



HEPATITIS VIRUS AKUT

Ardhi Bustami

SMF ILMU PENYAKIT DALAM RS UMM

PENDAHULUAN

- ▶ Hepatitis virus akut merupakan infeksi sistemik yg dominan menyerang organ hati.
- ▶ Penyebab : virus hepatitis A (HAV), virus hepatitis B (HBV), virus hepatitis C (HCV), virus hepatitis D (HDV), dan virus hepatitis E (HEV)
- ▶ Virus hepatitis A merupakan penyebab tersering kejadian hepatitis akut di Indonesia yg menyebabkan dirawat di RS berkisar 39.8-68.3%.
- ▶ Hepatitis A dan E sering muncul sebagai kejadian KLB, penularan secara fecal oral berhubungan dengan PHBS dan dapat sembuh dengan baik.
- ▶ Hepatitis B,C, dan D ditularkan secara parenteral dan dapat menjadi kronis, sering menyebabkan sirosis dan kanker hati.

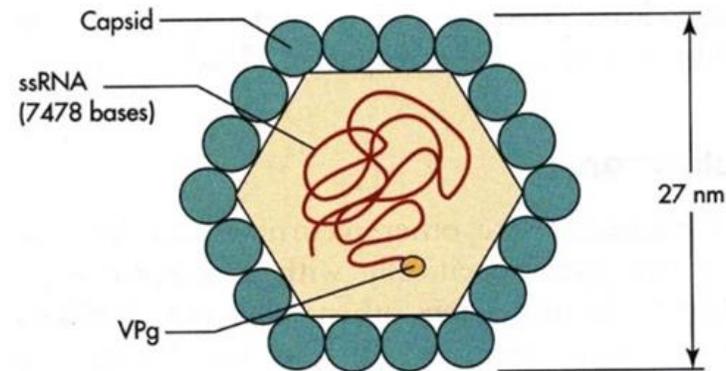
3

HEPATITIS A

ETIOLOGI HAV

- Golongan Picornavirus, subklasifikasi hepatovirus
- Diameter 27-28 nm dengan bentuk kubus simetris
- Single stranded molekul RNA linear

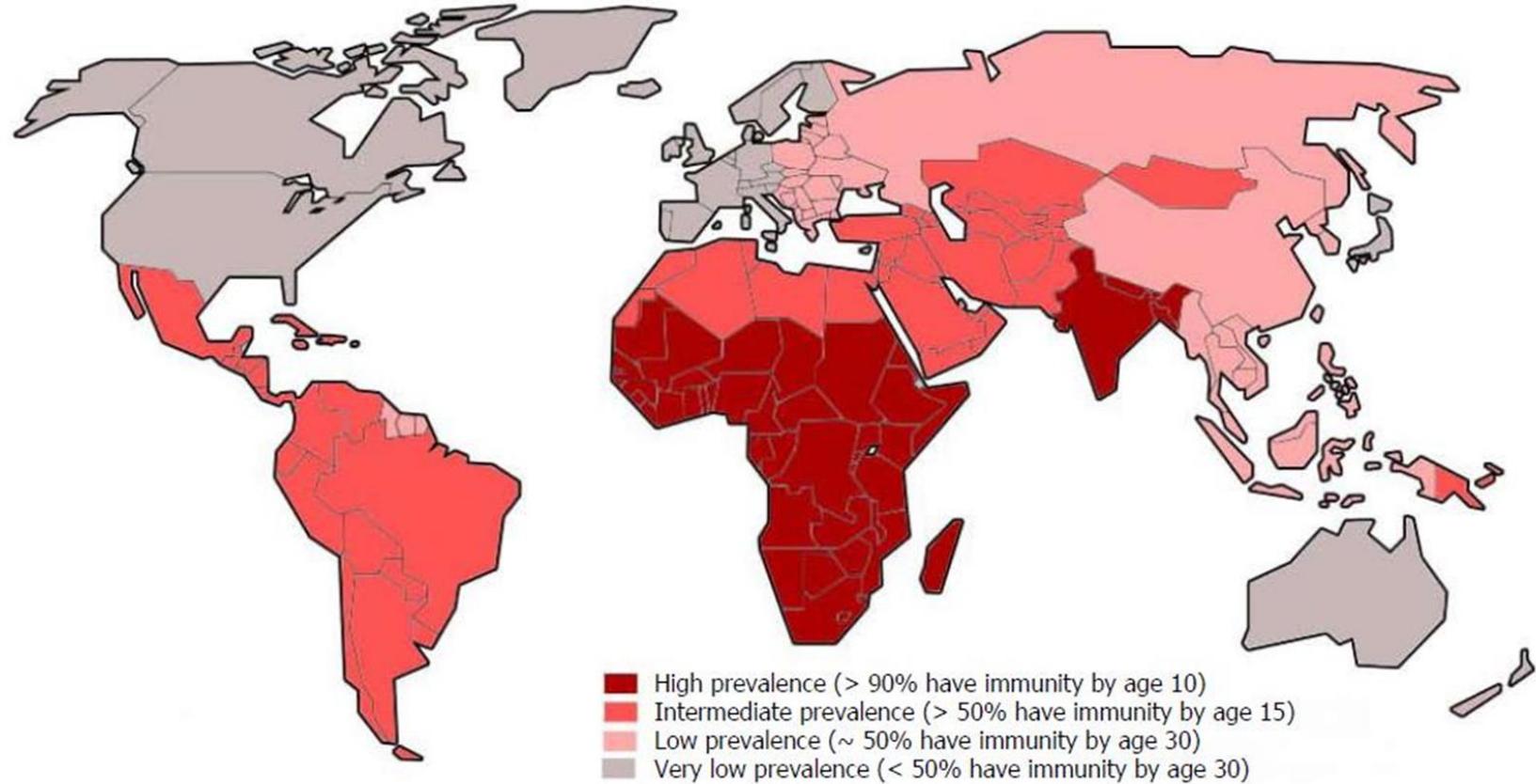
Structure of hepatitis A virus



EPIDEMIOLOGI HAV

- ▶ Infeksi sering terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah dengan kondisi sanitasi dan praktik higienis yang buruk.
- ▶ Sebagian besar anak (90%) telah terinfeksi virus hepatitis A sebelum usia 10 tahun, paling sering tanpa gejala.
- ▶ Penyakit dapat terjadi di kalangan remaja dan orang dewasa dalam kelompok berisiko tinggi, seperti Penasun, homoseksual, dan orang yang bepergian ke daerah endemisitas tinggi.

