

FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES



HEPATITIS



REVOLUSI PEMERIKSAAN HEPATITIS C

Gianni Yosephine



PENDAHULUAN

Pada tahun 1970, sebuah virus yang tidak diketahui ditemukan pada kasus transfusi darah, yang disebut sebagai hepatitis non-A non B. Pada tahun 1989, agen transmisi yang menular tersebut dinamakan virus hepatitis C. Hingga saat ini, infeksi Hepatitis C kronis merupakan salah satu masalah kesehatan yang utama di seluruh dunia, terutama di Negara berkembang. Hepatitis C juga menjadi salah satu penyebab sirosis hati, karsinoma sel hati dan transplantasi hati. Meskipun demikian, berbagai penelitian dan upaya telah dilakukan sehingga Hepatitis C menjadi infeksi kronis virus pertama yang dapat disembuhkan. Perkembangan diagnosis dan tatalaksana Hepatitis C juga mengalami perubahan dari masa ke masa seiring berkembangnya teknologi kesehatan (1,2).

SEJARAH PENEMUAN VIRUS HEPATITIS

Hepatitis virus pertama kali diklasifikasikan sebagai hepatitis yang menular di tahun 1960. Virus ini dikarakterisasi sebagai virus yang memiliki aktivitas transaminase dan tingkat penularan yang tinggi, memiliki masa inkubasi yang lebih lama dan periode aktivitas transaminase serum yang abnormal, menular, dan dapat menyebabkan hepatitis kronis. Pada tahun 1965, ditemukan antigen terhadap virus Hepatitis B (HBV), yang kemudian dikenal dengan nama *hepatitis B surface antigen* (HBsAg). Pemeriksaan untuk mendeteksi HBsAg dikembangkan dengan tujuan mengurangi angka kejadian infeksi karena transfusi darah. Dengan adanya skrining HBsAg sebelum melakukan transfusi, kejadian infeksi hepatitis berkurang hingga 50%, namun demikian masih terjadi infeksi hepatitis meskipun hasil skrining pendonor negatif HBsAg (1).

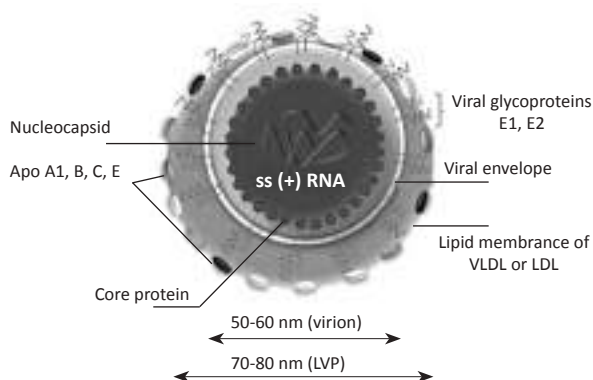
Pada tahun 1975 virus hepatitis A (HVA) ditemukan pada feses dari pasien hepatitis. Setelah pemeriksaan untuk hepatitis

B maupun hepatitis A dikembangkan, kembali terjadi penemuan virus yang ditransmisikan secara parenteral dari ibu ke anak, yang dinamakan hepatitis non-A non-B (NANBH). Satu dekade kemudian, tepatnya pada tahun 1989, genom dari virus NANBH dikloning dan diurutkan oleh Houghton *et al.* dan kemudian dinamakan virus hepatitis C (HCV). Semenjak itu, pemeriksaan untuk mendeteksi HCV dikembangkan dan terus berkembang hingga saat ini (1).

STRUKTUR VIRUS HEPATITIS C

HCV merupakan virus dengan materi genetik untai tunggal RNA positif yang termasuk ke dalam keluarga *Flaviviridae* dan genus *Hepacivirus*. Analisis virus mengidentifikasi bahwa partikel *envelope* memiliki ukuran diameter 56-65 nm sedangkan partikel *core* memiliki diameter 45nm. Bagian spike pada membrane virus berukuran 6nm dan terbentuk dari heterodimer glikoprotein E1 dan E2.

