. efektifitas pencegahan dengan cara ini 76%. Bila dikombinasikan dengan imunisasi aktif efektifitas pencegahan menjadi lebih baik 90%. Imunisasi aktif dan pasif harus disuntikkan pada daerah yang berbeda.

Sedangkan imunisasi aktif harus diberikan kepada:

- Petugas kesehatan, khususnya yang sering menangani darah atau benda tajam.
- Pasangan seksual dari penderita hepatitis B.
- Pria atau wanita yang mempunyai banyak pasangan seksual.
- Penyalah guna obat suntikan (*parenteral drug misusers*).
- Penderita dengan kondisi khusus, misalnya perlu transfusi darah teratur, dialisis dan sebagainya.

Vaksin

Untuk menimbulkan kekebalan aktif perlu adanya vaksin, sampai saat ini dikenal dua jenis vaksin hepatitis B yang telah dipakai secara luas, yaitu:

1. Vaksin hepatitis B berasal dari plasma karier .

Partikel HBsAg 22 nm dari plasma dipisahkan dengan cara sentrifugasi, selanjutnya diproses dengan proteinase, urea 8 M dan formaldehida. Vaksin ini aman dan imunogenik, tetapi setelah merebaknya AIDS, vaksin ini jadi kurang disukai karena diambil dari donor yang berisiko tinggi tertular AIDS.

2. Vaksin hepatitis B berasal dari hasil rekayasa genetika.

Virus hepatitis B belum dapat dibiakkan *in vitro*, sehingga sangat sulit mendapatkan komponen virus yang bukan berasal dari darah penderita atau karier. Kemajuan teknik rekayasa genetika memberi jalan untuk membuat HBsAg, dengan cara menyisipkan gen yang menyandi HBsAg pada *yeast* sehingga dapat dibuat HBsAg dalam jumlah yang tidak terbatas.

Cara pemberian vaksin, disuntikkan intramuskular jangan ke dalam jaringan lemak karena sero konversinya lebih rendah. Jadwal penyuntikan 0, 1 dan 6 bulan, sero konversi 95% pada usia muda, pada usia lanjut sero konversi lebih rendah, 80%. Setelah divaksinasi lengkap titer antiHBs > 500 IU/l akan memberi kekebalan 4-5 tahun, 100-500 IU/l perlu *booster* 3 tahun kemudian, sedangkan titer < 100 IU/l perlu segera diberi *booster*.

Kepustakaan

1. Bond W.W., Petersen N.J., Favero M.S. 1977. Viral Hepatitis B: Aspects of Environmental Control. Health Laboratory Scientific: 14: 235 - 252. Quoted from Francis Dp M.S., Maynard J.E. Transmission of Hepatitis B Virus. Seminar in Liver Disease. 1981. 1: 27 - 32.
2. Davis, B.D., Dulbecco, R., Eisen, H.N., Ginsberg, H.S. 1980. Microbiology. 3rd ed. Harper & Row Publishers: hal. 1220 - 1228.
3. Effendi, A. T. 1982. Infeksi HBV, Masalah Penyakit Jabatan Masalah Kesehatan Masyarakat. Thesis. FK., UI., Jakarta: hal. 1-2.
4. Fields, B.N., Kuiper, D.M., Chanock, R.H., Melnick, J.L., Roizman, B., Shope, R.E. 1986. Fundamental Virology. Raven Press, New York: hal 657 - 679.
5. Greenwood, D., Slack, R.C.B., Peutherer, J.F. 1997. Medical Microbiology. 15th ed. Churchill Livingstone: hal. 439-446.

6. Julitasari, S. 1991. Pengaruh Jenis Pekerjaan terhadap Penularan Hepatitis B pada Karyawan Kesehatan di Kabupaten Bogor. Thesis. FK., UI., Jakarta.
7. Murray, P.R., George S. K., Michael A.P., Ken S.R. 1994. Medical Microbiology. 2nd ed. The C.V. Mosby Company, St. Louis - Baltimore - Philadelphia - Toronto: hal. 702-718.
8. Peakman, M., Vergani, D. 1997. Basic and Clinical Immunology. 1st ed. Churchill Livingstone: hal. 203-204.
9. Serodiagnostic assessment of acute viral hepatitis. 1981. Abbot Laboratorius. Chicago.
10. Steven, C.E., at al. 1975. Vertical Transmission of Hepatitis B Antigen in Taiwan. N., Eng., Journal Medical: 292: 771.
11. Sulaiman, A dan Julitasari. 1995. Virus Hepatitis A sampai E di Indonesia. Penerbit Yayasan Ikatan Dokter Indonesia, Jakarta: ii + 120 hlm.
12. Thomas, H.C. 1990. The Hepatitis and The Host Response. Journal Hepatology. 11: 583 - 589.
13. WHO. 1992. Report Scientific Group on Viral Hepatitis B and Its Related Liver Disease. Manila Regional Office for The Western Pasific.