EPIDEMIOLOGI HAV



Source: Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. Cold Spring Harb Perspect Med 2018 Mar 2 PMID: 29500305

Prevalence of hepatitis A

PATOGENESIS HAV

- ▶ Transmisi secara fecal-oral
- ▶ Periode inkubasi HAV 15-50 hari (rata2 30 hari)
- ▶ Replikasi virus di sitoplasma hepatosit
- ▶ HAV diekskresi di tinja oleh penderita yg terinfeksi 1-2 minggu sebelum onset gejala dan 1 minggu setelah gejala membaik.
- ▶ Viremia terjadi singkat <3 minggu tapi bisa sampai 90 hari pada kasus infeksi yg kambuh.
- ▶ Kelompok resiko :
 - ▶ sanitasi yang buruk; kurangnya air bersih; tinggal serumah dengan orang yang terinfeksi; pasangan seksual seseorang dengan infeksi hepatitis A akut; seks antara laki-laki; dan bepergian ke daerah endemisitas tinggi

GAMBARAN KLINIS

- Asimtomatis sampai gagal hati akut
- Demam
- Gejala GI tract : anoreksia, mual, muntah, diare
- *Flu like syndrome*
- Malasie
- Ikterus
- Hepatomegali
- Splenomegali

PEMERIKSAAN PENUNJANG

- ▶ Darah lengkap normal atau ditemukan lekopeni ringan.
- ▶ Peningkatan serum transaminase 500-5000 U/L
- ▶ Peningkatan bilirubin total, direk, dan indirek
- ▶ Serum ALP normal atau meningkat ringan
- ▶ UL : bilirubinuria
- ▶ Serologis : IgM anti HAV (+) fase akut smp 3-6 bulan setelahnya

PENGOBATAN HAV

- Tidak ada pengobatan spesifik.
- Terapi simtomatik
- Mempertahankan asupan kalori dan cairan yg adekuat.
- Membatasi aktivitas fisik yg berat dan berkepanjangan.
- Pencegahan dengan vaksin HAV
- Prognosis : sembuh dengan baik

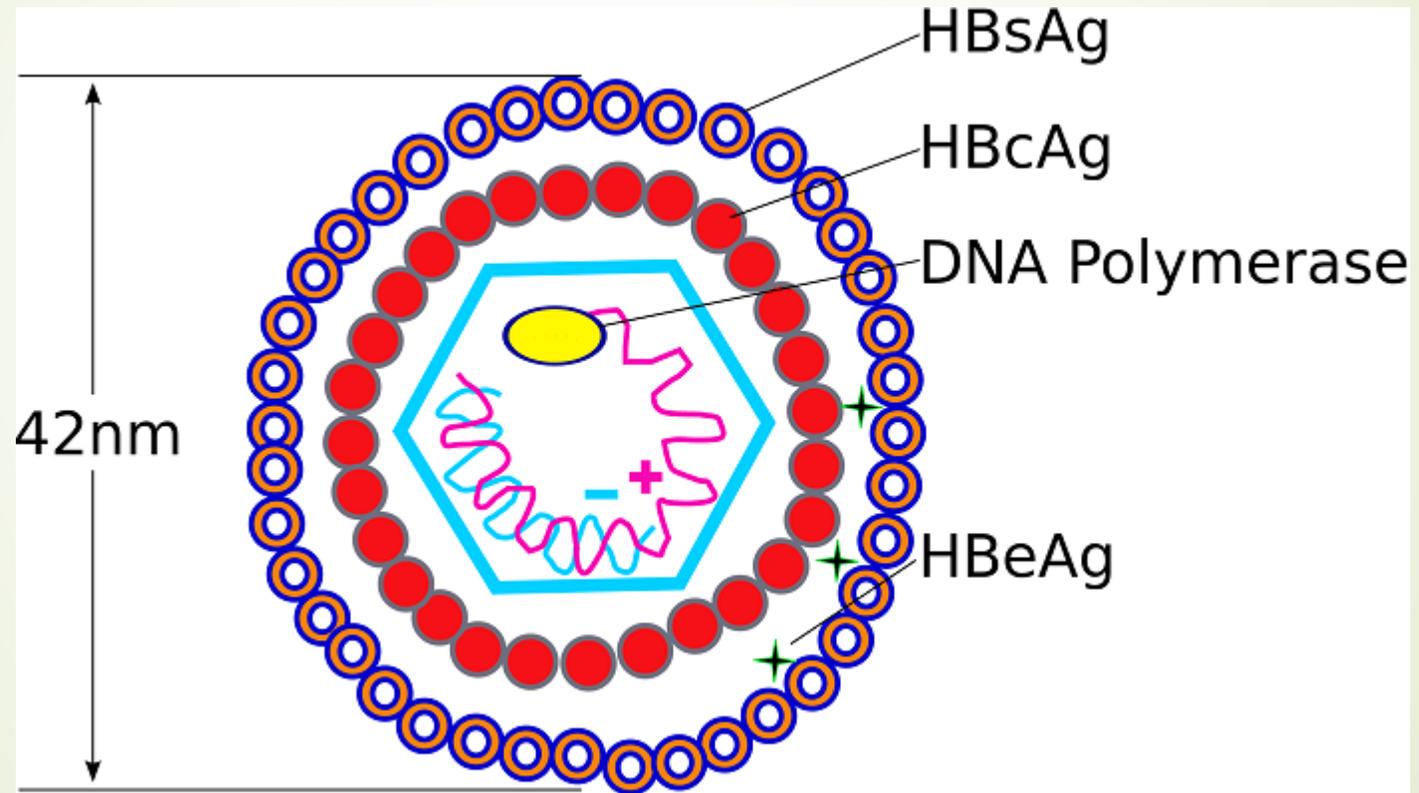
HEPATITIS B

11

ETIOLOGI HVB

- ▶ Virus DNA hepatotropic, Hepadnaviridae
- ▶ Partikel sferis uk 42 nm
- ▶ Inti HBC mengandung dsDNA dan
 - ▶ Protein polymerase DNA dgn aktivitas reverse transcriptase
 - ▶ Ag Hepatitis B core (HbcAg) sbg protein structural
 - ▶ Ag Hepatitis B e (HbeAg) protein non structural yg berhub dgn replikasi aktif HBV
- ▶ Selubung lipoprotein HBV mengandung :
 - ▶ Ag permukaan hepatitis B (HbsAg)
 - ▶ Lipid minor dan kmpinen karbohidrat