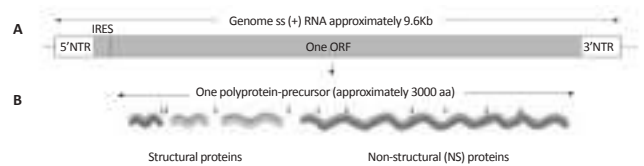
Partikel ekstraselular dari HCV bersifat heterogen. Partikel bersifat pleomorfik, ukuran, kepadatan apung, dan infektivitas mungkin berbeda secara signifikan. Sejumlah besar partikel dikaitkan dengan lipoprotein seluler yang menjadikannya ciri khas HCV. Pola lipoprotein terkait virus berbeda-beda, beberapa di antaranya paling sering dikaitkan dengan HCV ialah: *low density lipoproteins* (LDL), *very low-density lipoproteins* (VLDL) dan apolipoprotein (Apo) A1, B, C and E (Gambar 1). Partikel virus yang terkait dengan lipoprotein disebut partikel lipoviral (LVP) (3).



Gambar 1. Struktur Virus Hepatitis C beserta partikelnya (3).

Genom dari HCV terdiri dari 9600 basa nuklotida (Gambar 2A). Di dalamnya terdapat *untranslated region* (UTR) yang bersifat konservatif, yaitu 5'-UTR dan 3'-UTR yang membentuk sebuah *open reading frame* (ORF). ORF terdiri dari 9030 hingga 9099 basa nukleotida tergantung genotipe HCV dan menyandi sebuah prekursor poliprotein yang terdiri

dari 3010 hingga 3033 asam amino (AA) (Gambar 2B). Proses translasi berlokasi di retikulum endoplasma dan dimulai dari ujung 5'UTR (3).



Gambar 2. Struktur genom HCV (A) dan protein yang disandi (B)(3)

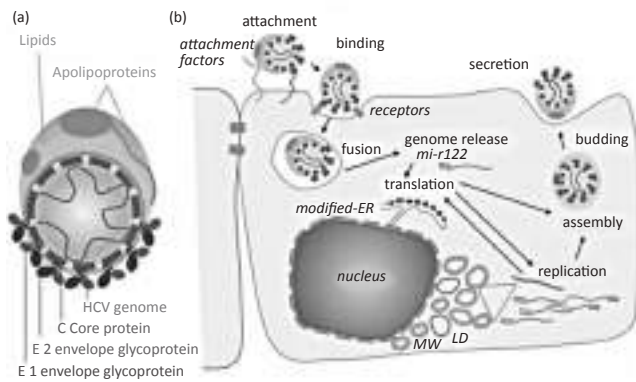
TRANSMISI VIRUS HEPATITIS C

Adanya HCV di dalam darah dan produk darah merupakan sumber utama infeksi HCV, meskipun rute transmisinya berbeda-beda. Penularan iatrogenik meliputi: transfusi darah dari produk yang tidak dilakukan skrining, transfusi faktor pembekuan darah, transplantasi organ, penggunaan kembali alat medis yang digunakan dalam tindakan invasif di Mesir sebelum tahun 1985, hemodialisis, endoskopi dan penggunaan narkoba jarum suntik (3).

Jumlah transmisi virus hepatitis C ibu-ke-anak diperkirakan 4.3%, namun sekitar 22.1% pada ibu dengan ko-infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV). Transmisi ibu-ke-anak umumnya terjadi pada saat proses persalinan, namun tidak menutup kemungkinan terjadi pada masa kehamilan, jika berasosiasi dengan faktor risiko lainnya, seperti jumlah virus hepatitis C yang tinggi atau ibu yang ko-infeksi HIV (3). Berdasarkan data dari World Health Organization (WHO), ribuan kasus baru infeksi HCV terdata setiap tahunnya. Sebagian besar kasus terjadi pada saat proses operasi di bagian gawat darurat dan pada saat melakukan prosedur medis rutin lainnya. Selama periode 5 tahun (2008-2012), dari total 16 kasus infeksi HCV, menyebabkan 160 kasus yang terkait dan 9000 orang yang berisiko tinggi dan diberi notifikasi untuk melakukan pemeriksaan skrining oleh Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Keahlian seperti dokter bedah dan dokter gigi diharuskan menggunakan pelindung mata guna menghindari adanya transmisi HCV yang disebabkan cipratan darah atau cairan tubuh lainnya. Prosedur kecantikan kulit, prosedur khitan, dan/atau akupunktur juga memiliki risiko untuk penularan infeksi meskipun relative rendah. Alat-alat yang tidak steril oleh non-ahli pada pembuatan tato atau tindik, khususnya sebelum tahun 1980an, meningkatkan penularan infeksi secara signifikan (3).

