

Virus Hepatitis-C

oleh: Suwarso

Laboratorium Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Suwarso - *Hepatitis-C virus (HCV)*

A new problem on hepatitis for Indonesian is hepatitis-C virus (HCV). This infection is endemic, majority sub-clinic and progressive in chronic. Viral transmission is primarily via a parenteral route, while other routes are still in debate.

Diagnostic approach should be focused on how this virus developed.

Key Words: hepatitis-C virus – molecular biology – Western-blot-HCV – blood transfusion – epidemiology

PENGANTAR

Virus hepatitis-C (HCV) merupakan penyebab utama hepatitis pasca transfusi (HPT). Infeksi HCV tersebar di seluruh dunia dengan prevalensi pada masyarakat umum rata-rata 1,3% (kisaran 0,18-5,6%). Jika dibanding dengan negara maju, tampak prevalensi hepatitis-C di negara sedang berkembang 4-5 kali lebih tinggi (Abb, 1991; Gust *et al.*, 1989). Khususnya untuk Indonesia ditemukan bahwa selain endemik untuk hepatitis-B, juga untuk hepatitis-C. Prevalensi di Indonesia 4,3% pada populasi umum dan pada beberapa *center* hemodialisis sedang dalam penelitian. Mengingat bahwa baru beberapa tahun terakhir virus ini berhasil dideteksi dan alat untuk mendiagnosisnya juga sudah tersedia secara komersial, maka di sini dibahas mengenai biologi molekular virus hepatitis-C, epidemiologi, dan diagnosis laboratoriknya.

PEMBAHASAN

Karakterisasi virus hepatitis-C

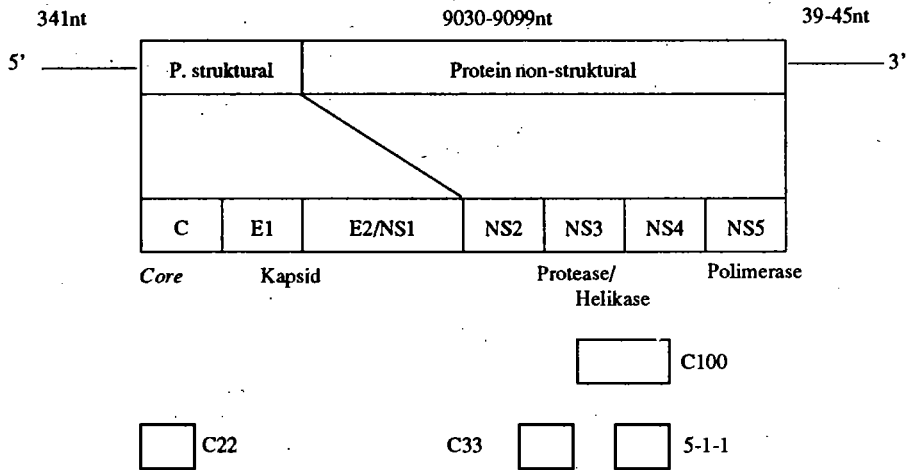
Virus hepatitis-C merupakan penyebab utama HPT. Virus atau antigennya bersirkulasi dalam tubuh hospesnya (manusia dan simpanse) (Hilfenhaus *et al.*, 1992), pada tingkat yang sangat rendah yang tidak dapat dideteksi dengan metode konvensional. Dalam masa kefrustasiannya, para ahli akhirnya pada akhir tahun 1989, berhasil mendeteksi virus ini, dan merupakan virus hepatitis pertama yang berhasil dideteksi dengan metode biologi molekular (Choo *et al.*, 1989). TABEL 1 memuat karakterisasi virus ini.

TABEL 1. - Karakterisasi virus hepatitis-C.

Partikel virus:	diameter virion	50- 60nm
	diameter <i>core</i>	?
	simetrisitas nukleokapsid	?
	densitas dalam CsCl ₂ (g/cm ³)	1,24-1,32
	koefisien sedimentasi	~200s
Stabilitas virion:	terhadap detergent	sensitif
	terhadap radiasi sinar UV	sensitif
	terhadap pemanasan pada 50° C	resisten
Genom:	ssRNA dengan 9400 nukleotid:	
	polaritas	+
	poli-(A) (3'End)	+
Protein struktural:	<i>core</i>	~p19
	<i>envelope-1</i>	gp33
	<i>envelope-2/NS1</i>	gp72
Protein non-struktural:	NS2	?
	NS3	protease/helikase
	NS4	?
	NS5	polimerase
Morfogenesis:	intraselular (<i>core</i>)	?
	tempat maturitas	?
	<i>budding</i>	?