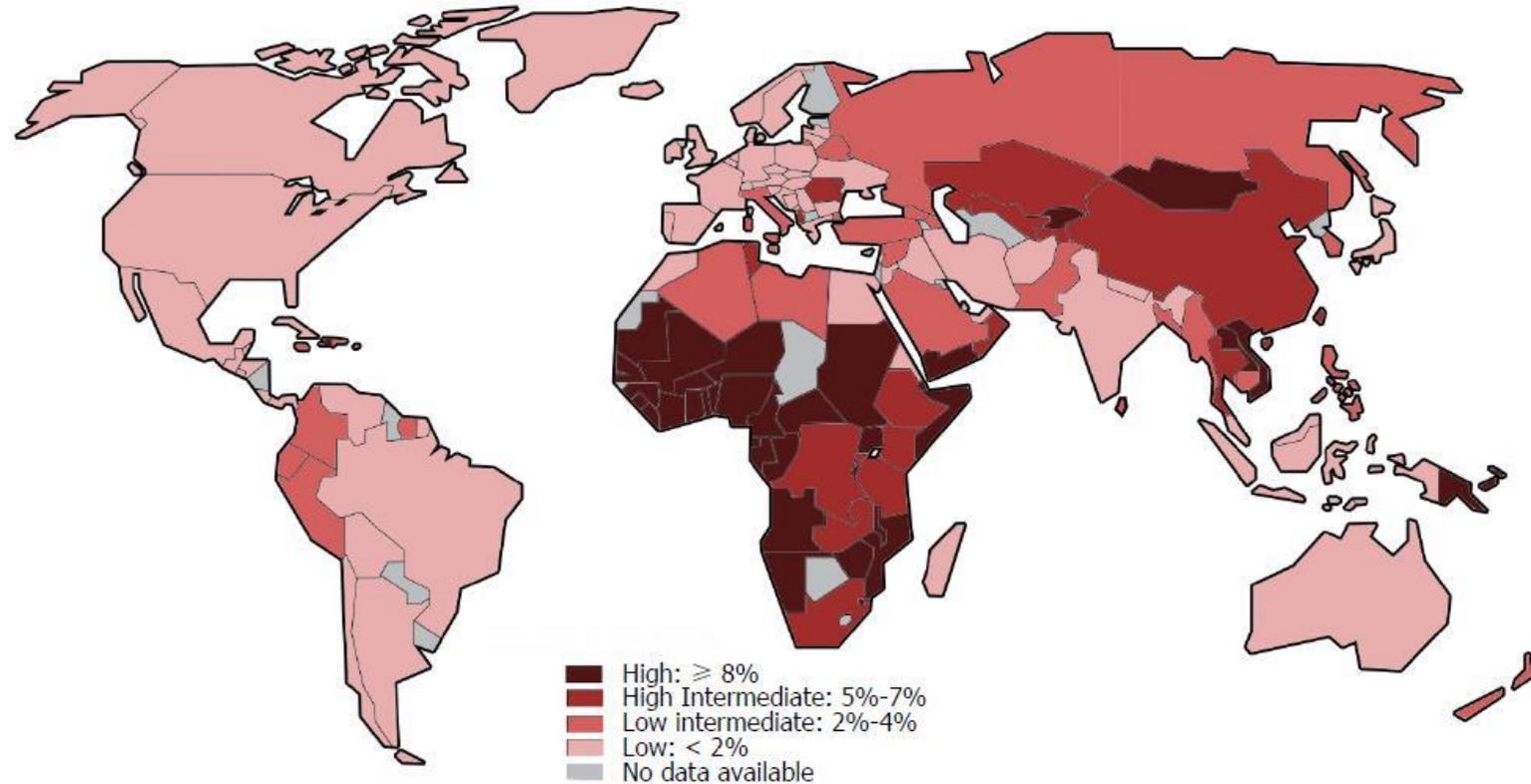
Struktur HBV



EPIDEMIOLOGI HBV

- HBV menyebabkan infeksi hati yang berpotensi mengancam jiwa.
- Menjadi masalah kesehatan global yg menyebabkan infeksi kronis dan meningkatkan resiko kematian akibat sirosis dan kanker hati.
- Berdasarkan data WHO 2019 infeksi hepatitis B tertinggi di Pasifik Barat dan Afrika berkisar 116 juta dan 81 juta orang terinfeksi kronis.
- Sekitar 60 juta orang Mediterania Timur, 18 juta orang Asia Tenggara, 14 juta orang di Eropa dan 5 juta orang Amerika.
- Penambahan kasus per tahun 1.5 juta secara global
- Kematian akibat HCC dan sirosis sekitar 820.000.

EPIDEMIOLOGI HBV



Source: Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk R, Krause G, Ott J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*. 2015 Jul 28; 386(10003): 1546-1555.

Hepatitis B prevalence

PATOGENESIS HBV

- Masa inkubasi sekitar 40 hari
- Viremia berlangsung selama bbrp minggu samapai bulan setelah infeksi akut
- 1-5% dewasa; 90% neonates; 50% bayi berkembang menjadi hepatitis kronis dan viremia persisten.
- Infeksi persisten berhub dengan hepatitis kronis, sirosis, dan kanker hati.
- HBV ditemukan di darah, semen, secret servikovaginal, dan saliva.

PATOGENESIS HBV

- Cara transmisi :
 - Darah : penerima produk darah, IVDU, pasien HD, nakes, pekerja yg terpapar darah penderita
 - Transmisi seksual
 - Penetrasi jaringan (perkutan) atau per mukosa : tertusuk jarum, peralatan medis yg terkontaminan, penggunaan bersama pisau cukur, tato, akupunktur, tindik, sikat gigi bersama
 - Transmisi maternal-neonatal, maternal-infant

GAMBARAN KLINIS

- Asimtomatis sampai gagal hati akut (*fulminant*)
- Demam pada kondisi akut
- Anoreksia, mual, muntah
- *Flu like syndrome*
- Malasie
- Ikterus
- Hepatomegali
- Splenomegali
- *Hepatic encephalopathy*

