

# Proporsi Infeksi Virus Hepatitis B Tersamar pada Pasien yang Terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus*

Joyce Bratanata<sup>1</sup>, Rino Alvani Gani<sup>2</sup>, Teguh Haryono Karjadi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

<sup>2</sup> Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

<sup>3</sup> Divisi Alergi Immunologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

## ABSTRAK

**Pendahuluan.** Infeksi hati kronik merupakan penyebab penting morbiditas serta mortalitas di antara penderita HIV positif pada pemakaian *highly active antiretroviral therapies (HAART)*. Penyakit hati kronik dapat terjadi mulai dari infeksi tersamar sampai karsinoma hepatoselular. Kejadian VHB tersamar sering ditemukan pada pasien dengan kondisi immunosupresi seperti HIV. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besarnya proporsi hepatitis B tersamar, hitung CD4<sup>+</sup>, transmisi IVDU, proporsi hepatitis C dan proporsi anti-HBc yang positif pada koinfeksi hepatitis B tersamar pada pasien HIV/AIDS di RSCM.

**Metode.** Studi potong-lintang dilakukan pada pasien HIV yang berobat di Pokdisus dan ruang rawat inap RSCM dengan pengambilan sampel secara *consecutive*. Kriteria inklusi adalah pasien HIV dengan hasil HBsAg negatif dan belum pernah mendapat terapi antiretroviral. Subjek dengan hasil HBsAg negatif dilanjutkan dengan pemeriksaan anti-HBc, anti-HCV dan HBV DNA dengan teknik *double step (nested) polymerase chain reaction (PCR)* secara kualitatif dengan sensitivitas mencapai 10<sup>2</sup> kopi genom per mililiter serum. Ekstraksi HBV DNA menggunakan *High Pure Viral Nucleic Acid Kit*® (Roche Diagnostics). *Primers* yang digunakan pada *nested PCR* berasal dari HBV-DNA S gene. Amplifikasi *nested PCR* dilakukan sebanyak dua putaran.

**Hasil.** Selama bulan Desember 2008 – Januari 2009 diperoleh 58 subjek HIV. Pada akhir penelitian didapatkan 57 pasien memenuhi kriteria inklusi (68,4% laki-laki, usia 26-35 tahun sebanyak 68,4%, penularan HIV/AIDS melalui penggunaan jarum suntik secara bersama-sama 42,1%, hubungan seks 36,8%, dan keduanya 21,1%) dilakukan evaluasi adanya hepatitis B tersamar. Proporsi anti-HBc positif pada penderita HIV sangat tinggi (91,2%). Proporsi hepatitis B tersamar didapatkan pada 5 dari 57 subjek (8,8%). Proporsi hepatitis B tersamar lebih banyak didapatkan pada subjek dengan hitung CD4<sup>+</sup> ≤ 200 sel/μL (80%), risiko penularan IVDU (60%) dan hasil anti-HBc positif (80%). Proporsi koinfeksi hepatitis C dengan hepatitis B tersamar relatif lebih sedikit yaitu 40%.

**Simpulan.** Proporsi hepatitis B tersamar didapatkan 8,8%. Proporsi hepatitis B tersamar lebih banyak didapatkan pada subjek dengan hitung CD4<sup>+</sup> ≤ 200 sel/μL (80%), risiko penularan IVDU (60%) dan hasil anti-HBc positif (80%). Proporsi koinfeksi hepatitis C dengan hepatitis B tersamar relatif lebih sedikit yaitu 40%. Keterbatasan penelitian ini adalah sensitivitas dari metoda PCR yang digunakan untuk mendeteksi DNA VHB dan dilakukan hanya satu kali pada setiap subjek. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sensitivitas PCR yang lebih tinggi dan jumlah sampel yang memadai untuk menentukan karakteristik dan hubungan berbagai faktor dengan kejadian infeksi virus hepatitis B tersamar pada pasien HIV.

**Kata Kunci :** Hepatitis B tersamar, infeksi HIV, IVDU, hitung CD4<sup>+</sup>, koinfeksi hepatitis C.

## PENDAHULUAN

Dengan adanya *highly active antiretroviral therapies (HAART)* maka harapan hidup penderita terinfeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) meningkat. Keadaan ini dengan sendirinya akan diikuti dengan komorbiditas lain yang menyertai infeksi HIV, seperti penyakit hati kronik mulai dari infeksi tersamar sampai karsinoma hepatoselular. Infeksi hati kronik merupakan penyebab penting perawatan di rumah sakit serta mortalitas diantara penderita HIV positif pada pemakaian (HAART) di negara berkembang. Khusus pada kelompok subjek dengan HIV/

AIDS (*Acquired Immuno Deficiency Syndrome*), penyakit hati yang paling banyak ditemukan adalah hepatitis B dan C.<sup>1,2</sup>

Infeksi virus hepatitis B (VHB) kronik 3-6 kali lebih sering pada pasien dengan HIV positif dibandingkan dengan HIV negatif. Studi yang dilakukan pada 5293 pasien selama 16 tahun (Januari 1984 - Maret 2000) menunjukkan bahwa individu dengan koinfeksi HIV/VHB memiliki risiko kematian sebanyak 14 kali lebih besar dibandingkan individu yang tidak terinfeksi HIV dan hepatitis B. Risikonya juga lebih besar bila dibandingkan dengan HIV

positif/HBsAg negatif maupun HIV negatif/HBsAg positif.<sup>3</sup> Suatu studi kohort prospektif oleh Bonacini dkk. pada 472 penderita HIV mendapatkan kematian akibat penyakit hati sebanyak 28% pada koinfeksi multipel hepatitis/HIV, 15% pada koinfeksi VHB/HIV, 13% pada koinfeksi VHC/HIV dan 6% pada infeksi HIV saja.<sup>4</sup>