Virus memiliki lapisan luar yang disebut kapsid atau *envelope* yang tersusun oleh glikoprotein dan berukuran 50-60nm (Jacob *et al.*, 1990), yang selanjutnya dikelompokkan ke dalam famili Plavi- atau Pestiviridae. Genom virus (GAMBAR 1) merupakan *single strand RNA* dengan polaritas positif (+) dan panjangnya kurang lebih 9400 nukleotid (nt). Genom terbagi dalam regio ujung-5' yang tidak dikode yang sangat identik di seluruh belahan dunia; ujung-3' yang sangat bervariasi dan *open-reading-frame* (ORF) dengan panjang 3011 (kisaran 3010-3033) asam-amino yang terdiri dari dua regio struktural yakni *core* dan *envelope*, dan regio non-struktural (NS1-NS5). Dari keseluruhan genom yang telah diisolasi dari berbagai belahan dunia, tampak bahwa regio

protein *core* dan NS3 sangat beragam berturut-turut >90% dan >81%, E2/NS1 sampai 71% identik, sebaliknya keseragaman protein E1 hanya 50%. Berdasarkan data-data ini maka di dalam mendiagnosis adanya infeksi HCV dengan cara immunoserologis (EIA, RIA, *Western-blot* dan sebagainya), angka minimal protein *core* dan protein-NS3 harus terlibat; dan sebaliknya protein-E1 yang bertanggungjawab pada adanya perbedaan tipe, sangat tergantung pada ras dan geografis. Berdasarkan hal ini, minimal virus hepatitis-C memiliki empat tipe (tipe I-IV).



GAMBAR 1. - Susunan genom HCV.

Respon imun dan sistem tes

Enzymimmunoassay (EIA) generasi pertama yang lahir pada tahun 1990 (ELISA/Fa. Ortho Diagnostic System Inc., Raritan, NJ 08869, USA dan Fa. Abbott Laboratories Diagnostics Division, North-Chicago, ILL. 60064, USA), merupakan EIA yang menggunakan protein antigen-C100 yang dikode oleh gena regio NS4 yang sedikit *overlapping* dengan gena regio NS3. Dengan EIA generasi pertama ini, adanya antibodi terhadap protein antigen-C100 (anti-HCV-C100) dapat dideteksi dengan baik. Antibodi ini muncul dan dapat dideteksi di dalam serum atau plasma penderita pada bulan ke 3 - 4 setelah infeksi. Jika penyakitnya berakhir dengan kesembuhan total, maka antibodi ini akan menghilang dalam kurun waktu 2 - 3 tahun. Sebaliknya jika berkembang menjadi kronik, maka antara 80-90% akan dapat dideteksi hingga bertahun-tahun *follow-up* (13 tahun) (Alter *et al.*, 1989).

Mengingat bahwa antibodi ini muncul (serokonversi) pada bulan ke 3 - 4 setelah infeksi, maka pada kasus-kasus infeksi *blood borne* hepatitis Non-A Non-B (HNBANB), sekarang disebut hepatitis-C, terdapat waktu celah (*window period*). Waktu celah adalah waktu yang secara klinis atau laboratoris sudah dapat ditegakkan (ditandai dengan kenaikan enzim transaminase serum atau plasma), tetapi pemeriksaan serologi spesifiknya atau serokonversinya masih negatif.

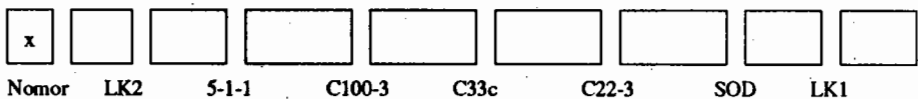
EIA generasi kedua yang lahir pada tahun 1991, dimaksudkan untuk mengatasi ketimpangan-ketimpangan EIA generasi pertama. Tidak hanya protein antigen-C100 saja yang diikutsertakan di dalam sistem EIA, tetapi juga protein-protein antigen lainnya seperti -C22 dan -C33 yang berturut-turut dikode oleh gena regio *structural-core* dan gena regio non-struktural ketiga (NS3) (GAMBAR 1).

Jika dibandingkan dengan generasi pertama, generasi kedua ini akan mendeteksi kasus HCV 10-20% lebih banyak. Hal ini disebabkan karena penderita-penderita yang hanya memiliki antibodi terhadap antigen-C22 atau -C33 saja yang dapat dideteksi. Sero-konversi dapat dideteksi lebih awal (beberapa minggu setelah infeksi akut/setelah transfusi), demikian pula pada penderita yang berada dalam *window period*; sebaliknya dia akan mendeteksi lebih sedikit, terutama jika digunakan pada sampel hepatitis-C yang ber-OD <1,0.