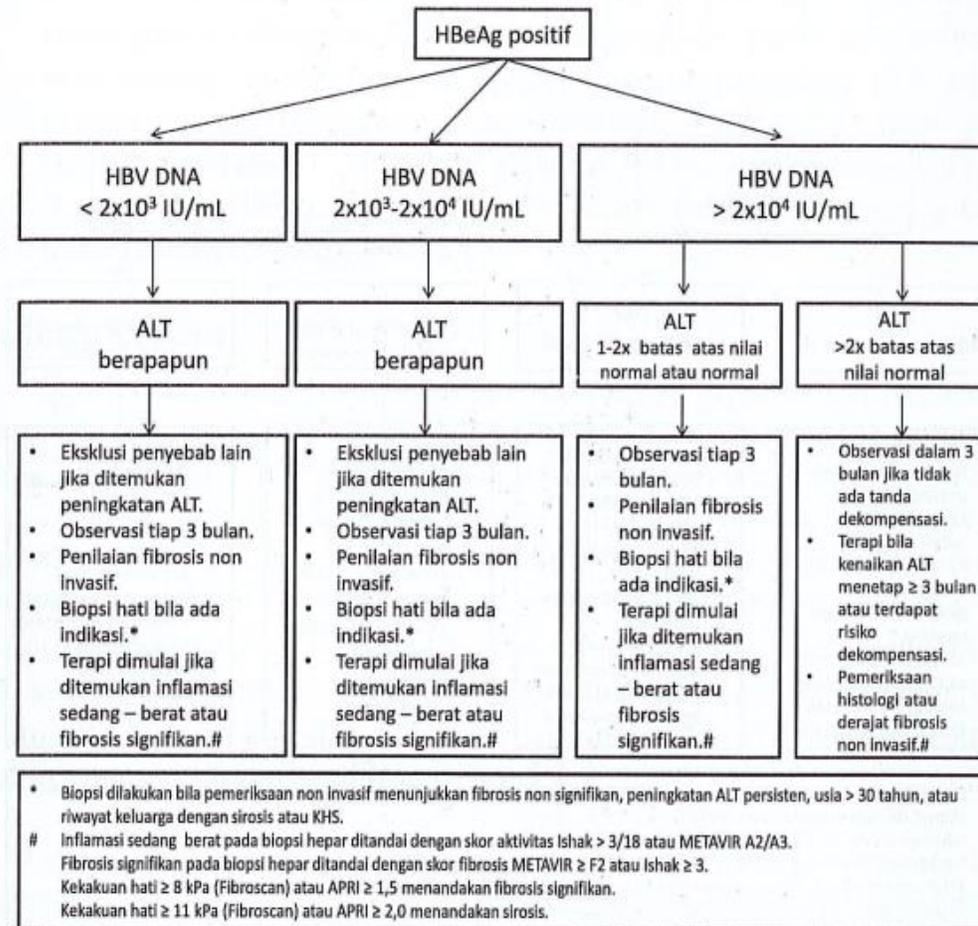
PEMERIKSAAN PENUNJANG

- Darah lengkap normal atau ditemukan lekopeni ringan, trombositopeni pada kasus sirosis .
- Peningkatan serum transaminase.
- Peningkatan bilirubin total, direk, dan indirek
- Serum ALP normal atau meningkat ringan
- Faal hemostasis memanjang
- Hipoalbuminemia
- Serologis :
 - HBsAg
 - IgM Anti HBc
 - Anti HBs
 - HBeAg
 - Anti Hbe
- Tes PCR viral load : HBV DNA

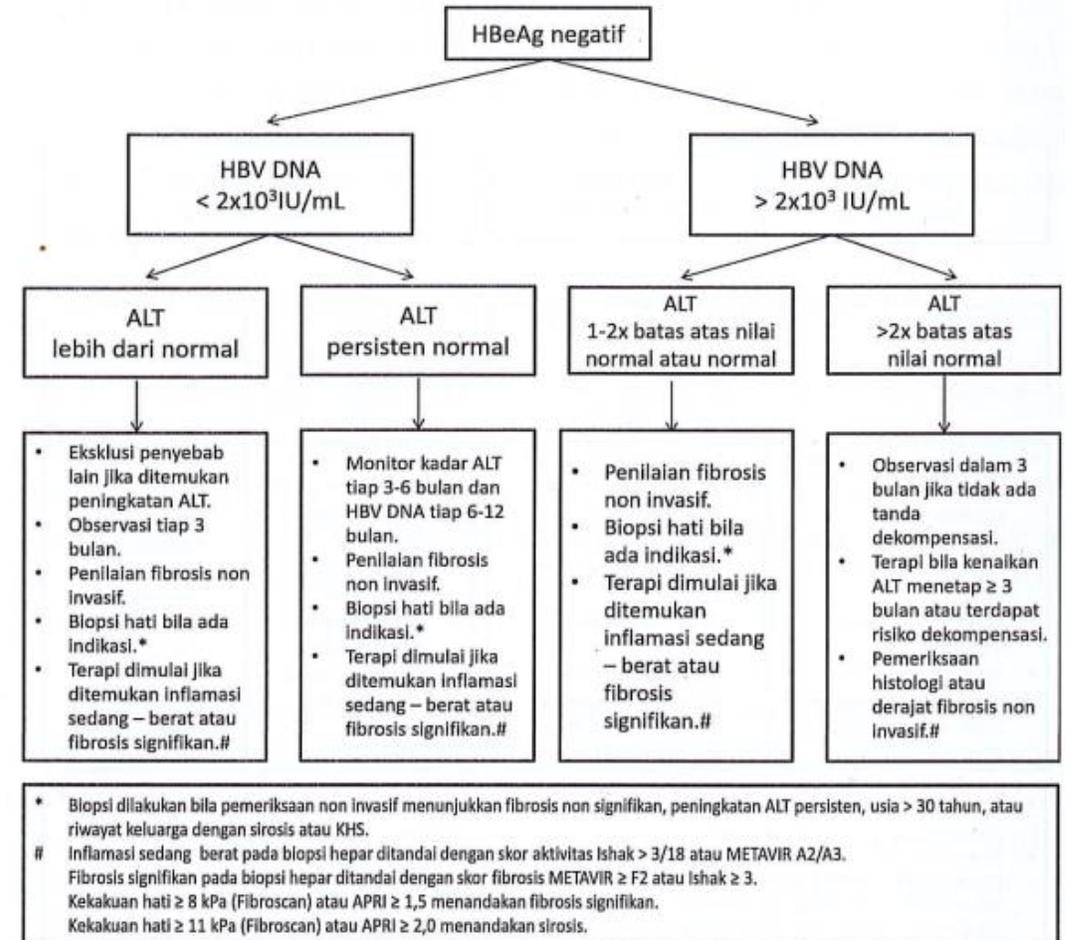
PENGOBATAN HBV

- ▶ Target pengobatan Hepatitis B
 - ▶ Target ideal (*ideal endpoint*) : hilangnya HbsAg, dengan atau tanpa serokonversi antiHBs
 - ▶ Target memuaskan (*satisfactory endpoint*) : tidak ditemukan relaps klinis setelah tx dihentikan pada pasien HbeAg (+) (disertai anti Hbe (+)) dan pada pasien HBeAg (-)
 - ▶ Target diinginkan (*desirable endpoint*) : penekanan HBV DNA yg bertahan selama terapi jangka panjang utk pasien HBeAg (+) yg tdk mencapai serokonversi anti Hbe dan pada pasien HBeAg (-)

INDIKASI TERAPI HBV



Gambar 2. Indikasi Terapi pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Positif non sirosis



Gambar 3. Indikasi Terapi pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Negatif non sirosis

TERAPI ANTIVIRUS HBV

- Golongan Interferon
 - Pegylated Interferon
- Golongan Analog Nukelosida
 - Entecavir
 - Tenofovir Disoproxil Fumarate
 - Lamivudin
 - Adepovir Dipivoxil
 - Telbivudin

PENCEGAHAN

- ▶ Vaksinasi
 - ▶ Vaksin Hep B diberikan 3 dosis terpisah yaitu 0,1, dan 6 bulan
 - ▶ Vaksin pada bayi baru lahir pada bulan ke 2, ke 4, dan ke 6
- ▶ Pencegahan umum : *universal precaution* seperti penggunaan handschoon, penanganan limbah jarum suntik, sterilisasi alat, cuci tangan sebelum menangani pasien
- ▶ Pencegahan khusus paska pajanan
 - ▶ HBIg (hep B immunoglobulin) dosis 0.06 mL/kgBB segera 48 jam s/d 7 hari pasca pajanan
 - ▶ Pemberian vaksin Hep B
 - ▶ Pemeriksaan HBsAg dan AntiHBs 2 bulan paska pajanan