Persistensi genom virus hepatitis B (DNA VHB) pada individu dengan HBsAg (*hepatitis B surface antigen*) negatif disebut sebagai infeksi VHB tersamar. Pemikiran mengenai adanya VHB tersamar ditemukan sejak awal tahun 1980an, namun baru teridentifikasi dengan baik selama 10 tahun terakhir setelah ditemukannya teknik biologi molekular yang sangat sensitif. Kejadian VHB tersamar sering ditemukan pada pasien dengan kondisi immunosupresi yang diinduksi oleh terapi atau penyakit yang berhubungan dengan sistem imun. Infeksi VHB tersamar dapat terjadi pada pasien dengan keganasan hematologi, infeksi HIV, menjalani transplantasi organ serta kemoterapi.<sup>5</sup> Mphahlele dkk. mendapatkan bahwa proporsi hepatitis B tersamar pada penderita HIV lebih tinggi yaitu 22,1% dibandingkan yang tidak terinfeksi HIV 2,4% (31 dari 140 subyek vs. 2 dari 83 subyek).<sup>6</sup>

Infeksi hepatitis B tersamar terlihat lebih berkaitan dengan supresi yang kuat dari replikasi virus dan ekspresi gen.<sup>5,7</sup> Pada beberapa penelitian didapatkan bahwa kecenderungan seorang pasien HIV untuk terinfeksi VHB tersamar dikaitkan dengan jumlah hitung CD4<sup>+</sup> yang rendah<sup>8,9</sup>, transmisi infeksi parenteral pada pengguna narkoba suntik<sup>10</sup> dan koinfeksi dengan hepatitis C.<sup>11</sup>

Penelitian pada pasien HIV yang dilakukan oleh Lo Re V III dkk. mendapatkan median hitung CD4<sup>+</sup> yang lebih rendah yaitu 273 sel/ $\mu$ L pada subjek dengan hepatitis B tersamar dibandingkan yang tidak terinfeksi VHB tersamar yaitu 361 sel/ $\mu$ L.<sup>8</sup> Penelitian oleh Stuart dkk. mendapatkan median hitung CD4<sup>+</sup> pada hepatitis B tersamar lebih rendah yaitu 105 sel/ $\mu$ L dibandingkan yang tidak terinfeksi VHB tersamar yaitu 323 sel/ $\mu$ L.<sup>9</sup>

Prevalensi ko-infeksi VHB kronik dan HIV di Amerika Serikat dan Eropa Barat adalah kurang dari 10%, dimana didapatkan data tertinggi terjadi pada kaum homoseksual dan pengguna narkoba suntik. Sedangkan prevalensi di Asia dan sub-Sahara Afrika sebanyak 20-30%.<sup>12</sup> Insiden penularan infeksi HIV di Indonesia melalui narkoba suntik makin meningkat. Berdasarkan data estimasi nasional Departemen Kesehatan tahun 2007, didapatkan prevalensi HIV pada pengguna narkoba suntik sebesar 52,4%.<sup>13</sup> Transmisi infeksi parenteral tergolong berisiko tinggi terkena infeksi VHB tersamar. Penelitian yang dilakukan oleh Torbenson dkk. mendapatkan prevalensi

VHB tersamar sebanyak 45% (81 dari 180 subjek) pada pengguna narkoba suntik di Baltimore.<sup>10</sup>

Selain infeksi hepatitis B, infeksi hepatitis C juga sering didapatkan pada pasien HIV. Pada suatu studi didapatkan bahwa virus hepatitis C (VHC) dan VHB dapat menginfeksi secara bersamaan suatu hepatosit yang ditunjukkan melalui sampel biopsi hati pada penderita hepatitis C kronik dan hepatitis B tersamar.<sup>14</sup> Infeksi hepatitis C dapat menghambat replikasi VHB dan menyebabkan pemeriksaan serologi untuk hepatitis B menjadi negatif. Pada suatu studi didapatkan bahwa "*core*" protein virus hepatitis C dapat menghambat replikasi VHB.<sup>5</sup>

Pemeriksaan profil serologis dari VHB merupakan suatu keharusan dalam diagnosis hepatitis B. Deteksi dari anti-HBc (*antibody to HBcAg*) dan anti-HBs (*antibody to HBsAg*) menunjukkan bahwa seseorang pernah terinfeksi VHB sebelumnya.<sup>15</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Filippini dkk. hasil DNA VHB yang positif lebih sering didapatkan pada pasien dengan anti-HBc terisolasi (dimana anti-HBs tak terdeteksi) sebesar 35,5%.<sup>16</sup> Menurut Neau dkk. anti-HBc terisolasi sering didapatkan pada pasien HIV yaitu sebanyak 372 dari 2185 pasien (17%).<sup>17</sup>

Hepatitis B tersamar dapat memberikan beberapa dampak klinis bagi penderita HIV dan hepatitis C. Penelitian oleh Filippini dkk. mendapatkan bahwa "*hepatic flare*" (peningkatan nilai ALT, *serum alanine aminotransferase* lebih dari 3 kali nilai awal) terjadi lebih sering pada koinfeksi hepatitis B tersamar dan HIV (64,7% vs. 24,6%;  $p < 0.005$ ) pada pengamatan selama 18 bulan setelah dimulainya terapi antiretroviral.<sup>16</sup> Penelitian hepatitis B tersamar pada pasien HIV oleh Hofer dkk. mendapatkan peningkatan frekuensi nilai ALT selama pengamatan dengan median 31 bulan dibandingkan yang tidak terinfeksi hepatitis B tersamar (30,1% vs. 0%;  $p = 0,084$ ). Peningkatan nilai ALT juga didapatkan pada koinfeksi hepatitis C-hepatitis B tersamar dan HIV dibandingkan yang tidak terinfeksi hepatitis C (54,4% vs. 30,1%;  $p < 0.005$ ).<sup>11</sup> Infeksi hepatitis B tersamar dapat meningkatkan inflamasi pada hati,<sup>7,18</sup> meningkatkan risiko terjadinya karsinoma hepatoselular<sup>19</sup> dan penurunan respons terhadap terapi interferon (IFN)<sup>7</sup> pada penderita hepatitis C.