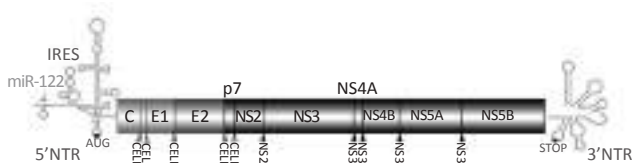
DAUR HIDUP VIRUS HEPATITIS C

Perlekatan virus pada permukaan sel menandai terjadinya inisiasi replikasi virus. Glikoprotein E1 dan E2 yang ada pada HCV memiliki peran penting dalam proses inisiasi dan masuknya virus ke dalam sel. Entri HCV pertama kali ditandai dengan penggunaan HCV *pseudoparticles* (HCVpp) yang mengandung glikoprotein E1 dan E2. E1 dan E2 bertindak sebagai kompleks heterodimer yang terikat disulfida dimana E2 diidentifikasi bertanggung jawab untuk pengikatan reseptor, sedangkan E1 merupakan komponen penting pada proses fusi. Setelah perlekatan, partikel HCV diinternalisasi melalui jalur endositik dan fusi membran yang bergantung pada pengasaman endosomal, selanjutnya virus akan bereplikasi dan tersekresi keluar dari sel (Gambar 3) (4).



Gambar 3. Ringkasan Proses Inisiasi hingga Replikasi Virus Hepatitis C (4).

RNA virus yang masuk, panjangnya kira-kira 9,6 kb, memiliki satu ORF yang mengandung *non-translated region* (NTR). Protein struktural inti, E1 dan E2, yang ada di virion, diproduksi dari ujung terminal-N sedangkan tujuh protein nonstruktural (NS) diekspresikan dari terminal-C poliprotein. NTR memiliki elemen yang penting untuk proses translasi dan replikasi, termasuk diantaranya *internal ribosomal entry site* (IRES) yang ada pada ujung 5' (Gambar 4). Di sisi lain, miRNA yang spesifik pada sel hati, yaitu miR-122 yang berinteraksi dengan sekuens tersebut terbukti dapat meregulasi HCV RNA pada tingkat kultur sel, serta menstimulasi translasi dan replikasi genom (4).

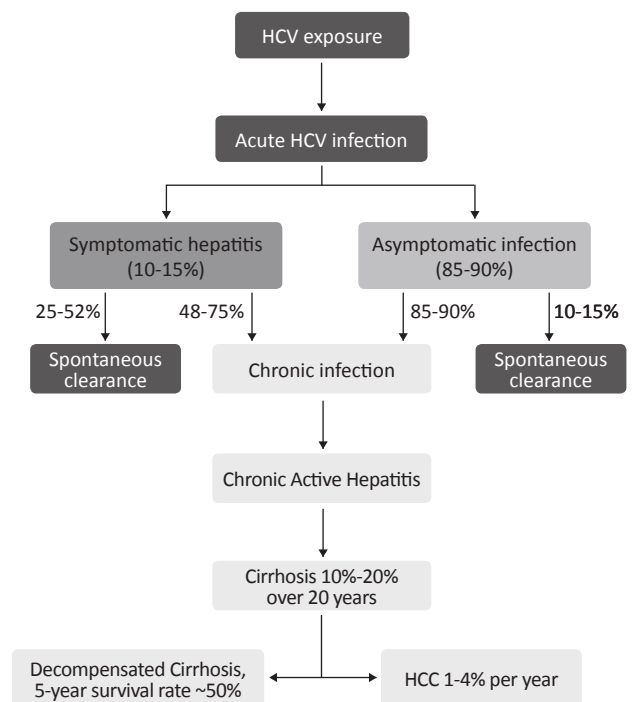


Gambar 4. IRES dan miR-122 pada ujung 5' NTR (4)

Pembentukan virus baru terjadi setelah proses replikasi. NS5A memiliki peran penting dalam proses transisi dari replikasi ke pembentukan virus baru. NS2 dan p7 juga memiliki peran penting dalam pembentukan virus baru melalui proses interaksi dengan protein struktural maupun non-struktural, termasuk berkoordinasi untuk pembentukan inti virus serta glikoprotein E1 dan E2. Ringkasan singkat mengenai daur hidup dari HCV ini mengindikasikan bahwa protein virus memiliki berbagai peran dan fungsi yang penting dalam proses replikasi virus (4).