KONSELING & EDUKASI

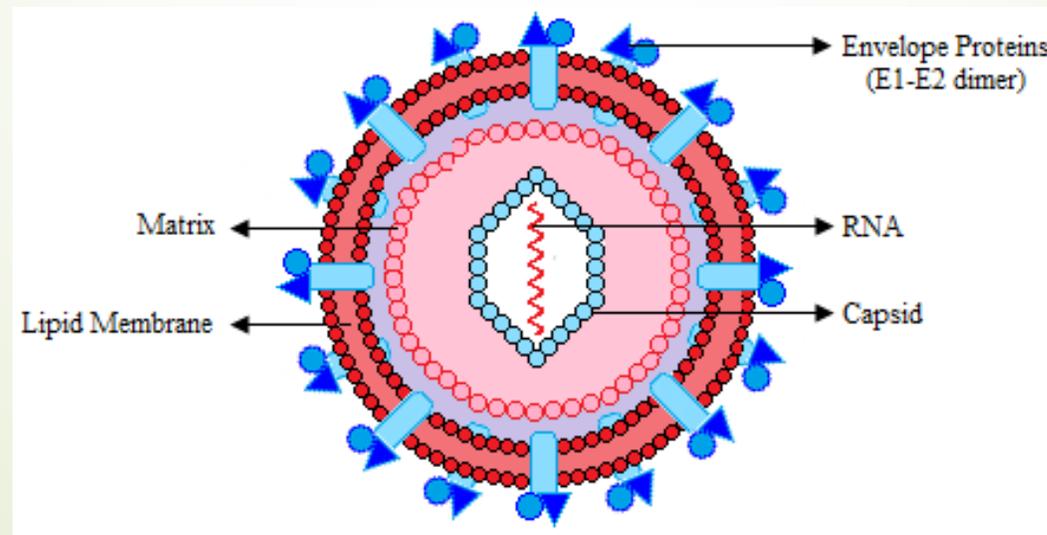
- ▶ Pasien menghindari alcohol dan mengurangi makanan yg bersifat hepatotoksik.
- ▶ Berhati2 dalam mengkonsumsi produk herbal.
- ▶ Memberitahukan status hepatitis ketika berobat u/ menghindari pemberian obat yg bersifat hepatotoksik dan immunosupresi.
- ▶ Pasien usia >40 th harus menjalani pemeriksaan USG abdomen dan AFP setiap 6 bulan sekali u/ deteksi dini kanker hati.
- ▶ Vaksinasi pada pasangan seksual.
- ▶ Penggunaan kondom u/ pasangan yg belum vaksinasi.
- ▶ Dilarang bertukar alat cukur atau sikat gigi.
- ▶ Menutup luka terbuka
- ▶ Tidak dipebolehkankan donor darah, organ, maupun sperma.

25

HEPATITIS C

ETIOLOGI HCV

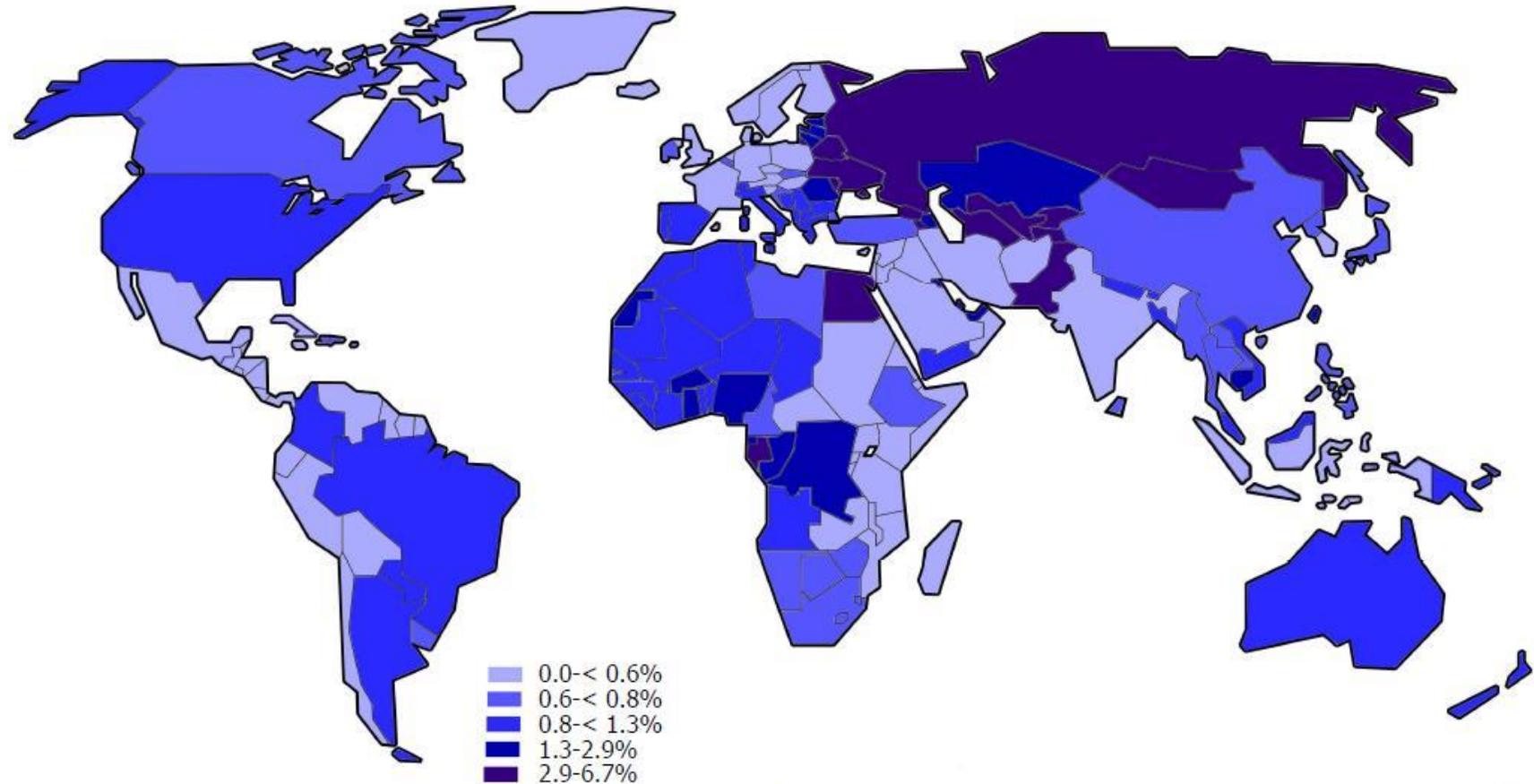
- Virus RNA single stranded, dengan selubung glikoprotein.
- Klasifikasi Flaviviridae, genus hepacivirus.
- Bentuk partikel sferis dengan inti nukleokapsid uk 33 nm.
- Terdapat banyak genotype dengan distribusi yg bervariasi.



