

# Infeksi Hepatitis B Tersamar (*Occult Hepatitis B Infection*) dan Kanker Hati Primer

Eva Triani

## Abstrak

Infeksi virus hepatitis B tersamar merupakan infeksi yang masih menjadi masalah karena prevalensinya yang cukup tinggi dan berpengaruh pada keselamatan terutama dalam praktik donor darah. Virus Hepatitis B merupakan virus yang paling sering ditransmisikan melalui transfusi dan terdapat kemungkinan transmisi berasal dari virus hepatitis B tersamar. Padahal, telah diketahui bahwa terdapat hubungan yang erat antara infeksi hepatitis B tersamar dan kejadian sirosis dan kanker hati primer.

## Katakunci

Hepatitis B tersamar, kanker hati primer

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

\*e-mail: eva.triani@gmail.com

## 1. Pendahuluan

Infeksi Virus Hepatitis B (VHB) merupakan masalah kesehatan global, terutama pada daerah berkembang. Sepertiga dari populasi dunia atau lebih dari dua miliar orang telah terinfeksi VHB, dimana 360 juta jiwa mengalami infeksi hati jangka panjang yang biasa disebut sebagai carrier.<sup>1</sup> Dua pertiga dari penyandang carrier VHB tinggal di Asia Tenggara.<sup>1</sup> Indonesia memiliki endemisitas VHB yang tergolong sedang hingga tinggi.<sup>1,2</sup> Perjalanan VHB bervariasi, pasien dapat merasakan gejala ataupun tidak. Konsekuensi dari VHB sendiri adalah sirosis dan dapat berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler (KHS). Pasien yang terinfeksi VHB dan mengalami sirosis hati memiliki kemungkinan besar untuk berkembang menjadi KHS. Di Asia Tenggara VHB merupakan penyebab utama hepatitis kronis, sirosis, dan KHS.<sup>1-3</sup>

## 2. OBI dan Sirosis

Infeksi hepatitis B tersamar adalah keadaan ditemukannya DNA VHB walau uji HbsAg telah dinyatakan negative.<sup>3</sup> Lazimnya infeksi hepatitis B didiagnosa dengan positifnya HBsAg. Tetapi salah satu bentuk infeksi hepatitis B ternyata tidak dapat didiagnosa dengan cara itu, karena HBsAg negatif, yang dinamakan infeksi hepatitis B tersamar. Karena itu seseorang yang HBsAg negatif belum menyingkirkan bahwa yang bersangkutan bebas dari infeksi hepatitis B.<sup>1,3</sup>

Sirosis adalah suatu kondisi di mana jaringan hati yang normal digantikan oleh jaringan parut (fibrosis) yang terbentuk melalui proses bertahap. Jaringan parut ini memengaruhi struktur normal dan regenerasi sel-sel hati. Sel-sel hati menjadi rusak dan mati sehingga hati secara bertahap kehilangan fungsinya, sedangkan kanker hati adalah pertumbuhan yang tidak terkontrol dari sel-sel ganas di hati yang dihasilkan dari sel-sel abnormal

pada hati.<sup>4</sup>

## 3. Epidemiologi

Penelitian yang dilakukan di beberapa Negara menunjukkan bahwa infeksi hepatitis B tersamar terdapat pada 1:7500 Slovenia, 1:63.000 Polandia, 1:107.000 Jepang, dan 1:6000 di Ghana.<sup>5</sup> Infeksi Hepatitis B tersamar lebih sering ditemukan pada penderita sirosis dan kanker hati primer dibandingkan dengan kasus-kasus penyakit hati dengan kelaianan hati yang minimal.<sup>4,5</sup> Penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menderita infeksi hepatitis B tersamar bersamaan dengan hepatitis C mempunyai resiko yang lebih tinggi untuk menderita Kanker Hati Primer dibandingkan dengan pasien infeksi tunggal.<sup>5</sup> Prevalensi infeksi Hepatitis B tersamar pada Hepatitis Kronik adalah 5-50%, sedangkan pada penderita sirosis dan Kanker Hati Primer berkisar antara 20-60%.<sup>4</sup>