Saat ini belum ada penelitian mengenai hepatitis B tersamar pada pasien HIV/ AIDS di Indonesia. Penelitian mengenai hal ini penting mengingat ada beberapa hal khusus di Indonesia, seperti sebagian besar pasien HIV baru berobat setelah jumlah CD4<sup>+</sup>-nya rendah, tingginya transmisi IVDU serta koinfeksi dengan hepatitis C.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang (*cross sectional study*). Penelitian dilaksanakan di Pokdisus HIV/ AIDS dan unit rawat inap RSCM, dan pengambilan data dilakukan pada bulan Desember 2008 sampai Januari 2009.

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien HIV/ AIDS yang belum mendapat terapi antiretroviral yang berobat di Pokdisus HIV/ AIDS RSCM dan unit rawat inap RSCM. Sampel adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Perkiraan besar sampel hepatitis B tersamar ditetapkan dengan rumus untuk menghitung proporsi, ditetapkan besar sampel adalah 57 orang. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive*.

Kriteria penerimaan adalah pasien yang sudah didiagnosis HIV positif, bersedia turut serta dalam penelitian, pasien dengan hasil HBsAg negatif. Kriteria penolakan adalah pasien yang sudah mendapat terapi ARV, pasien yang sudah didiagnosis Hepatitis B, pasien yang mendapat kemoterapi, pasien dengan keganasan hematologi, pasien yang mendapat transplantasi organ.

Pasien HIV yang memenuhi kriteria kemudian dilakukan anamnesis lengkap, pengisian formulir penelitian, pengambilan sampel darah. Data yang dikumpulkan meliputi karakteristik sampel. Dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 10 cc oleh tenaga perawat untuk pemeriksaan HBsAg dan Anti-HCV. Bila hasil HBsAg negatif dilanjutkan dengan pemeriksaan HBV DNA dengan teknik *double step (nested) polymerase chain reaction (PCR)* secara kualitatif dan anti-HBc di laboratorium Hepatologi RSCM. Pemeriksaan HBsAg dengan metode ELISA menggunakan *Elecsys HBsAg assay (Cobas Roche)* atau *Hepalisa HBsAg (Indec Diagnostics)*. Pemeriksaan anti-HCV dengan metode ELISA menggunakan *Vitros Orthodiagnostic* atau *Hepalisa anti-HCV (Indec Diagnostics)*. Pemeriksaan anti-HBc dengan metode ELISA menggunakan *Hepalisa anti-HBc (Indec Diagnostics)*. Pemeriksaan HBV DNA menggunakan *double step (nested) PCR* secara kualitatif dengan sensitifitas mencapai  $10^2$  kopi genom per mililiter serum. Ekstraksi HBV DNA dan TT virus DNA menggunakan *High Pure Viral Nucleic Acid Kit*® (Roche Diagnostics). *Primers* yang digunakan pada *nested PCR* berasal dari HBV-DNA *S gene*. Amplifikasi *nested PCR* putaran pertama dengan menggunakan *master mix* yang mengandung 0,5 µl S2-1 *primers sense* (5'-CAA GGT ATG TTG CCC GTT TG-3'), 0,5 µl S1-2 *primers antisense* (5'-CGA ACC ACT GAA CAA ATG GC-3') sebanyak 35 siklus. Putaran kedua *PCR* dengan menggunakan S088 *primers sense*

(5'-TGT TGC CCG TTT GTC CTC TA-3') dan S2-2 *primers antisense* (5'-GGC ACT AGT AAA CTG AGC CA-3') sebanyak 25 siklus. Kemudian dideteksi dengan gel elektroforesis. Hasil-hasil yang didapat kemudian dicatat dan selanjutnya dilakukan analisis.

Pengolahan data penelitian dilakukan secara elektronik menggunakan perangkat SPSS versi 13.0 untuk mendapatkan tabel frekuensi sesuai dengan tujuan penelitian. Perhitungan nilai median dilakukan untuk data yang bersifat kuantitatif, sekaligus dihitung rentang nilainya menurut batas 95% batas kepercayaan (*confidence interval*). Penelitian ini telah dimintakan *ethical clearance* dari Panitia Etik Penelitian Kedokteran FKUI. Semua data rekam medik yang dipergunakan akan dijaga kerahasiaannya.

## HASIL

Selama bulan Desember 2008 – Januari 2009 diperoleh 58 subjek HIV, tetapi terdapat 1 subjek yang didiagnosis hepatitis B sehingga dikeluarkan dari penelitian. Jadi didapatkan total 57 subjek penelitian yang memenuhi kriteria penerimaan. Subjek penelitian diperoleh dari pasien rawat jalan dan rawat inap.

Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1. Mayoritas subjek berjenis kelamin laki-laki (68,4%) dan kelompok usia muda yang produktif, 26-35 tahun (68,4%). Sebagian besar subjek berpendidikan tamat SLTA (63,2%) dan berstatus telah menikah (68,4%) dimana status HIV pasangannya antara yang positif dan tidak diketahui sama banyaknya (46,2%). Penularan HIV terbanyak melalui penggunaan jarum suntik secara bersama-sama (63,2%). Proporsi hepatitis C pada penderita HIV sebesar 59,6%. Sebanyak 84,2% subjek memiliki limfosit hitung  $CD4^+ \leq 200$  sel/µL dengan nilai median 57 sel/µL.