EPIDEMIOLOGI HCV

- ▶ HCV banyak ditemukan di Mediterania Timur dan Eropa sekitar 12 juta orang terinfeksi kronis. Di Asia Tenggara dan Pasifik Barat sekitar 10 juta orang terinfeksi kronis, dan 9 juta orang terinfeksi kronis di Afrika dan 5 juta orang Amerika.
- ▶ Sekitar 30% penderita HCV akan secara spontan mengalami kesembuhan dalam 6 bulan tanpa terapi.
- ▶ Sekitar 70% penderita HCV menjadi infeksi kronis dan berpotensi terjadinya sirosis sekitar 15-30% dalam 20 th mendatang.

EPIDEMIOLOGI HCV



Source: Gower *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 Nov; 61(1 Suppl): S45-57. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027. Epub 2014 Jul 30

Hepatitis C prevalence (percent of population)

PATOGENESIS HCV

- ▶ Masa inkubasi 15-160 hari (sekitar 50 hari)
- ▶ 55-68% penderita mengalami viremia berkepanjangan dan infeksi persisten.
- ▶ Infeksi persisten berhubungan dgn kejadian sirosis dan kanker hati.
- ▶ Cara transmisi :
 - ▶ Darah (predominan) : IVDU dan penetrasi jaringan, resipien produk darah.
 - ▶ Transmisi seksual : efisiensi rendah, frekuensi rendah
 - ▶ Maternal-neonatal : efisiensi rendah, frekuensi rendah

GAMBARAN KLINIS

- Asimtomatis sampai gagal hati akut (fulminant)
- Demam pada kondisi akut
- Anoreksia, mual, muntah
- *Flu like syndrome*
- Malasie
- Ikterus
- Hepatomegali
- Splenomegali
- *Hepatic encephalopathy*

PEMERIKSAAN PENUNJANG

- Darah lengkap normal atau ditemukan lekopeni ringan, trombositopeni pada kasus sirosis .
- Peningkatan serum transaminase.
- Peningkatan bilirubin total, direk, dan indirek
- Serum ALP normal atau meningkat ringan
- Serologis :
 - Anti HCV
 - Terdeteksi 60% pada fase akut
 - Terdeteksi dlm jangka panjang pada pasien yg sembuh spontan atau yg menjadi kronis
- PCR : HCV RNA

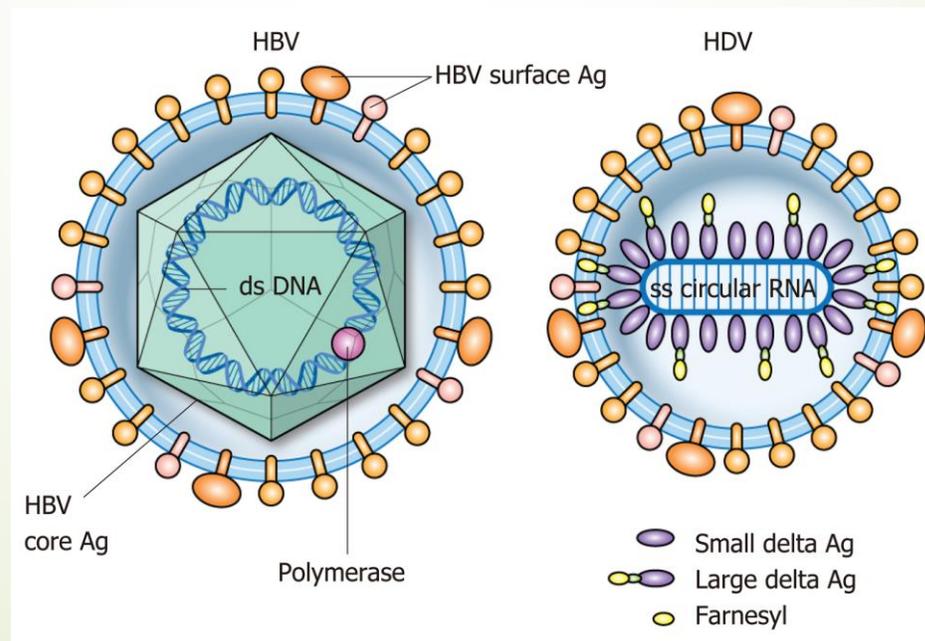
PENGOBATAN HCV

- ▶ Pegylated-interferon dengan ribavirin
 - ▶ Angka kesembuhan 40-80%
 - ▶ Kurang bisa ditolerir pd beberapa pasien.
 - ▶ Durasi terapi 48 minggu
 - ▶ Pemberian secara injeksi
- ▶ Direct acting antiviral (DAA)
 - ▶ Sangat efektif dgn angka kesembuhan >95%
 - ▶ Lebih aman dan bisa ditolerir
 - ▶ Durasi terapi 12-24 minggu
 - ▶ Pemberian secara per oral