PERJALANAN PENYAKIT PADA INFEKSI HEPATITIS C

Hepatitis C dapat terjadi secara akut maupun kronis. Sebagian besar kasus akut hepatitis C bersifat asimtomatik. Hepatitis akut dengan gejala berupa jaundice terjadi pada 10-15% pasien dan dapat berkembang menjadi parah, meskipun tidak menyebabkan gagal hati fulminant. Klirens spontan terjadi pada 25-50% pasien dengan gejala sedangkan hanya 10-15% pada pasien yang tidak bergejala. Jika infeksi berkembang menjadi kronis maka 10-20% akan berkembang menjadi sirosis dalam kurun waktu 20 tahun. Sirosis yang terdekompensasi memiliki tingkat kesintasan 50% dalam jangka waktu 5 tahun, kemungkinan lainnya adalah berkembang menjadi *hepatocellular carcinoma* (HCC) dengan estimasi 1-4% per tahunnya. Perjalanan penyakit hepatitis C dapat dilihat pada Gambar 5 (5).



Gambar 5. Skema Ringkasan Perjalanan Penyakit Hepatitis C (5)

Hepatitis C kronis ditandai dengan keberadaan HCV RNA dalam darah setidaknya selama 6 bulan setelah terjadinya infeksi. Risiko infeksi HCV berprogresi menjadi Hepatitis C kronis dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya adalah:

- Usia saat terjadinya infeksi (lebih banyak pada pasien berusia >25 tahun)
- Jenis kelamin (pria lebih berisiko dibandingkan wanita)
- Etnisitas (lebih banyak terjadi pada ras Afrika dibandingkan dengan Kaukasia dan Hispanic)
- Adanya ko-infeksi dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)/HBV
- Konsumsi alkohol berlebih
- Adanya komorbid seperti kanker, resistensi insulin, *non-alcoholic steatohepatitis*, obesitas, dan lain sebagainya

PROTOKOL TRADISIONAL UNTUK HEPATITIS C

Protokol tradisional untuk diagnosis HCV adalah diawali dengan pemeriksaan serologi yang berbasis *enzyme immunoassay* (EIA) untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap Hepatitis C (Anti-HCV). Pemeriksaan ini kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan *nucleic acid testing* (NAT) sebagai konfirmasi pada serum atau plasma pasien. Generasi ketiga dari pemeriksaan EIA menggunakan multiantigen untuk protein struktural (protein inti) dan protein non-struktural (NS3, NS4, dan NS5) dari HCV. Secara umum EIA dianggap sebagai pemeriksaan terstandar dengan sensitivitas dan spesifisitas yang baik (>99%) untuk mendeteksi Anti-HCV. Meskipun demikian pada beberapa kondisi tertentu seperti pasien hemodialisis, pasien ko-infeksi HIV/HBV, dan pasien imunokompromi lainnya, penurunan sensitivitas dan negatif palsu seringkali dilaporkan pada pemeriksaan Anti-HCV. Selain itu keterbatasan lainnya adalah pemeriksaan Anti-HCV tidak dapat membedakan infeksi akut dan infeksi lampau (6).

Pemeriksaan RNA untuk HCV (HCV-RNA) dilakukan menggunakan metode *real-time polymerase chain reaction* (Real Time-PCR) atau teknik *transcription-mediated amplification* (TMA). Instrumen yang digunakan bersifat seluruhnya atau sebagian otomatis. Dengan batas deteksi yang telah ditentukan (LOD: 15 U/mL), dan batas kuantifikasi bawah dan atas (yaitu, LLOQ: biasanya masing-masing sama dengan LOD dan 108-109 IU/mL), kisaran kuantifikasi linier tes HCV RNA secara luas mendukung dan cocok untuk kebutuhan klinis seperti mendiagnosa infeksi, pemantauan pengobatan, dan tindak lanjut pasca pengobatan. *European Association for the Study of the Liver* (EASL) merekomendasikan penggunaan uji molekuler kuantitatif yang sensitif untuk konfirmasi HCV dalam batas deteksi yang lebih rendah (yaitu, 15 IU/mL). Setelah itu,

pada tahun 2018, EASL merancang penggunaan uji deteksi RNA kualitatif skala besar dengan batas deteksi ≤ 1000 IU/mL di negara berpenghasilan rendah dan menengah (7).