Proporsi hepatitis B tersamar sebesar 8,8% (5 dari 57 subjek). Pada subjek dengan hepatitis B tersamar didapatkan mayoritas berjenis kelamin laki-laki (80%), median umur 32 tahun (25-41 tahun), risiko penularan HIV melalui IVDU (60%), median  $CD4^+$  128 (41-416 sel/µL), pada kelompok hitung  $CD4^+ \leq 200$  sel/µL (80%) dan koinfeksi dengan hepatitis C (40%).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Total (%)	HBV DNA (+) n (%)	HBV DNA (-) n (%)
<b>Jumlah Subjek</b> (HBsAg negatif)	57 (100)	5 (8,8)	52 (91,2)
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki-laki	39 (68,4)	4 (80)	35 (67,3)
Perempuan	18 (31,6)	1 (20)	17 (32,7)
<b>Median Umur</b> (rentang dalam tahun)	29 (22 – 41)	32 (25 – 41)	29 (22 – 40)
<b>Kelompok Umur</b>			
15 – 25 tahun	9 (15,8)	1 (20)	8 (15,4)
26 – 35 tahun	39 (68,4)	2 (40)	37 (71,2)
36 – 45 tahun	9 (15,8)	2 (40)	7 (13,5)
> 46 tahun	0	0	0
<b>Status Perkawinan</b>			
Belum Menikah	18 (31,6)	1 (20)	17 (32,7)
Menikah	32 (56,1)	3 (60)	29 (55,8)
Janda/duda	7 (12,3)	1 (20)	6 (11,5)
<b>Tingkat Pendidikan</b>			
Buta huruf/tidak tamat SD	0	0	0
Tamat SD <sup>®</sup>	6 (10,5)	0	6 (11,5)
Tamat SLTP <sup>®</sup>	12 (21,1)	2 (40)	10 (19,2)
Tamat SLTA <sup>®</sup>	36 (63,2)	2 (40)	34 (65,4)
D3	2 (3,5)	1 (20)	1 (1,9)
S1	1 (1,8)	0	1 (1,9)
<b>Cara Penularan HIV</b>			
IVDU <sup>®</sup>	36 (63,2)	3 (60)	33 (63,5)
Non IVDU	21 (36,8)	2 (40)	19 (36,5)
<b>Status HIV Pasangan*</b>			
Negatif	3 (7,7)	1 (25)	2 (5,7)
Positif	18 (46,2)	1 (25)	17 (48,6)
Tidak diketahui	18 (46,2)	2 (50)	16 (45,7)
<b>Median diketahui menderita HIV</b> (rentang dalam bulan)	1 (1 – 29)	1 (1 – 15)	1 (1 – 29)
<b>Median lama penggunaan narkoba suntik</b> (rentang dalam tahun)	2 (0 <sup>®</sup> – 13)	1 (0 <sup>®</sup> – 5)	2 (0 <sup>®</sup> – 13)
<b>Median hitung CD4<sup>+</sup></b> (rentang dalam sel/ $\mu$ L)	57 (4 – 416)	128 (41 – 416)	53 (4 – 330)
<b>Kelompok CD4<sup>+</sup> (sel/<math>\mu</math>L)</b>			
≤ 200	48 (84,2)	4 (80)	44 (84,6)
> 200	9 (15,8)	1 (20)	8 (15,4)
<b>Hepatitis C (Anti HCV)</b>			
Positif	34 (59,6)	2 (40)	32 (61,5)
Negatif	23 (40,4)	3 (60)	20 (38,5)

Keterangan : <sup>®</sup>SD: Sekolah Dasar; <sup>®</sup>SLTP: Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama; <sup>®</sup>SLTA: Sekolah Lanjutan Tingkat Atas; <sup>®</sup>IVDU: Intravenous Drug User; \* Status HIV pasangan dari subyek yang sudah menikah (termasuk janda/duda); <sup>®</sup>0 = Kurang dari satu tahun

Sebaran karakteristik subjek penelitian dan profil serologis hepatitis B dan C berdasarkan cara penularan HIV dapat dilihat pada tabel 2. Penularan HIV terbanyak melalui penggunaan jarum suntik secara bersama-sama (42,1%) lalu diikuti dengan hubungan seksual (36,8%), dan keduanya (21,1%). Pada subjek laki-laki risiko penularan HIV terbanyak melalui IVDU (61,5%), dan pada subjek perempuan melalui kontak seksual (94,4%). Rentang umur penularan HIV lewat IVDU lebih muda (23-39 tahun).

Penularan HIV lewat IVDU memiliki median dan rentang hitung CD4<sup>+</sup> lebih rendah dibandingkan kontak seksual yaitu 48 vs. 86 sel/ $\mu$ L (4-267 vs. 4-416 sel/ $\mu$ L). Proporsi hepatitis B tersamar (HBsAg negatif dan HBV

DNA positif) lebih banyak terjadi melalui transmisi IVDU dibanding seksual saja (63,2% vs. 36,8%). Mayoritas subjek koinfeksi HIV dan hepatitis C terjadi transmisi HIV melalui IVDU (97,1%).

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian dan Profil Serologis Infeksi Virus Hepatitis B dan Hepatitis C berdasarkan cara penularan HIV