Dalam hal hepatitis-C masih pada fase awal, atau pada penderita yang tidak dapat mengembangkan sistem imun, atau ada defek imun (AIDS), diagnosis hanya dapat ditegakkan dengan *polymerase chain reaction* (PCR).

Spesifisitas ELISA

Hasil-hasil positif palsu EIA generasi pertama telah banyak diketahui, umumnya bereaksi silang (*cross-reaction*) dengan kasus-kasus hepatitis autoimun, sirosis kriptogenik, dan kasus-kasus hiperglobulinemia atau pemilikan respon imun terhadap *human-superoxiddismutase* (SOD). Tetapi keadaan ini dapat diatasi dengan cara, sebelum spesimen serum atau plasma penderita masuk ke dalam sistem ELISA terlebih dahulu dicuci dengan urea. Dengan cara ini, semua serum ulangan duplo EIA positif lemah (*optical-density* rendah, OD < 0,60) akan menjadi negatif. Alternatif lain yang lebih spesifik untuk menilai spesifisitas kepositifan ulangan duplo EIA ini (baik pada generasi pertama maupun kedua) adalah dengan tes *Western-blot-HCV* yang merupakan *recombinant immuno blot assay* generasi kedua (RIBA, Fa. Chiron Corp., Emeryville, CA 94608, USA). Tes ini dilengkapi dengan lima antigen rekombinan virus hepatitis-C (HCV), berturut-turut antigen-5.1.1, -C100, -C33, -C22, dan -SOD (GAMBAR 2).



LK1 = Level kontrol reaksi positif kuat

LK2 = Level kontrol reaksi positif lemah.

GAMBAR 2. - Bagan *Western-blot-HCV*

Dengan tes pemasti ini dapat ditetapkan bahwa kespesifikan positif ulangan duplo EIA (anti-C100) adalah >90% untuk kelompok penderita berisiko tinggi (hemofili dan HPT), tetapi hanya 35-50% untuk kelompok donor darah.

Patogenitas

Patogenitas infeksi virus hepatitis-C masih belum jelas. Viremia pada umumnya terjadi sebelum ada kenaikan *level* aktivitas enzim transaminase, waktunya bervariasi dari paling awal 3-6 hari sampai paling lambat 35 hari setelah infeksi. Pada kasus-kasus viremia yang *non-persistent*, hilangnya virus dalam sirkulasi akan disertai dengan munculnya antibodi. Antibodi-C22 dan -C33 muncul lebih dahulu (beberapa minggu setelah infeksi), baru kemudian (rata-rata 3-4 bulan) muncul antibodi-C100 (antibodi EIA-generasi pertama). Antibodi-antibodi ini bukan merupakan antibodi yang dapat menetralkan virus, karena selain merupakan antibodi non-struktural juga terdeteksi pada kasus-kasus viremia yang persisten.

Pada studi retrospektif kasus epidemik HCV pada kira-kira 2000 ibu yang terinfeksi di Jerman Timur, yang muncul ketika program pencegahan inkompatibilitas rhesus dengan pemberian imunoglobulin anti-D yang terkontaminasi, terlihat ada 3 bentuk klinik infeksi virus hepatitis-C yang dapat diamati :

1. Infeksi tidak nyata (*inapparent*) dengan respon imun (anti-HCV-C100) yang rendah dan lama.
2. Penyakit berjalan akut dengan kesembuhan, dan terbentuknya anti-C100 yang jelas, yang kemudian menghilang beberapa bulan-tahun.
3. Penyakit berjalan kronik dengan anti-C100 yang persisten.

Epidemiologi

Virus hepatitis-C tersebar di seluruh dunia dengan prevalensi pada masyarakat umum rata-rata 1,63% (kisaran 0,18-5,6%). Dibandingkan dengan negara maju, prevalensi di negara sedang berkembang 4-5x lebih besar. Khususnya kami menemukan bahwa di Indonesia selain endemik untuk hepatitis-B juga endemik untuk hepatitis-C. *Marker* antibodi terhadap HCV sudah dapat dideteksi sejak populasi umur balita, yang kemudian pada masa pubertas prevalensinya meningkat secara bermakna sesuai dengan kenaikan kelompok umur. Prevalensi setinggi 58% (kisaran 43-72%) ditemukan pada kasus-kasus HANB yang sporadis (Gupta *et al.*, 1990; Kuo *et al.*, 1989; Rogendorf *et al.*, 1989), dan 100% pada penderita hemofili serta yang didialisis (Budihusodo *et al.*, 1991; Makris *et al.*, 1990).

