

IMUNOPATOGENESIS DAN MARKER VIRUS HEPATITIS B

Budi Darmanta Sembiring¹, Hendrika Andriana Silitonga²

¹Staf Pengajar Departemen Patologi Klinik, ²Staf Pengajar Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia
e-mail: budidarmantasbr@gmail¹, andr38482@gmail.com²

ABSTRACT

Hepatitis B is a systemic disease which causes infection and necrosis so that it is important to understand about immunopathology and the check meaning of hepatitis B serology markers, expect liver function test. By doing the serology test can be known the etiology of liver disease besides can be also used to determine the diseases status, also controlling the course of disease and the treatment and also useful from the epidemiology terms.

The technique done by examiner of marker Hepatitis B based WHO by method of Radio immuno Assay (RIA), Enzyme linked immuno sorbent Assay (ELISA), Antibody monoclonal
Keywords : Liver function test, Hepatitis B serological markers, Immunopathology, ELISA

1. PENDAHULUAN

Proses penemuan virus Hepatitis B diawali oleh Blumberg Dkk, pada tahun 1965 yang melakukan penelitian untuk mencari antibodi yang timbul terhadap suatu lipoprotein.

Pada tahun 1970, Dane dkk, melihat untuk pertama kalinya dibawah mikroskop electron partikel HBsAg dan partikel Virus B (VHB) utuh yang kini dinamakan partikel Dane.

Nama semula dari apa yang kita kenal sebagai hepatitis B surface antigen(HBsAg) adalah Australia Antigen .Marker hepatitis ditentukan secara serologi.

Kalau test faal hati pada umumnya hanya dapat menyatakan ada tidaknya kelainan hati dan apabila ada, seberapa berat kelainan itu , maka test serologi dapat menunjang penentuan etiologi penyakit hati disamping dapat pula dipakai untuk menentukan status penyakit , serta memantau perjalanan penyakit dan pengobatan.

Disamping itu test serologi penting ditinjau dari segi epidemiologi karena dapat dipakai untuk menentukan apakah seseorang yang secara klinis sehat dengan faal hati yang normal pernah terinfeksi dan merupakan sumber penularan bagi sekitarnya atau tidak .

Dengan test serologi dapat pula ditentukan berbagai parameter seperti petanda keganasan, auto antibodi dan berbagai protein spesifik yang sulit dideteksi dengan test laboratorium yang lain.

Teknik pemeriksaan yang oleh WHO digolongkan dalam generasi ke-3 yang memenuhi syarat adalah Radioimmunoassay (RIA), baik dengan teknik kompetitif maupun nonkompetitif, Enzyme-Linked Immunosorbent-Assay (ELISA) dan Imunofluoresensi sedang untuk meningkatkan spesifisitas digunakan antibodi monoclonal.

Berkat perkembangan dalam rekayasa genetik, khususnya dalam bidang virologi, akhir-akhir ini telah dapat dibuat probe DNA yang kemudian dengan teknik hibridisasi molekuler dapat dipakai untuk mendeteksi DNA dalam serum, diantaranya untuk mendeteksi DNA-HBV.

2. TINJAUAN PUSTAKA DEFINISI HEPATITIS³

Suatu infeksi sistemik yang menimbulkan peradangan dan nekrosis sel hati, yang mengakibatkan terjadinya serangkaian kelainan klinik, biokimia imunoserologik dan morfologik.

MARKER HEPATITIS

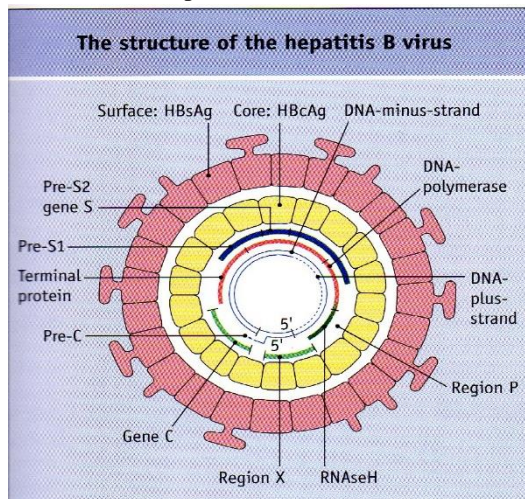
Suatu antigen asing atau antibodi spesifik terhadap antigen tersebut,yang merupakan penanda adanya infeksi,kekebalan atau sembuh dari infeksi.