Variabel	Total (%)	IVDU <sup>®</sup> n (%)	Seksual n (%)	IVDU dan Seksual n (%)
<b>Jumlah Subyek</b> HBsAg negatif	57 (100)	24 (42,1)	21 (36,8)	12 (21,1)
<b>Jenis Kelamin</b>				
Laki-laki	39 (68,4)	24 (61,5)	4 (10,3)	11 (28,2)
Perempuan	18 (31,6)	0	17 (94,4)	1 (5,6)
<b>Median Umur</b> (rentang dalam tahun)	29 (22 – 41)	30,50 (23 – 39)	30 (22 – 47)	28 (25 – 36)
<b>Median hitung CD4<sup>+</sup></b> (rentang dalam sel/ $\mu$ L)	57 (4 – 416)	48 (4 – 267)	86 (4 – 416)	40,50 (5 – 169)
<b>Kelompok CD4<sup>+</sup> (sel/<math>\mu</math>L)</b>				
≤ 200	48 (84,2)	20 (41,7)	16 (33,3)	12 (25)
> 200	9 (15,8)	4 (44,4)	5 (55,6)	0
<b>Anti-HBc</b>				
Positif	52 (91,2)	22 (42,3)	19 (36,5)	11 (21,2)
Negatif	5 (8,8)	2 (40)	2 (40)	1 (20)
<b>DNA</b>				
Positif	5 (8,8)	2 (40)	2 (40)	1 (20)
Negatif	52 (91,2)	22 (42,3)	19 (36,5)	11 (21,2)
<b>Hepatitis C (Anti HCV)</b>				
Positif	34 (59,6)	24 (70,6)	1 (2,9)	9 (26,5)
Negatif	23 (40,4)	0	20 (87,0)	3 (13)

Keterangan : <sup>®</sup>IVDU: Intravenous Drug User

Proporsi anti-HBc positif pada penderita HIV sangat tinggi (91,2%). Pada tabel 6 didapatkan subjek dengan anti-HBc positif sebanyak 7,6% (4 dari 52 subjek) terinfeksi hepatitis B tersamar. Pada penderita koinfeksi hepatitis B tersamar dan HIV sebagian besar memberikan hasil anti-HBc positif 80% (4 dari 5 subjek).

Tabel 3. Proporsi Anti-HBc Positif pada Koinfeksi Virus Hepatitis B Tersamar dan HIV

Proporsi	Total (%)	HBV DNA (+) n (%)	HBV DNA (-) n (%)
Anti-HBc positif	52 (91,2)	4 (80)	48 (92,3)
Anti-HBc negatif	5 (8,8)	1 (20)	4 (7,7)

## DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan mayoritas subjek adalah laki-laki (68,4%) dengan perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 2,1 : 1. Hal ini sesuai dengan data yang ada di Indonesia, yaitu penderita HIV/AIDS sebagian besar adalah laki-laki (78,5%). Pada penelitian ini usia muda produktif, 26–35 tahun (68,4%) menunjukkan perilaku berisiko dan kebanyakan penularan HIV terjadi selama pendidikan di SMA. Menurut data Departemen Kesehatan

sampai dengan bulan Juni 2008, terdapat 18.936 kasus AIDS, terbanyak berada pada kelompok umur 20-29 tahun (53,46 %).<sup>13</sup> Menurut data yang ada di dunia diperkirakan terdapat 40,3 juta orang terinfeksi HIV pada akhir tahun 2005. Pada tahun 2004 terdapat jumlah total 918.286 kasus AIDS di Amerika (dari 35 negara bagian), sebanyak 444.615 kasus yang dilaporkan di tahun 2004 saja, sebanyak 73% berjenis kelamin laki-laki dan 27% perempuan.<sup>20</sup>

Mayoritas pasien berstatus menikah (56,1%), sebanyak 12,3% berstatus janda/duda. Status HIV pasangan pasien yang telah menikah dan janda/duda ini sebanyak 46,2% tidak diketahui. Hal ini disebabkan karena pasien yang masuk dalam penelitian ini sebagian besar baru satu bulan mengetahui dirinya terinfeksi HIV. Pasangannya belum memeriksakan diri karena belum dapat menerima kenyataan bila tertular HIV, sebagian lainnya belum membicarakan penyakitnya pada pasangannya, alasan lainnya merasa tidak perlu memberitahukan kepada pasangannya karena mereka telah berpisah.

Pada penelitian ini didapatkan cara penularan HIV melalui IVDU lebih tinggi dibandingkan seksual saja (63,2% vs. 36,8%). Berdasarkan data estimasi nasional orang yang terinfeksi HIV oleh Departemen Kesehatan tahun 2002, prevalensi HIV pada pengguna narkoba suntik sebesar 26,76% dan pada tahun 2007 meningkat dua kali lipat (52,4%) bahkan pada beberapa kota besar seperti Jakarta prevelensinya mencapai 56%.<sup>13</sup> Diperkirakan terdapat 7,4 juta orang terinfeksi HIV/AIDS di Asia dimana lebih dari 50%-nya adalah pemakai narkoba suntik.<sup>21</sup>

Pada subjek laki-laki cara penularan HIV terbanyak melalui IVDU 61,5% dan IVDU bersama-sama dengan kontak seksual 28,2%. Sementara pada subjek perempuan cara penularan HIV terbanyak melalui kontak seksual 94,4% dan IVDU bersama dengan kontak seksual hanya 1 orang (5,6%) dan tidak ada yang melalui IVDU saja. Hal ini sesuai dengan penelitian deskriptif retrospektif pada perempuan di Pokdisus RSUPN-CM Jakarta dari bulan Januari 2004 sampai dengan Juli 2006 yaitu risiko penularan terbanyak lewat transmisi seksual (77,02%).<sup>22</sup>

Koinfeksi dengan hepatitis C didapatkan pada 59,6% subjek. Terdapat 97,1% pasien (33 dari 34 subjek) dengan koinfeksi hepatitis C yang penularannya melalui IVDU (70,6% melalui IVDU saja dan 26,5 % melalui IVDU dan seksual). Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Hofer dkk di mana 30 dari 31 (96%) pasien HIV koinfeksi VHC jalur penularannya melalui IDU.<sup>11</sup>

HIV disebabkan virus RNA yang dalam perjalanannya menyerang sel limfosit T (CD4<sup>+</sup>) dan sel imunitas selular lainnya yaitu sel makrofag, sel dendrit, sel NK dan CD8<sup>+</sup>.