HEPATITIS D

ETIOLOGI HDV

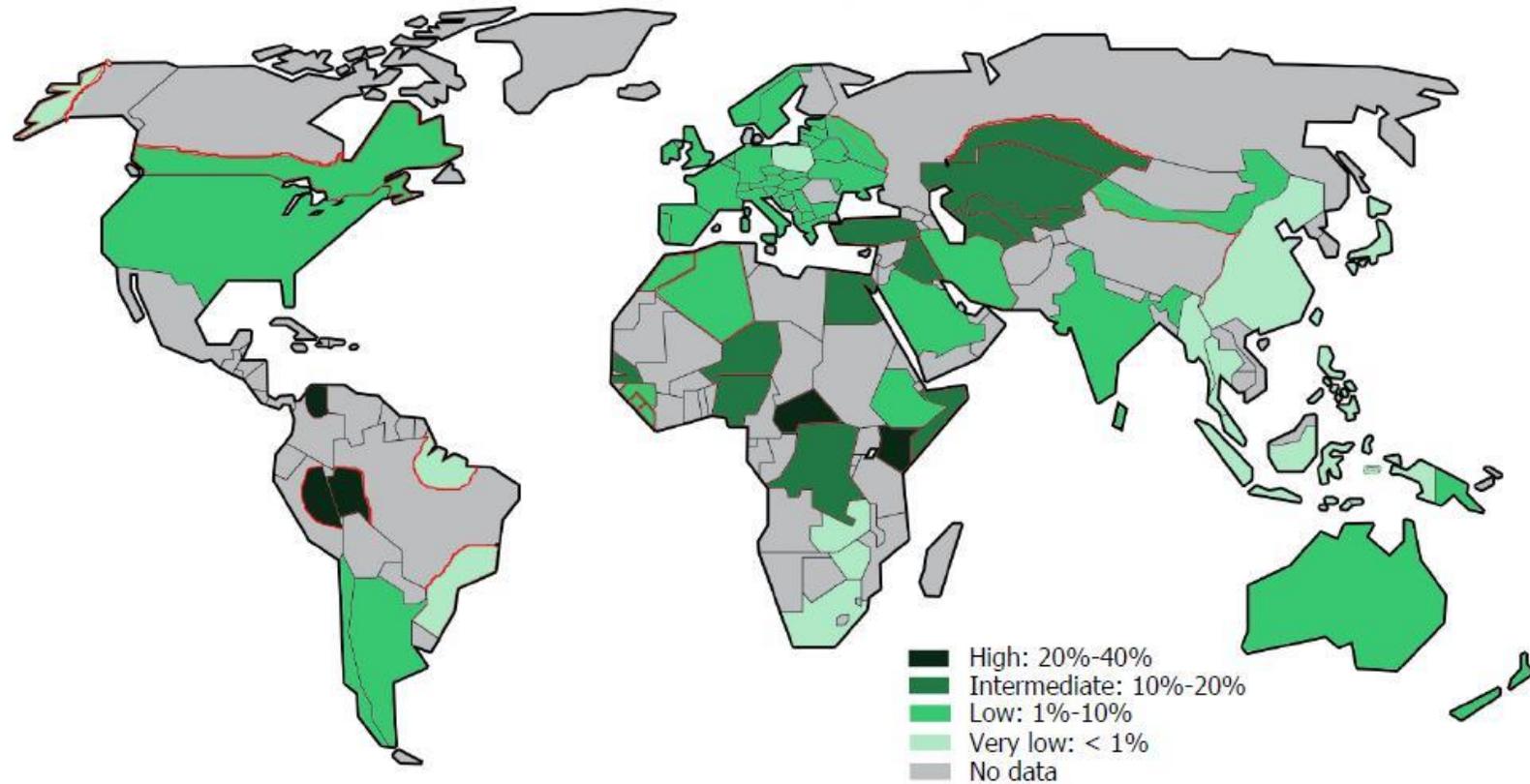
- Virus RNA tidak lengkap, memerlukan bantuan HBV untuk ekspresi dan patogenisitas, dan untuk replikasi.
- Partikel sferis 27-35 nm, diselubungi oleh lapisan lipoprotein HBV (HBsAg) 19 nm
- RNA HDV merupakan single stranded, covalently close, dan sirkular.
- Replikasi hanya pada hepatosit.



EPIDEMIOLOGI HDV

- ▶ Secara global HDV menginfeksi sekitar 5% dari pasien² yang menderita HBV
- ▶ Populasi yang rentan koinfeksi HBV dan HDV biasanya pasien hemodialisis dan pengguna narkoba suntik, pasien HIV.
- ▶ Jumlah infeksi HDV telah menurun sejak tahun 1980-an, terutama karena keberhasilan program vaksinasi HBV global.
- ▶ Kombinasi infeksi HDV dan HBV merupakan bentuk hepatitis virus kronis yang berat karena meningkatkan mortalitas dan kejadian karsinoma hepatoseluler.

EPIDEMIOLOGI HDV



Source: Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 Jan; 7(1): 31-40

Hepatitis D prevalence: percentage among hepatitis B population

PATOGENESIS HDV

- ▶ Masa inkubasi 4-7 minggu.
- ▶ Viremia singkat (infeksi akut) atau memanjang (infeksi kronis).
- ▶ Infeksi HDV hanya terjadi pada individu dgn resiko infeksi HBV (koinfeksi atau superinfeksi); IVDU, homoseksual, heteroseksual, resipien donor.
- ▶ Cara transmisi :
 - ▶ Melalui kontak darah terinfeksi
 - ▶ Transmisi seksual
 - ▶ Transmisi maternatal-neonatal
- ▶ Koinfeksi HDV dan HBV jarang menyebabkan fulminan hepatitis dan dapat sembuh spontan tanpa gejala sisa.
- ▶ Superinfeksi HDV sering berlanjut menjadi HDV kronis berat dan sirosis.

GAMBARAN KLINIS

- ▶ Demam
- ▶ Kelelahan
- ▶ anoreksia
- ▶ Mual dan muntah
- ▶ Urine berwarna gelap
- ▶ Feces pucat
- ▶ Jaundice
- ▶ Fulminant hepatitis
- ▶ Superinfeksi HDV pada penderita HBV kronis mempercepat progress perburukan penyakit pada 70-90% kasus. Meningkatkan kejadian sirosis dan karsinoma hati dibandingkan infeksi tunggal HBV

PEMERIKSAAN PENUNJANG

- Darah lengkap normal atau ditemukan lekopeni ringan, trombositopeni pada kasus sirosis .
- Peningkatan serum transaminase.
- Peningkatan bilirubin total, direk, dan indirek
- Serum ALP normal atau meningkat ringan
- Serologis :
 - IgM dan IgM anti HDV
 - Pemeriksaan tidak selalu tersedia
- PCR : HDV RNA