VIROLOGI¹

Ciri-ciri virus Hepatitis B (VHB) utuh adalah suatu virus DNA yang berlapis ganda (double shelled) dengan diameter 42 nm. Bagian luar virus ini terdiri dari HBsAg sedang bagian dalam adalah nukleokapsid yang terdiri dari HBcAg . dalam nukleokapsid didapatkan kode genetic VHB yang terdiri dari DNA untai ganda (double standed dengan panjang 3200 nukleotida). VHB termasuk virus Hepadna yaitu DNA yang secara spesifik menyerang hati.

Struktur Genom terdiri dari 4 Region :

- S Gen : Enncodes Viral Surface atau envelope protein
- C Gen : Untuk core Region , Encodes Nukleokapsid Protein
- X gen : Encodes 2 Protein yang berfungsi sebagai activator Trankrips yang berperan sebagai HBV Carsinogenesis
- P : Untuk Virus DNA Polimerase Gene yang juga memiliki aktivita reverse transcriptase untuk replikasi virus



Gambar 1. Struktur Virus Hepatitis B

3. PEMBAHASAN

MARKER HEPATITIS

1. HBsAg (Hepatitis B surface Antigen)^{2,3}

HBsAg disintesa dalam sitoplasma sel hati dalam jumlah besar , jauh melebihi partikel core yang diproduksi dalam nukleus.HBsAg timbul selama masa inkubasi.merupakan penanda infeksi yang pertama kali muncul dalam darah.

Dalam perjalanan infeksi VHB ada saat – saat ketiga partikel tersebut bisa ditemukan dalam darah secara bersamaan .pada infeksi VHB akut keadaan tersebut bisa dijumpai pada saat munculnya gejala hepatitis, sedangkan pada infeksi hepatitis kronis hal ini terjadi pada fase refleksi.

Biasanya 1 – 6 minggu sebelum penyakit menunjukkan gejala klinis , dan menghilang selama masa penyembuhan.sekitar 5 – 10% pasien , HBsAg menetap didalam darah yang lebih dari 6 bulan setelah infeksi menandakan terjadinya hepatitis kronis atau carrier .

Sub tipe HBsAg¹ :

1. Adw
2. Adr
3. Aym
4. Ayr

Sekarang ada tambahan sub tipe baru , yaitu *ayw 1, ayw 4, adw 2, adw 4, adrq - ,adrg +*

Arti perbedaan sub tipe HBsAg untuk kepentingan VHB sendiri sampai sekarang belum diketahui. Namun ,secara praktis sub tipe HBsAg ini dipakai untuk mempelajari epidemiologi VHB antara lain dengan melihat distribusi geografi sub tipe HBsAg ini.

Didapatkannya HBsAg dalam darah seorang individu, menunjukkan bahwa ia kemungkinan besar mengidap VHB sehingga berpotensi menularkannya ke individu lain.

Ditemukannya HBsAg pada seorang individu , merupakan petunjuk sebagai pengidap HBsAg yang berada dalam salah satu tahap infeksi VHB :

1. Tahap infeksi akut
2. Tahap infeksi kronis
3. Tahap carrier (HBsAg menetap lebih dari 6 bulan)

2. ANTI HBs^{1,3}

Merupakan antibodi spesifik untuk HBsAg , umumnya adalah suatu antibodi jenis Ig G yang timbul pada tahap konvalensi infeksi VHB, atau

timbul setelah kontak dengan HBsAg dalam bentuk vaksin.

Antibodi ini baru muncul setelah HBsAg hilang. Periode antara HBsAg menjadi negatif dan saat munculnya anti HBs dikenal sebagai window period (beberapa minggu). Anti HBs yang positif menunjukkan bahwa individu yang bersangkutan telah kebal terhadap infeksi VHB baik yang terjadi setelah suatu infeksi VHB alami atau setelah dilakukan imunisasi hepatitis B. Kadar Anti-HBs jarang mencapai kadar tinggi dan pada 10-15% pasien dengan Hepatitis B akut tidak pernah terbentuk antibodi VHB alami atau setelah dilakukan imunisasi hepatitis B.