Infeksiøsitas dan penularan

Prinsip penularan HCV adalah kontak dengan darah atau produk darah (plasma, serum, fibrinogen, faktor-faktor koagulasi dan bahkan vaksin-donor atau imunoglobulin) yang terinfeksi. Studi prospektif Esteban *et al.* (1990) membuktikan bahwa kira-kira 90% donor darah yang beranti-C100 positif memiliki virus infeksiøs di dalam darahnya. Dengan demikian donor darah dapat dinilai potensial sebagai penyebar infeksi virus hepatitis-C jika: *pertama* dengan PCR ditemukan RNA virus positif di dalam serumnya, dan *kedua* disamping adanya kenaikan enzim transaminase (ALT, AST) juga terdeteksi adanya antibodi terhadap antigen-C100, -C22, -C33 dengan OD-EIA lebih atau sama dengan 1,0.

Lain-lain penyebaran adalah hubungan seksual atau nosokomial. Suatu studi nosokomial yang disebut "Haushaltcontact" dengan penderita yang didialisis membuktikan bahwa prevalensi anti-HCV- C100 pada anggota familinya sama dengan prevalensi anti-HCV-C100 pada masyarakat umum. Penelitian terbaru memperlihatkan bahwa infeksi virus hepatitis-C juga melalui plasenta, luka gigitan dan air-liur (Komiyama *et al.*, 1991; Thaler *et al.*, 1991).

Terapi

Terapi HCV dikonsentrasikan untuk memberikan alfa-interferon dosis tinggi dan dalam tempo yang lama (6 bulan). Dengan cara ini kira-kira 50% dari kasus hepatitis-C kronis, level transaminasenyanya akan kembali normal. Akan tetapi separuh dari kasus ini, level transaminasenyanya akan meningkat kembali pada 6 bulan setelah akhir terapi. Yang menarik adalah bahwa *retreatment* pada penderita yang non-respon pada terapi 6 bulan pertama, ternyata tidak memberi hasil yang lebih baik (Marcellin *et al.*, 1991). Obat-obat anti-viral lain seperti ribavirin dan inosine-pranobex, memiliki sifat anti-viral, tetapi umumnya hanya digunakan sebagai kombinasi dengan alfa-interferon (Di-Bisceglie *et al.*, 1991).

Prognosis

Jika dibandingkan dengan hepatitis-B, prognosis hepatitis-C lebih jelek dengan minimal 50% kasus hepatitis-C akut akan berjalan kronik; dan dari yang berjalan ke kronik, hanya 20% saja yang menampakkan gejala klinik hepatitis. Hepatitis kronik persisten (HKP) mayoritas terdapat pada dewasa muda (<30 tahun), dan hepatitis kronik aktif (HKA) pada dewasa tua (>50 tahun). Dalam waktu 8 tahun 80% HKA akan berlanjut menjadi sirosis.

Sebagai penyebab (karsinogenik) pada kasus *primary hepatocellular carcinoma* (PHC), virus hepatitis-C lebih lemah daripada hepatitis-B. Hal ini dicirikan dengan waktu yang diperlukan oleh HCV sampai timbulnya PHC 2-3 tahun lebih lama daripada waktu yang dibutuhkan oleh HBV, yaitu 6-9 tahun berbanding 4 tahun setelah infeksi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Hepatitis oleh HCV merupakan masalah baru yang harus diatasi oleh sebagian besar negara-negara sedang berkembang. Disamping endemik untuk Indonesia, hepatitis HCV juga memiliki prognosis yang lebih jelek daripada hepatitis oleh HBV. Terapi (walaupun efektivitasnya masih 50%), hingga saat ini masih dikonsentrasikan pada pemberian interferon atau dalam bentuk kombinasi dengan antiviral lain, dan dalam waktu yang lama.

Mengingat bahwa virus ini ditemukan dengan cara teknologi yang tinggi (tidak sama dengan waktu ditemukannya HBV), maka langkah-langkah dalam menetapkan diagnosis sebaiknya dirujuk pada asal-usul teknologi ini dibuat. Pengembangan sistem tes sebaiknya dikonsentrasikan untuk menentukan adanya antibodi yang dapat menetralkan virus (antibodi netralisasi), untuk dapat memberikan informasi tentang penyebaran penyakit HCV dan status imun setelah infeksi HCV. Penelitian juga sebaiknya

dikonsentrasikan pada pengkarakterisasian protein-protein virus serta penelitian respon imunnya terhadap protein-protein tersebut sehingga dapat diproduksi vaksinnnya.