CD4<sup>+</sup> merupakan parameter untuk menilai kerusakan sistem imun.<sup>23</sup> Pada penelitian ini sebagian besar subyek datang dengan jumlah hitung CD4<sup>+</sup> yang rendah, sebanyak 84,2% berada pada kelompok hitung CD4<sup>+</sup>  $\leq$  200 sel/ $\mu$ L. Pada penularan HIV lewat IVDU didapatkan median CD4<sup>+</sup> lebih rendah dibandingkan dengan kontak seksual (48 vs. 86 sel/ $\mu$ L). Hal ini disebabkan karena pada penularan HIV lewat IVDU, jumlah virus yang mencapai darah lebih besar karena tidak melalui *barrier* alami (mukosa sel).<sup>24,25</sup>

Pada penelitian ini didapatkan proporsi hepatitis B tersamar sebesar 8,8% dengan menggunakan metoda *double step (nested)* PCR secara kualitatif dengan sensitifitas mencapai 10<sup>2</sup> kopi genom per mililiter serum. Penelitian yang dilakukan oleh Lo Re V III dkk. dengan metoda *double step (nested)* PCR mendapatkan proporsi lebih tinggi yaitu 13% (13 dari 97 subyek) karena penggunaan metoda yang lebih sensitif dengan batas deteksi terendah 15 kopi genom per mililiter serum.<sup>8</sup> Proporsi tertinggi didapatkan oleh Hofer dkk (89%) yang menggunakan *double step (nested)* PCR yang sangat sensitif (mendeteksi 1-10 kopi virus) dan dilakukan serial pada setiap sampel serum setiap subyek.<sup>11</sup> Sementara Nunez dkk. dari 85 pasien HIV tidak didapatkan hepatitis B tersamar (0%) karena metoda yang digunakan adalah *single step* PCR secara kuantitatif.<sup>26</sup>

Penelitian ini mendapatkan proporsi anti-HBc positif pada penderita HIV sangat tinggi (91,2%). Sebagian besar subjek yang terinfeksi hepatitis B tersamar memberikan hasil anti-HBc positif 80% (4 dari 5 subjek). Angka ini hampir sama dengan studi yang dilakukan oleh Torbenson dkk. (96%)<sup>10</sup> dan Hofer dkk. (98,2 %)<sup>11</sup>. Sebanyak 7,6% (4 dari 52) subjek dengan anti-HBc positif terinfeksi VHB tersamar. Hal ini menunjukkan bahwa mayoritas subjek HIV pernah terpapar oleh infeksi VHB dan pada subjek dengan anti-HBc positif sebagian besar DNA VHB tidak terdeteksi.

Pada penelitian lain didapatkan proporsi anti-HBc terisolasi (anti-HBs tak terdeteksi) yang meningkat pada pasien HIV mungkin disebabkan gagalnya pembentukan anti-HBs pada defisiensi imun. Data mengenai proporsi anti-HBc terisolasi pada koinfeksi VHB tersamar-HIV sebesar 33,3% oleh Mphahlele (Afrika Selatan)<sup>6</sup> dan 20% oleh Torres-Baranda (Meksiko).<sup>27</sup>

Pada penelitian ini didapatkan proporsi koinfeksi hepatitis C dengan hepatitis B tersamar relatif lebih sedikit yaitu 40% (2 dari 5 subjek) hal ini lebih disebabkan transmisi infeksi HIV melalui IVDU saja sebanyak 42,1%. Pada beberapa penelitian koinfeksi hepatitis C dengan hepatitis B tersamar pada HIV didapatkan data yang bervariasi karena karakteristik subjek penelitian yang berbeda (tabel 4).



Tabel 4. Penelitian infeksi virus Hepatitis B tersamar pada pasien HIV dengan metoda PCR

Studi	Jumlah Pasien HIV	Metoda	Jumlah VHB Tersamar n (%)	IDU	Koinfeksi Hep C	CD4 <sup>+</sup> (sel/ $\mu$ L)	Jumlah Anti HBc (+) (%)
Torres-Baranda <i>et al.</i> (2006) <sup>31</sup>	38	DS PCR*	7/38 (18,4 %)	1 (10%)	tidak ada data	Mean 169 (0-567)	2/7** (20%)
Filippini <i>et al.</i> (2006) <sup>16</sup>	115	SS PCR*	17/86 (20%)	43,7%	43,7%	Mean 270-380	58/115 (50,43%)
Hofer <i>et al.</i> (1998) <sup>11</sup>	57	DS PCR*	51(89%)	31 (54%)	33/57 (57,8%) 29 /33* (87,9%)	Median 320 (10-1010)	56 (98,2%)
Mphahlele (2006) <sup>6</sup>	167	DS PCR*	31/140 (22,1%)	tidak ada data	3/160 (1,9%)	tidak ada data	5 (33,3%)
Lo Re V III <i>et al.</i> (2008) <sup>8</sup>	97	DS PCR*	13/97 (13,40%)	1 (8%)	5/13# (38%)	Median 273 (123-378)	tidak ada data
Shire <i>et al.</i> (2007) <sup>57</sup>	909	DS PCR*	12/43 (27,90%)	tidak ada data	tidak ada data	106-559	6 (0,6%)

Keterangan : DS PCR = Double step (nested) PCR\* SS PCR\* = Single step PCR

\*29 dari 33 pasien hepatitis C positif terhadap DNA VHB

#5 dari 13 pasien hepatitis B tersamar juga terinfeksi hepatitis C

\*\* 2 dari 7 pasien hepatitis B tersamar memberikan hasil anti-HBc positif

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hofer dkk. didapatkan prevalensi hepatitis C sebanyak 87,9% , mayoritas subjek penelitian adalah IDU (54%).<sup>11</sup> Sementara pada penelitian yang dilakukan oleh Lo Re V III *et al* didapatkan data proporsi koinfeksi VHC yang lebih sedikit 5 (38%) karena pada penelitian ini sebagian besar subjek terinfeksi HIV lewat jalur seksual (85%).<sup>8</sup> Menurut penelitian yang dilakukan oleh Mphahlele (Afrika Selatan) prevalensi anti-HCV positif hanya 1,9% (3/160) dari penderita HIV. Hal ini terjadi karena pada penelitian yang telah ada sebelumnya prevalensi hepatitis C kurang dari 1% pada populasi umum di Afrika Selatan.<sup>6</sup>