Merupakan antibodi protektif terhadap infeksi VHB, baik merupakan hasil infeksi VHB maupun hasil vaksinasi

3. HBcAg^{2,3,5,7}

Merupakan bagian partikel core (nukleokapsid) virus B .dalam keadaan biasa tidak dapat dideteksi dalam darah. dapat ditemukan pada sel hati yang terinfeksi dan menggambarkan adanya replikasi VHB yang aktif.

4. Anti HBc^{1,2,4,7}

Antibodi terhadap protein *core*. Biasanya timbul pada saat timbulnya gejala klinis. Pada infeksi akut, anti – HBc IgM umumnya muncul 2 minggu setelah HBsAg terdeteksi dan akan menetap selama \pm 6 bulan.

Pemeriksaan anti – HBc IgM penting artinya untuk diagnosis infeksi akut, terutama bila HBsAg tidak terdeteksi. anti HBc IgG muncul sebelum anti – HBc IgM menghilang dan akan menetap dalam jangka waktu lama antibodi ini merupakan petanda infeksi kronis. Dengan demikian anti HBc merupakan petanda serologis yang sensitif untuk deteksi para individu yang pernah terjangkit infeksi VHB pada masa lampau (baik nyata secara klinis maupun yang asimtomatis).

5. HBeAg^{3,4,5}

HBeAg merupakan peptide yang berasal dari core virus. ditemukan hanya pada serum dengan HBsAg positif merupakan bagian dari *core* VHB. Oleh karena itu HBeAg lebih

menunjukkan terjadinya replikasi virus dari seorang individu HBsAg positif. HBeAg timbul dalam waktu pendek, dan bila HBeAg tetap positif lebih dari 10 minggu akan menjadi kronis.

Pada hepatitis akut, HBeAg merupakan petanda serologik yang sudah tampak pada fase dini, kira- kira 1 minggu setelah HBsAg positif. HBeAg timbul bersamaan dengan dihasilkannya virus DNA polymerase. HBeAg biasanya menghilang lebih cepat dari HBsAg, yaitu pada saat atau secepatnya aktivitas serum transaminase mencapai puncak. keadaan segera diikuti timbulnya anti HBe, yang berarti penyakit mulai reda dan penderita akan cepat sembuh dan tidak akan menjadi pengidap HBV menahun.

Pada infeksi VHB menahun, adanya HBeAg yang positif juga menunjukkan daya infeksi dan aktivitas penyakit yang tinggi. dalam perjalanan alamiah hepatitis B kronis, satu saat akan terjadi proses serokonversi dimana HBeAg positif akan menjadi negatif lalu akan timbul anti HBe, yang menjadi petanda bahwa aktivitas penyakit menurun. Pada tahap ini daya infeksi sudah rendah, dan secara klinis laboratoris dan morfologis sering diikuti perbaikan .

Pada penelitian perjalanan alamiah hepatitis B kronis, proses serokonversi HBeAg menjadi anti HBe, tidak selalu merupakan jaminan prognostik yang baik, karena proses serokonversi tersebut tidak mencegah terjadinya atau berlanjutnya penyakit yang progresif.

6. Anti HBe¹

Antibodi yang timbul terhadap HBeAg .positipnya anti HBe menunjukkan bahwa VHB ada dalam fase nonreplikatif. Serokonversi dari HBeAg menjadi anti HBe biasanya pada puncak gejala klinik sehingga terjadi penyembuhan. berbeda dengan anti – HBc atau anti – HBs yang bertahan lama, anti HBe anya hilang setelah beberapa bulan atau tahun.