Secara klinis perhatian perlu ditujukan pada pola pencegahan terutama pada pemakaian produk-produk darah, pada rumah sakit yang memberikan pelayanan hemodialisis, dan pada pola penularan antar individu (*household contact-transmission*).

KEPUSTAKAAN

- Abb, J. 1991 Prevalence of hepatitis-C virus antibodies in hospital personnel. *Int. J. Med. Microbiol.* 274:543-7.
- Alter, H. J., Purcell, R. H., Shih, J. W., Melpolder, J. C., Houghton, M., Choo, O. L., & Kuo, G. 1989 Detection of antibody to hepatitis-C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *New Engl. J. Med.* 321:1494-500.
- Budihusodo, U., Sulaiman, H. A., Akbar, H. N., Lesmana, L. A., Waspo, A. S., Noer, H. M., Akahane, Y., & Suzuki, H. 1991 Seroepidemiology of HBV and HCV infection in Jakarta, Indonesia. *Gastroenterol. Jpn.* 26(Suppl-3):196-201.
- Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W., & Houghton, M. 1989 Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359-62.
- Di-Bisceglie, A. M., Fong, T. L., Fried, M. W., Swain, M. G., Bergasa, N. V., Shindo, M., & Hoofnagle, J. H. 1991 Ribavirin therapy for 6 months in patients with chronic hepatitis-C. *Gastroenterol.* 100:A734 (Abstract).
- Esteban, J. J., Gonzalez, A., Hernandez, J. M., Viladomiu, L., Sanchez, C., Lovez-Talavera, J. C., Lucea, D., Martin-Vega, C., Vidal, X., Esteban, R., & Guardia, J. 1990 Evaluation of antibodies to hepatitis-C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *New. Engl. J. Med.* 323:1107-112.
- Gupta, H., Irshad, M., Joshi, Y. K., Acharya, S. K., & Tandon, B. N. 1990 Hepatitis-C virus antibody in acute and chronic liver diseases in India. *Scand. J. Infect. Dis.* 22:627 (letter).
- Gust, I., Nicholson, S., Dimitrakakis, M., Hoy, J., & Lucas, R. 1989 Prevalence of infection with hepatitis-C virus in Australia. *Med. J. Aust.* 151:719 (Letter).
- Hilfenhaus, J., Krupka, U., Nowak, T., Cummins, L. B., Fuch, K., & Roggendorf, M. 1992 Follow-up of hepatitis-B virus infection in chimpanzees: Determination of viraemia and specific humoral immune response. *J. Gen. Virol.* 73:1015-1019.
- Jacob, J. R., Burk, K. H., Eichberg, J. W., Dreesman, G. R., & Landford, R. E. 1990 Expression of infectious viral particles by primary chimpanzee hepatocytes isolated during the acute phase of non-A, non-B hepatitis. *J. Infect. Dis.* 161:1121-7.
- Komiyama, K., Moro, I., Mastuda, Y., Morshed, S. A., Nishioka, M., Hayashi, N., & Shikata, T. 1991 HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment. *Lancet* 338:572-3
- Kuo, G., Choo, Q. L., Alter, H. J., Gitnick, G. L., Redeker, A. G., Purcell, R. H., Miyamura, T., Dienstag, J. L., Alter, M. J., & Stevens, C. E. 1989 An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244:362-4.
- Makris, M., Preston, F. E., Triger, D. R., Underwood, J. C., Choo, Q. L., Kuo, G., & Houghton, M. 1990 Hepatitis-C antibody and chronic liver disease in haemophilia. *Lancet* 335:1117-9.
- Marcellin, P., Boyer, N., Castelnau, C., Degos, F., Martinot, M., Lioriot, M. A., Erlinger, S., & Benhamou, J. P. 1991 Retreatment with recombinant alpha-interferon in patients with chronic hepatitis-C. *Gastroenterol.* 100:A771 (Abstract).
- Roggendorf, M., Deinhardt, F., Raschofer, R., Eberle, J., Hopf, U., Moller, B., Zchoval, R., Pape, G., Schramm, W., & Rommel, F. 1989 Antibodies to hepatitis-C virus. *Lancet* 33:324-5.
- Thaler, M. M., Park, C., Landers, D. V., Wara, D. W., Houghton, M., Veereman-Wauters, G., Sweet, R. L., & Han, J. H. 1991 Vertical transmission of hepatitis-C virus. *Lancet* 338:17-8.