Pada penelitian ini didapatkan hepatitis B tersamar lebih sering pada kelompok dengan hitung CD4<sup>+</sup>  $\leq$  200 sel/ $\mu$ L yaitu sebanyak 80%. Hal ini disebabkan mayoritas subjek HIV pada penelitian ini berada pada kelompok hitung CD4<sup>+</sup>  $\leq$  200 sel/ $\mu$ L sebanyak 84,2%. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Lo Re V III dkk. dimana proporsi hepatitis B tersamar pada kelompok CD4<sup>+</sup>  $\leq$  200 sel/ $\mu$ L sebanyak 38% (5 dari 13 subjek), dan mayoritas subjek HIV (74%, 72 dari 97 subyek) berada pada kelompok CD4<sup>+</sup> > 200 sel/ $\mu$ L .

Pada penelitian ini didapatkan median hitung CD4<sup>+</sup> 128 sel/ $\mu$ L (41-416 sel/ $\mu$ L) lebih tinggi pada subjek yang terinfeksi hepatitis B tersamar dibandingkan yang tidak terinfeksi dengan median hitung CD4<sup>+</sup> 53 sel/ $\mu$ L (4-330 sel/ $\mu$ L). Hal ini dapat dijelaskan pada teori imunopatogenesis pada hepatitis B di mana yang berperan utama pada eliminasi virus hepatitis B adalah sel T CD8<sup>+</sup> dan bukan CD4<sup>+</sup>. TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ) dan IFN- $\gamma$  yang berperan pada eliminasi VHB dipengaruhi oleh sel T CD8<sup>+</sup> dan sel T CD8<sup>+</sup> juga berperan pada sebagian besar produksi IFN- $\gamma$  (*Interferon- $\gamma$* ).

Penurunan sel T CD8<sup>+</sup> mengakibatkan persistensi infeksi VHB melalui aktivitas sitolitik serta non-sitolitik antara sel T CD8<sup>+</sup> yang spesifik dengan VHB (*HBV-specific CD8<sup>+</sup> T cells*).<sup>28</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Filippini dkk. Torres-Berranda dkk. tidak terdapat asosiasi yang bermakna antara infeksi VHB tersamar dengan risiko cara penularan dan jumlah limfosit CD4<sup>+</sup>.<sup>16,27</sup> Penelitian oleh Lo Re V III dkk menunjukkan median hitung CD4<sup>+</sup> pada subjek yang terinfeksi hepatitis B tersamar lebih rendah 273 (123-378) sel/ $\mu$ L dibandingkan subjek yang tidak terinfeksi 361 (218 - 554) sel/ $\mu$ L, namun tidak didapatkan asosiasi yang bermakna. Hal ini lebih disebabkan karena median jumlah *viral load HIV* jauh lebih tinggi pada subjek dengan hepatitis B tersamar dibandingkan yang tidak (31.663 kopi/mL vs 187 kopi/mL). Risiko penularan HIV melalui IDU dan koinfeksi hepatitis C juga tidak memberikan hasil asosiasi yang bermakna.<sup>8</sup> Penelitian oleh Shire dkk. (tabel 7) mendapatkan jumlah limfosit CD4<sup>+</sup> lebih rendah pada penderita hepatitis B tersamar 106-559 sel/ $\mu$ L namun secara statistik juga tidak bermakna karena  $p=0,20$ .<sup>29</sup>

Penelitian ini merupakan penelitian awal yang menilai hepatitis B tersamar dan kecenderungannya pada pasien yang terinfeksi HIV. Pada penelitian ini dipilih desain potong lintang dengan pertimbangan waktu, tenaga dan biaya. Disain potong lintang dan jumlah sampel yang digunakan sudah sesuai untuk sebuah studi pendahuluan dan menilai proporsi hepatitis B tersamar pada pasien yang terinfeksi HIV. Namun sampel yang digunakan masih kurang memadai bila ingin dicari hubungan mengenai masing-masing variabel dengan kejadian hepatitis B tersamar pada HIV. Pada penelitian ini digunakan metoda *double step (nested)* PCR secara kualitatif dengan batas deteksi

terendah mencapai  $10^2$  kopi genom per mililiter serum. Penelitian lain mendapatkan proporsi yang lebih tinggi menggunakan metoda yang lebih sensitif (mendeteksi 1-10 kopi genom per mililiter serum) dan dilakukan serial pada setiap sampel serum dari setiap subyek. Keterbatasan lain dari penelitian ini tidak memeriksa anti-HBs, seperti diketahui anti-HBs memberikan proteksi terhadap infeksi virus hepatitis B.

Sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan dengan metoda PCR yang lebih sensitif untuk mendeteksi DNA VHB dan dilakukan secara serial. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan karakteristik dan hubungan berbagai faktor dengan kejadian hepatitis B tersamar pada HIV.

## SIMPULAN

Proporsi infeksi virus hepatitis B tersamar sebesar 8,8 % pada pasien yang terinfeksi HIV. Pada pasien dengan infeksi virus hepatitis B tersamar didapatkan median hitung  $CD4^+$  sebesar 128 sel/ $\mu$ L, sebagian besar dari pasien tersebut berada di dalam kelompok dengan hitung  $CD4^+ \leq 200$  sel/ $\mu$ L. Proporsi transmisi IVDU pada koinfeksi hepatitis B tersamar dan HIV sebesar 63,2%. Proporsi hepatitis C pada koinfeksi hepatitis B tersamar dan HIV sebesar 40%. Proporsi anti-HBc yang positif pada penderita koinfeksi hepatitis B tersamar dan HIV sebesar 80%.