## 4. OBI dan Hepatokarsinogenesis

Keadaan klinis ini sudah dikenal lebih dari 20 tahun, tetapi masih banyak hal-hal yang belum jelas. Infeksi hepatitis B tersamar mungkin disebabkan karena mutasi gen S, sehingga HBsAg normal tidak terbentuk dan tidak terdeteksi oleh reagensia dengan antibodi monoklonal. Dengan menggunakan reagensia yang dibuat menggunakan antibodi poliklonal maka frekuensi infeksi hepatitis B tersamar akan berkurang.<sup>6</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa prevalensi infeksi hepatitis B tersamar banyak berhubungan dengan genotip virus. Seperti diketahui serokonversi HBeAg positif menjadi anti HBe positif berbeda-beda antara genotip hepatitis B, misalnya untuk genotip E serokonversi sudah bisa terjadi sebelum umur 10 tahun, sedangkan genotip A dan D sebelum umur 20 tahun. Untuk genotip B

serokonversi terjadi antara umur 30-40 tahun. Setelah serokonversi virus hepatitis B bisa menetap sampai puluhan tahun dengan derajat replikasi virus yang sangat rendah. Pada fase non replikatif itulah terjadinya infeksi hepatitis B tersamar yang berkaitan dengan tidak dapat dideteksinya HBsAg dan kadar HBV-DNA yang rendah, karena itu infeksi hepatitis B tersamar banyak terjadi pada infeksi dengan genotip E.<sup>1;4;5</sup>

Disamping itu dapat terjadi adanya virus lain yang mengganggu replikasi hepatitis B, misalnya virus delta.<sup>5</sup> Dalam hepatokarsinogenesis terdapat tiga tingkatan yaitu inisiasi, promosi dan progresi. Secara umum inisiasi dimulai dengan adanya ikatan kovalen antara karsinogen dengan DNA. Pada infeksi Virus Hepatitis B, inisiasi diduga disebabkan oleh integrasi genom VHB dalam genom hepatosit. Integrasi ini dapat merupakan mutagen umum yang menimbulkan kelainan kromosom yang bersifat multiple dan random, dan dapat pula merupakan suatu mutagen insersi. Disamping insersi sebagian DNA VHB ke dalam DNA sel hati, dapat juga kehilangan sekuen tertentu (delesi) atau translokasi sekuen tertentu. Semua hal tersebut akan mengubah urutan nukleotida pada DNA sel hati dan menimbulkan mutasi yang mengubah sifat-sifat asli sel hati.<sup>4;6;7</sup>

Tahap berikutnya adalah tahap promosi, yaitu ekspansi klonal sel-sel yang telah terangsang pada tahap inisiasi. Tahap promosi dipengaruhi oleh adanya promoter. Promotor ini adalah suatu proses nekrosis dan kematian sel yang diikuti oleh regenerasi yang terjadi berulang kali. Berbeda dengan kanker hati primer akibat infeksi Hepatitis C yang selalu diawali dengan sirosis, kanker hati primer akibat infeksi Hepatitis B dapat terjadi dari sirosis hati tetapi dapat juga terjadi langsung dari hepatitis B tanpa melalui sirosis.<sup>5;6;8</sup> Fase selanjutnya adalah progresi, yaitu sel-sel yang telah mengalami transformasi keganasan akan mengalami replikasi lebih lanjut.<sup>8;9</sup>

## 5. Manifestasi Klinis

Sebagian besar penderita dengan infeksi virus B tersamar asimtomatik. Kalau ada gejala disebabkan karena penyakit yang menyertainya, misalnya sirosis atau hepatoma.<sup>10</sup> Sirosis di tahap awal tidak menimbulkan gejala apapun. Oleh karena itu, pasien sirosis ringan dan moderat mungkin menderita untuk waktu yang lama tanpa menyadari penyakitnya. Pada tahap ini tes fungsi hati dapat mendeteksi perubahan yang mengarah pada disfungsi hati. Pada tahap akhir, sirosis hati terkait dengan banyak gejala diantaranya kelelahan, kelemahan, edema dan ascites, kehilangan nafsu makan, mual, kecenderungan lebih mudah berdarah dan memar, gatal-gatal karena penumpukan racun, serta gangguan kesehatan mental dapat terjadi dalam kasus berat karena pengaruh racun di dalam aliran darah yang mempengaruhi otak.<sup>11;12</sup>

Pasien yang terkena Kanker Hati Primer biasanya tidak memiliki gejala-gejala yang berbeda dengan penyakit hati kronik lainnya. Dengan gejala yang memburuk

dari penyakit hati kronis seperti pembengkakan perut akibat cairan (ascites), encephalopathy, pendarahan pada sistem saluran pencernaan. Disamping itu, beberapa pasien juga mungkin merasakan rasa nyeri pada perut bagian atas, kehilangan berat badan, mudah kenyang, letih lesu, anoreksia, atau benjolan yang dapat dirasakan pada perut bagian atas.<sup>12;13</sup>