Sekitar 30% pasien yang terinfeksi HCV akan sembuh secara alami setelah 6-12 bulan, yang ditandai dengan tidak terdeteksinya HCV RNA pada darah pasien, namun akan tetap terdeteksi Anti-HCV dalam jangka waktu yang lama. Akibatnya, pengujian HCV RNA diperlukan untuk mengonfirmasi infeksi aktif pada populasi tersebut. Pada 70% individu yang terinfeksi, pembersihan alami virus jarang terjadi setelah 6-12 bulan pasca pajanan; karenanya, hasil RNA HCV positif akan cukup untuk diagnosis infeksi aktif bahkan bertahun-tahun setelah pajanan HCV. Namun, biaya tes konfirmasi RNA molekuler untuk deteksi genom HCV sangat bervariasi di seluruh dunia, bahkan lebih mahal daripada pengobatan antivirus di banyak negara. Selain itu, rangkaian diagnostik HCV dua langkah yang rumit ini dapat memakan waktu beberapa hari atau kadang-kadang bahkan berminggu-minggu untuk menginterpretasikan diagnosis, yang dapat mengakibatkan penurunan pasien yang diperiksa dan dengan demikian mengurangi jumlah keseluruhan kasus HCV yang didiagnosis (6).

PEMERIKSAAN HEPATITIS C TERBARU DAN MASA DEPAN

Untuk mencapai tujuan ambisius penghapusan HCV pada tahun 2030, algoritme diagnostik HCV hendaknya disederhanakan dan diperbarui dengan alat inovatif untuk mengidentifikasi populasi HCV berisiko tinggi dengan lebih baik untuk mengurangi insiden HCV baru di tingkat populasi dan mencegah perkembangan HCV- komorbiditas dan mortalitas terkait pada tingkat individu. Dari dua dekade terakhir, penelitian terus dilakukan untuk peningkatan diagnostik HCV dengan penyederhanaan algoritma dan harapan menemukan “*the missing millions*” (8,9).

Point-of-care test (POCT), termasuk diantaranya POCT imunologis dengan *Rapid Diagnostic Test* (RDT), POCT non-imunologi berbasis NAT (kualitatif maupun kuantitatif) dan pemeriksaan serologi untuk mendeteksi dan mengkuantifikasi HCV *core antigen* (HCV-cAg) sebagai alternatif dari pemeriksaan HCV-RNA, telah menunjukkan dan menjanjikan diagnostik klinis yang baik dari segi sensitivitas maupun spesifisitas. Baru-baru ini, pengembangan POCT dan RDT dengan analisis sampel *dried blood spot* (DBS) juga menunjukkan potensi yang kuat untuk menambah pilihan dari pemeriksaan HCV (10).

Transformasi pengujian HCV dari peralatan besar ke perangkat portabel yang terhubung dengan ponsel cerdas

juga sedang dalam proses pengembangan dan akan segera dipasarkan untuk memaksimalkan pemeriksaan HCV di komunitas wilayah terpencil. Manfaat tambahan dari inovasi diagnostik HCV berbasis ponsel cerdas adalah untuk meningkatkan pengobatan HCV dengan mengumpulkan data pengawasan HCV di wilayah terpencil dan terbatas sumber daya, dan lebih mudah menerapkan intervensi pengobatan untuk meningkatkan serapan pengobatan HCV. Banyak dari alat diagnostik baru ini telah dikembangkan dan diimplementasikan untuk infeksi virus lain seperti HIV dan virus Zika, ada harapan besar untuk menerjemahkan dan mentransformasikannya dengan cepat pada HCV (11).

POINT OF CARE (POC) RAPID DIAGNOSTIC TESTS (RDTs) IMUNOLOGI

Sebagian besar tes POC didasarkan pada prinsip *immunoassay*, yang secara kualitatif mendeteksi berbagai penanda infeksi HCV termasuk antigen dan antibodi dalam jangka waktu terbatas yang juga dikenal sebagai RDT. Berbeda dengan pengujian HCV tradisional, POC RDT menggunakan matriks sampel alternatif untuk plasma atau serum seperti darah *fingerstick* (FS) atau cairan sulkus (yaitu, air liur atau cairan oral). Sebagai alternatif dari pemeriksaan HCV menggunakan serum atau plasma, POC test telah mengembangkan pemeriksaan skrining HCV berbasis analisis sampel DBS. Deteksi antibodi dalam cairan oral relatif hemat biaya, noninvasif, lebih nyaman, dan metode yang lebih aman dibandingkan dengan spesimen berbasis serum, dan ini berguna untuk skrining HCV di tempat terpencil/ dan terjangkau. Selain itu, POC anti-HCV Abs RDT tidak membutuhkan banyak investasi infrastruktur laboratorium dan dapat dilakukan dengan biaya pemeliharaan dan reagen yang minimal (12).