## DAFTAR PUSTAKA

- Djoerban Z, Birowo ND. Hati dan HIV. Dalam : Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA, Noer S editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati. Jakarta: Jayabadi; 2007.h. 523-27.
- Puoti M, Airoldi M, Bruno R, Zanini B, Spinetti C, Pezzoli C, et al. Hepatitis B virus Co-Infection in Human Immunodeficiency Virus-infected Subjects. *AIDS Rev*. 2002; 4: 27-35.
- Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. Liver Disease Mortality in HIV-HBV Co-Infected Persons. 9<sup>th</sup> conference of retroviruses and opportunistic infections. 2002 Feb 24-28; 9: Abstract 656-M.
- Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C : a cohort study. *AIDS*. 2004; 18: 2039-45.
- Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007; 46: 160-70.
- Mphahlele MJ, Luthwareni A, Burnett RJ, Meropeng LM, Ngobeni JM. High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected positive patients from South Africa. *J Clin Virol*. 2006; 35: 14-20.
- Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients with Chronic Hepatitis C Liver Disease. *N Engl J Med*. 1999; 341: 22-6.
- Lo Re V III, Wertheimer B, Lucialio AR, Kostman JR, Dockter J, Linnen JM. Incidence of transaminitis among HIV-infected patients with occult hepatitis B. *Journal of Clinical Virology*. 2008; p.1-5.
- Stuart JWT, Velema M, Schuurman R, Boucher CAB, Hoepelman AIM. Occult Hepatitis B in Persons Infected With HIV Is Associated With Low CD4 Counts and Resolves During Antiretroviral Therapy. *Journal of Medical Virology*. 2009; 81: 441-5.
- Torbenson M, Kannangai R, Astemboski J, Strathdee SA, Vlahov D, Thomas DL. High Prevalence of Occult Hepatitis B in Baltimore Injection Drug Users. *Hepatology*. 2004; 39: 51-7.
- Hofer M, Joller -Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M. Frequent Chronic Hepatitis B Virus Infection in HIV-Infected Patients Positive for Antibody to Hepatitis B Core Antigen Only. Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998; 17: 6-13.
- Koziel MJ, Peters MG. Viral Hepatitis in HIV Infection. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1445-54.
- Perkembangan AIDS di Indonesia. Kompas. Desember 2008; h.42.
- Inigo ER, Bartolome J, Movilla NO, Platero C, Alcorcho JML, Pardo M, et al. Hepatitis C Virus (HCV) and Hepatitis B Virus (HBV) Can Coinfect the Same Hepatocyte in the Liver of Patients with Chronic HCV and Occult HBV infection. *Journal of Virology*. 2005; 79: 15578-81.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009; 373: 582-92.
- Fillipini P, Cappola N, Pisapia R, Scolastico C, Marrocco C, Zaccariello A, et al. Impact of hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006; 20: 1253-60.
- Neau D, Winnock M, Galperine T, Jouvencel AC, Castera L, Legrand E, et al. Isolated antibodies against the core antigen of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *HIV Medicine*. 2004; 5: 171-3.
- Kannangai R, Vivekanandan P, Netski D, Mehta S, Kirk GD, Thomas DL, et al. Liver enzymes flares and occult hepatitis B in persons with chronic hepatitis C infection. *Journal of Clinical Virology*. 2007; 39: 101-5.
- Squadrito G, Pollicino T, Cacciola I, Caccamo G, Villari D, Masa TL, et al. Occult Hepatitis B Virus Infection Is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Patients. *Cancer*. 2006; 106: 1326-30.
- DeCock. The Global Epidemiology of HIV/AIDS. Dalam : Volberding PA, Sande MA, Lange J, Greene WC. *Global HIV/AIDS Medicine*. USA : Elsevier Inc.; 2008. p.1-12.
- Kerr S, Ruxrungtham K. HIV Transmission and its Prevention in Asia. Dalam : Volberding PA, Sande MA, Lange J, Greene WC. *Global HIV/AIDS Medicine*. USA: Elsevier Inc.; 2008. p.577-86.
- Bratanata J, Nugroho P, Matulesy T, Tamlichia L, Yuniastuti E, Djauzi S. Profil Perempuan dengan HIV/AIDS di Poliklinik Kelompok Studi Khusus (POKDISUS) AIDS RSUPN DR.Cipto Mangunkusumo. Naskah Lengkap Penyakit Dalam Pertemuan Ilmiah Tahunan 2006.
- Karjadi T. Terapi Anti Retroviral pada HIV. Naskah Lengkap Penyakit Dalam Pertemuan Ilmiah Tahunan 2006. h.217.
- Kelly M. HIV. Immunopathology in HIV. Dalam: Kelly, editor. *Management HIV in Australasia A guide for clinical care*. Edisi ke-1. North Sydney. Australasian Medical Publishing Company Limited ; 2003. 23-40
- Bartlett JG, Gallant JE. Natural history and classification. Dalam: Bartlett JG, editor. *Medical management of HIV infection*. Edisi ke-2. Baltimore: John Hopkins University; 2001. 1-4.
- Nunez M, Rioz P, Perez-Omelida M, Siriano V. Lack of 'occult' hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS*. 2002; 16: 2099-101.
- Torres-Baranda R, Bastidas Ramirez BE, Maldonado-Gonzalez M, Sanchez-Orozco LV, Vasquez-Vals E, et al. Occult hepatitis B in Mexican patients with HIV, an analysis using nested polymerase chain reaction. *Ann Hepatol*. 2006; 5: 34-40.
- Chazouilleres O, Mamish D, Kim M, Carey K, Ferrel L, Roberts JP, et al. Occult hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet*. 1994; 343: 142-6.
- Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 402-9.