## 6. Diagnosis dan penatalaksanaan OBI

Suatu diagnostik yang penting untuk infeksi hepatitis B tersamar dimana HBsAg negatif adalah dengan memeriksa anti-HBc, bila anti-HBc positif kemudian dilakukan tes HBV-DNA dengan metoda PCR untuk memastikan bahwa masih ada viremia hepatitis B.<sup>4;6;9</sup> Menurut consensus NIH infeksi hepatitis B tersamar tidak termasuk dalam indikasi terapi anti viral, kecuali bila penderita akan mendapat immunosupresiva atau sitostatika perlu diberikan terapi profilaktik dengan analog nukleosid.<sup>13;14</sup> Salah satu contoh adalah kasus-kasus dengan lymphoma, pada kasus-kasus itu sebelum dilakukan kemoterapi sebaiknya diperiksa anti-HBc, karena pada infeksi hepatitis B tersamar bisa terjadi reaktifasi setelah pemberian immunosupresiva atau sitostatika. Reaktifasi tersebut terjadi setelah immunosupresiva dihentikan.<sup>13;15</sup>

## 7. Ringkasan

Infeksi hepatitis B tersamar adalah infeksi hepatitis B yang HBsAg negatif tetapi HBV-DNA positif. Infeksi ini tidak banyak didapatkan pada penderita hepatitis C kronik, terutama bila ada ko infeksi dengan HIV. Infeksi ini banyak dilaporkan pada penderita sirosis dan hepatoma yang HBsAg negatif. Kebanyakan infeksi hepatitis B tersamar asimtomatik. Gejalanya kebanyakan adalah gejala penyakit yang menyertai. Adanya infeksi hepatitis tersamar menyebabkan skrining darah pra transfusi menggunakan HBsAg saja tidak cukup dan sebaiknya dilengkapi dengan skrining anti HBc, bahkan bila mungkin dengan skrining HBV-DNA.

### DAFTAR PUSTAKA

#### Daftar Pustaka

1. Allain J. Occult Hepatitis B Virus Infection (Review Article). *Hepatitis B Annual*. 2005;2:14-30.
2. Van Hemert F, Zaaijer H, Berkhout B, Lukashov V. Occult Hepatitis B Infection : An Evolutionary Scenario. *Virology Journal*. 2008;5:146.
3. Zahn A, Li C, Danso K, Candotti D, Ofori O, Temple J, et al. Molecular Characterization of Occult Hepatitis B Virus in Genotype E-Infected Subjects. *Journal of General Virology*. 2008;89:409-418.
4. Reesink H, Engelfriet C, Henn G, Mayr W, Delage G, Benier F, et al. Occult Hepatitis B Infection in Blood Donors. *Vox Sanguinis*. 2008;94:153-166.

5. Kaminski G, Alnagdy A, Belushi I, Nograles J, Dhahry S. Evidence of Occult Hepatitis B Virus Infection among Omani Blood Donors: A Preliminary Study. *Med Princ Pract*. 2006;15:368–372.
6. Soewignjo S, Gunawan S. *Hepatitis Virus B*. EGC Jakarta. 1999;.
7. Cacciola I, Pollicino T, Sguardito G, Cerenzia G, Orlando M, Raimondo G. Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients with Chronic Hepatitis C Liver Disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341:22–26.
8. Shiota G, Oyama K, Udagawa A, Tanaka K, Nomi T, Kitamura A, et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in HBs Antigen-Negative Hepatocellular Carcinoma in A Japanese Population: Involvement of HBx and p53. *J Med Virol*. 2000;62:151–158.
9. Siregar F. Hepatitis B Ditinjau dari Kesehatan Masyarakat dan Upaya Pencegahan. *Kumpulan Artikel Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat USU*. 2004;.
10. Marrero J, Lok A. Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Innocent Bystander, Cofactor, or Culprit? *Gastroenterology*. 2004;126:347–350.
11. Ohba K, Kubo S, Tamori A, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, et al. Previous or Occult Hepatitis B Virus Infection in Hepatitis B Surface Antigen-Negative and Anti-Hepatitis C-Negative Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Surgery Today*. 2004;34:842–848.
12. Goncales F, Pereira S, Silva C, Thomaz G, Pavan M, Fais V, et al. Hepatitis B Virus DNA in Sera of Blood Donors and of Patients Infected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2003;10:718–720.
13. Persico E, Renzo A, Mura V, Bruno S, Masarone M, Torella R, et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma: The Need for Early Diagnosis in Anti-HBc Positive Patients. *Gut*. 2007;56:1470–1471.
14. Manzini P, Girotto M, Borsotti R, Giachino O, Gussichino R, Lanteri M, et al. Italian Blood Donors with Anti-HBc and Occult Hepatitis B Virus Infection. *Haematologica*. 2007;92:1664–1670.
15. Laguna M, Larrousse M, Blanco J, Leon A, Milinkovic A, Robezler M, et al. Prevalence and Clinical Relevance of Occult Hepatitis B in the Fibrosis Progression and Antiviral Response to INF Therapy in HIV-HCV-Coinfected Patients. *Aids Research and Human Restoviruses*. 2008;24:547–553.