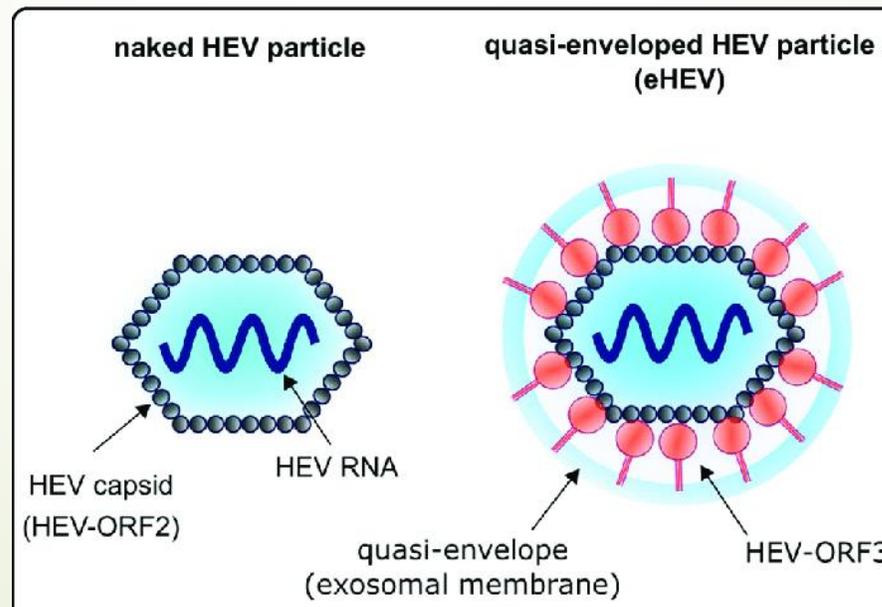
PENGOBATAN HDV

- Pegylated interferon selama 48 minggu
- Pengobatan HBV kronis
- Imunisasi HBV

HEPATITIS E

ETIOLOGI HEV

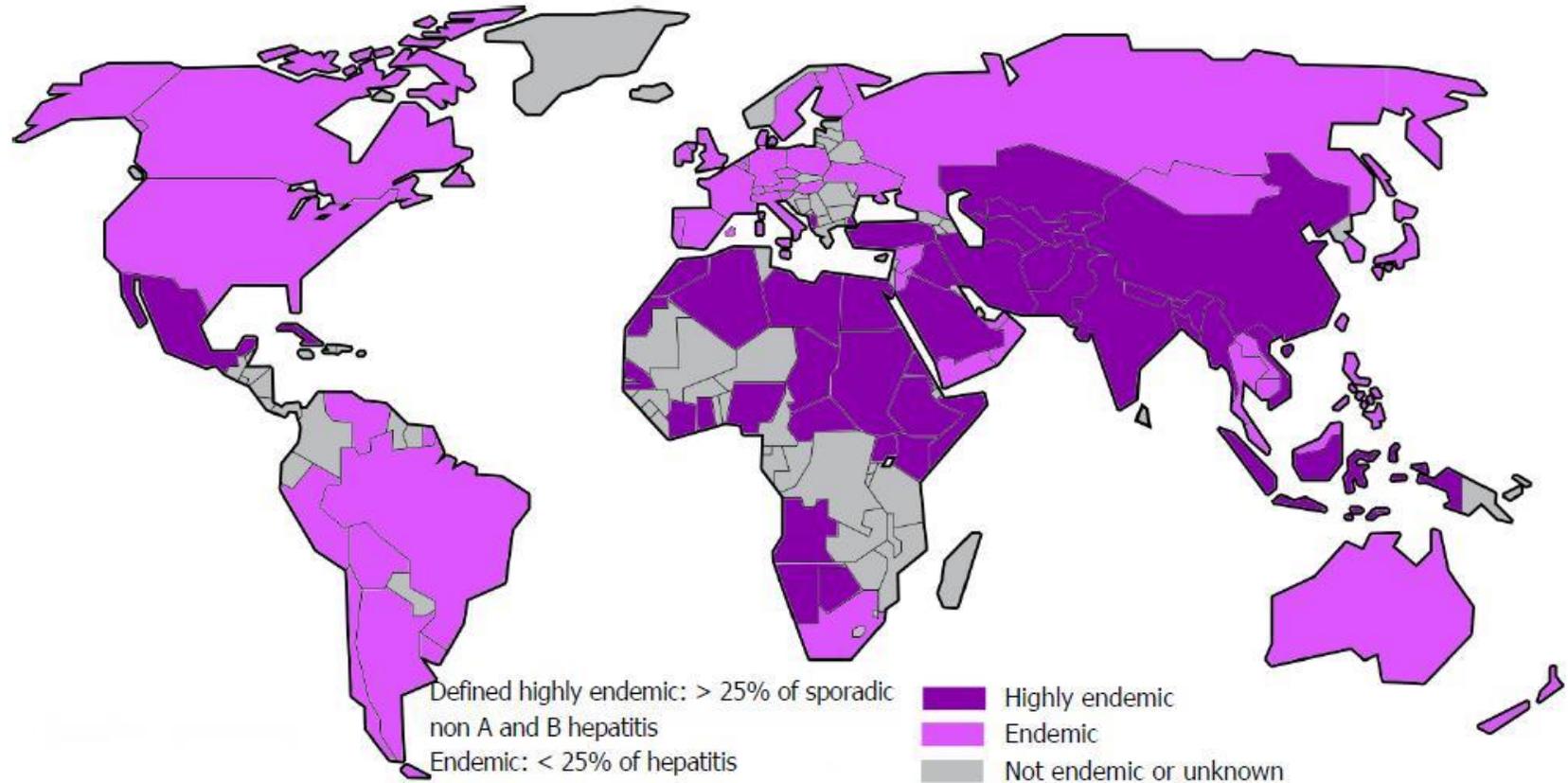
- ▶ Hepatitis E virus memiliki 4 genotype : genotype 1 dan 2 ditemukan pada manusia, genotype 3 dan 4 ditemukan pada hewan tidak menyebabkan infeksi.
- ▶ HEV merupakan virus RNA linear diameter uk 27-34 nm. Terselubung capsid tiga overlap ORF (*open reading frame*) yg terlibat dlm replikasi HEV
- ▶ Replikasi hanya pada hepatosit



EPIDEMIOLOGI HEV

- Setiap tahun diperkirakan ada 20 juta infeksi HEV di seluruh dunia, yang menyebabkan sekitar 3,3 juta kasus hepatitis E bergejala.
- WHO memperkirakan bahwa hepatitis E menyebabkan sekitar 44.000 kematian pada tahun 2015 (menyumbang 3,3% dari kematian akibat virus hepatitis).
- Virus ini ditularkan melalui rute fekal-oral, terutama melalui air yang terkontaminasi.
- Hepatitis E ditemukan di seluruh dunia, paling banyak di Asia Timur dan Selatan.

EPIDEMIOLOGI HEV



Source: World Health Organization. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: A Systematic Review. (WHO/IVB/10.14). 2010

Hepatitis E prevalence

PATOGENESIS HEV

- Masa inkubasi 40 hari.
- HEV RNA terdapat di serum dan tinja selama fase akut.
- Transmisi secara fekal-oral dengan sumber penularan air yg terkontaminasi (genotype 1 dan 2).
- Jarang terjadi viremia memanjang.
- Merupakan zoonosis : melalui daging babi yg tdk dimasak sempurna (genotype 3).

GAMBARAN KLINIS

- Gejala akut
- Demam
- Nyeri perut
- Malaise
- Anoreksia
- Mual dan muntah
- Gatal pada kulit, rash
- Nyeri sendi
- Jaundice
- Urine berwarna gelap, feces pucat
- Hepatitis fulminant (jarang)

PEMERIKSAAN PENUNJANG

- ▶ Darah lengkap normal atau ditemukan lekopeni ringan.
- ▶ Peningkatan serum transaminase.
- ▶ Peningkatan bilirubin total, direk, dan indirek
- ▶ Serum ALP normal atau meningkat ringan
- ▶ Serologis :
 - ▶ IgM anti HEV
- ▶ RT-PCR : HEV RNA

PENGOBATAN HEV

- Tidak ada terapi spesifik.
- *Self limiting disease*
- Terapi suportif dan simptomatik
- Hindari obat2an yg bersifat hepatotoksik
- Pencegahan :
 - Penyediaan sanitasi dan suplai air bersih
 - Hand hygiene
 - Memasak daging hewan matang sempurna

**TERIMA KASIH
WASSALAM**