7. DNA VHB¹

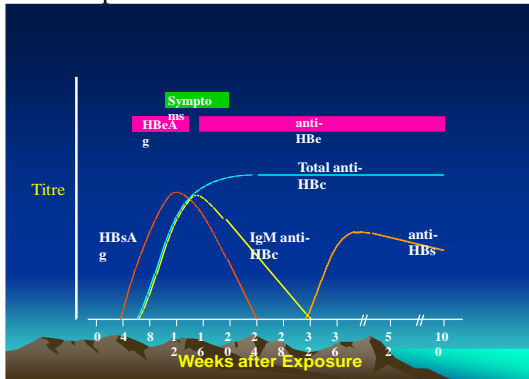
Bagian *core* dari VHB mengandung VHB DNA spesifik , dan enzim DNA polymerase. VHB DNA spesifik berbentuk lingkaran dengan struktur yang khas, yaitu berupa rantai ganda

(double stranded), dan sebagian pula berupa untai tunggal (single stranded).

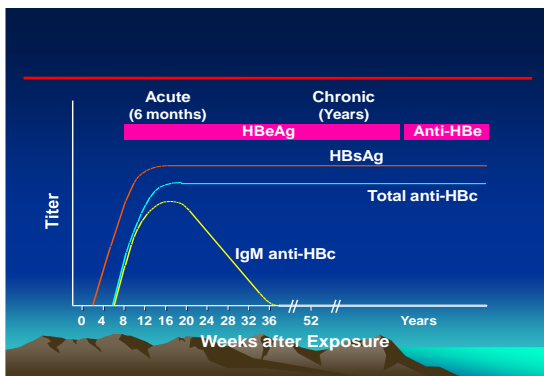
Enzim DNA polymerase merupakan enzim yang kerjanya tergantung pada DNA, dan berfungsi sebagai pelengkap untai tunggal DNA.

Positifnya DNA dalam serum menunjukkan adanya partikel VHB utuh (Partikel Dane) dalam tubuh penderita. DNA VHB adalah petanda jumlah virus yang paling peka

DNA VHB berperan untuk menilai replikasi VHB, menentukan indikasi terapi dan menilai hasil terapi.



Gambar 2 Serologi infeksi Akut Hepatitis B



Gambar 3 Serologi Infeksi Kronik Hepatitis B

Tabel 1. Penafsiran penanda serologis VHB1

Penanda serologis virus	Penafsiran
HBsAg	Infeksi VHB atau pembawa "sehat"
Anti-HBs	Sembuh dan imun
HBeAg	Replikasi aktif VHB
Anti-HBe	Replikasi tidak aktif atau integrasi
Anti-HBc IgM	Infeksi akut atau kronis aktif
Anti-HBc IgG	Riwayat kontak dengan VHB
HBV DNA	Replikasi aktif VHB
DNA-polymerase	Replikasi aktif VHB

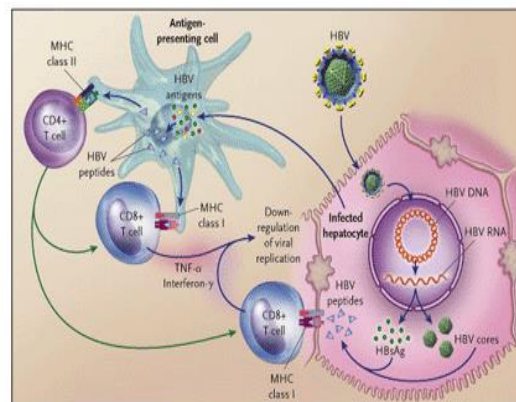
Imunopatogenesis Virus Hepatitis B Akut^{1,8}

Setelah virus masuk ke dalam tubuh, virus tersebut kemudian masuk ke dalam peredaran darah dari peredaran darah, partikel Dane masuk ke dalam hati, selanjutnya terjadi proses replikasi virus di dalam sel hati.

Kemudian sel sel hati akan memproduksi dan menyekresi partikel Dane utuh serta partikel HBsAg berbentuk bulat dan tubuler yang tidak ikut membentuk partikel virus VHB merangsang respon imun tubuh yang pertama kali dirangsang adalah respon imun nonspesifik karena respon ini dapat terangsang dalam waktu pendek, yakni beberapa menit sampai beberapa jam. respon imun ini antara lain berupa kenaikan kadar interferon (IFN) alfa.

Kenaikan kadar IFN alfa menyebabkan gejala panas dan malaise, proses eliminasi nonspesifik ini terjadi tanpa restriksi HLA, melainkan dengan memanfaatkan sel-sel NK dan NK-T yang terangsang oleh adanya IFN alfa.

Untuk proses eradikasi VHB lebih lanjut, diperlukan respon imun spesifik, yaitu aktivasi sel limfosit T dan sel limfosit B. Aktivasi sel T CD4+ terjadi setelah kontak reseptor T tersebut dengan kompleks peptida VHB-MHC kelas I yang ada pada permukaan dinding sel hati dan pada permukaan dinding Antigen presenting Cell (APC) dengan dibantu oleh rangsangan sel T CD4+ yang sebelumnya sudah mengalami kontak dengan kompleks peptide VHB-MHC kelas II pada dinding APC. sel T CD4+ selanjutnya akan mengeliminasi virus yang ada di dalam sel hati yang terinfeksi.



Hepatitis B Kronik

Infeksi kronik VHB bukan disebabkan oleh gangguan produksi anti HBs karena pada penderita hepatitis B kronik ternyata dapat ditemukan anti HBs, meskipun tidak bias dideteksi dengan metode pemeriksaan biasa karena anti HBs bersembunyi dalam kompleks dengan HBsAg.

Bila proses eliminasi virus berlangsung efisien, infeksi VHB dapat diakhiri, sedangkan bila proses tersebut kurang efisien akan terjadi infeksi VHB menetap.

Persistensi infeksi VHB dapat disebabkan oleh mutasi pada daerah precore pada DNA yang menyebabkan tidak dapat diproduksinya HBeAg. tidak adanya HBeAg pada mutan tersebut akan menghambat eliminasi sel yang terinfeksi VHB.

Pada penderita hepatitis B kronik biasanya terjadi replikasi partikel Dane secara terus menerus, dan petunjuk adanya replikasi adalah ditemukannya HBeAg disamping HBsAg dalam serum. Petanda lain yang merupakan parameter yang lebih tepat untuk replikasi virus adalah DNA VHB dalam serum.

KESIMPULAN

1. Test *serologi* dapat menunjang penentuan etiologi penyakit hati, menentukan status penyakit, serta memantau perjalanan penyakit dan pengobatan
2. *Anti HBs* merupakan petanda *serologi* yang spesifik untuk infeksi VHB dan infeksi dimasa lampau.
3. Pemeriksaan *serologi* hepatitis B
Akut : HBsAg (+), Anti HBc IgM (+), HBeAg (+), VHB DNA (+)
Kronis : HBsAg (+), HBeAg (+), Anti HBc (+), VHB DNA (+)
Sembuh : Anti HBs (+), Anti HBc IgG (+), Anti HBe (+), VHB DNA (-)

DAFTAR PUSTAKA

1. Soewignjo Soemoharjo, Hepatitis Virus B; Mataram 2008, 4-8, 35-44
2. Hardjoeno, Uleng Bahrun, Kapita Selekta Hepatitis Virus Dan Interpretasi Hasil Laboratorium, 2013; 6 -14

3. H. Ali Sulaiman, dkk, Gastroenterologi Hepatologi, 1997; 69 – 73; 253 -264
4. Rajender reddy, Thomas Faust, The Clinician's Guide To Liver Disease, USA SLACK; 2012; 63 -70; Indro Handoy, Imunoasai Terapan Pada Beberapa Penyakit Infeksi Surabaya : 2013; 97 – 129
5. Soewignjo Soemoharjo, Stepanus Gunawan, Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jakarta; 2006 ; 433 – 434
6. Sunil M . Shah, Sinivasan Prasad Singh, Hepatitis B Virus Serology Use And Interpretasi
7. Sherlock S, Dooley J . Disease Of The Liver And Biliary System, France Blackwel Science; 2012; 285 -294
8. Lee WM. Hepatitis B Virus infection. N Engl J Med 337, 1997
9. E.N Kosasih Dan A.S Kosasih Tafsiran Hasil Pemeriksaan Laboratorium Klinik, Tangerang; 2008; 309 – 311
10. Marzuki Suryaatmadja, Diagnosa Laboratorium Hepatitis Virus Penanda Virus Hepatitis; <http://www.abclab.co.id>