Namun, penggunaan RDT untuk kinerja klinis harus memenuhi standar kinerja analitik yang tinggi dalam hal akurasi, ketahanan, sensitivitas, spesifisitas, waktu penyelesaian yang singkat, dan reproduktivitas. Performa klinis RDT anti-HCV individu bersifat heterogen dan sangat bervariasi. Oleh karena itu, penggunaan RDT anti-HCV POC direkomendasikan secara hati-hati untuk memastikan bahwa pendekatan RDT individu bekerja dalam pengujian tertentu dan dapat dibatasi hanya pada hasil kualitatif “ya atau tidak”, biaya, jumlah sampel yang dideteksi rendah, interpretasi subyektif hasil, variasi dalam tes sensitivitas dan tidak ada ketertelusuran. Biasanya, pendekatan ini dirancang untuk digunakan di tempat perawatan pasien termasuk unit perawatan intensif (ICU), klinik rawat jalan, pusat pengurangan dampak buruk obat, ruang gawat darurat medis, atau bahkan di rumah pasien untuk pengujian mandiri. Dalam kondisi ini, pengujian tersebut dapat

memberikan hasil pengujian langsung tanpa memerlukan kunjungan lebih lanjut untuk menerima hasil diagnosis. Selain itu, pasien dapat memulai pengobatan setelah diskusi langsung dengan penyedia layanan kesehatan (13).

POINT OF CARE (POC) RAPID DIAGNOSTIC TESTS (RDTs) NON-IMUNOLOGI

Pemeriksaan POC RNA non-imunologis yang saat ini tersedia dapat mengonfirmasi infeksi HCV aktif baik secara kualitatif maupun kuantitatif dalam sekali pemeriksaan. Beberapa platform RNA POC yang ada saat ini dimodifikasi dan diadopsi untuk mendiagnosis infeksi HCV aktif dan beberapa sedang dalam pengembangan tahap akhir dengan penanganan sampel yang lebih canggih, waktu penyelesaian yang singkat dan akurasi diagnosis yang lebih baik. Di era pengobatan pan-genotipe yang efektif untuk penyembuhan HCV, pemeriksaan POC RNA HCV kualitatif menjadi salah satu alternatif yang relative lebih mudah dan lebih murah. Akses sampel random (tidak memerlukan pemrosesan per batch), semiportabel, modular, dan pengujian RNA otomatis mendukung perangkat ini untuk dioperasikan dalam satu langkah dan interpretasi diagnosis pada hari yang sama (10).

Pemeriksaan dan pendekatan dengan metode POC RNA ini memiliki daya tarik yang lebih tinggi bagi populasi yang rentan terinfeksi HCV di negara berkembang. Pemeriksaan ini sebaiknya tetap dilakukan sebagai rangkaian pemeriksaan 2 tahap, dimana diawali dengan pemeriksaan POC anti-HCV sebagai lini pertama, kecuali pada daerah dimana lab sentral tidak tersedia, maka pemeriksaan satu tahap dapat dipertimbangkan untuk menekan biaya pemeriksaan. Meskipun demikian pemeriksaan HCV RNA POC yang sudah tersedia saat ini, masih membutuhkan sampel berupa darah vena, sehingga sulit untuk melakukannya tanpa adanya *phlebotomist*. Selain itu, masih kontroversial apakah uji POC RNA HCV akan memenuhi syarat untuk digunakan sebagai uji lini pertama dalam pemeriksaan HCV yang terdesentralisasi (14).

HCV CORE ANTIGEN (HCV-CAG) SEBAGAI ALTERNATIF PEMERIKSAAN HCV-RNA

Sejak dekade terakhir, terjadi peningkatan minat dalam penggunaan HCV cAg sebagai alternatif pemeriksaan HCV-RNA yang stabil dan terjangkau untuk diagnosis atau konfirmasi infeksi hepatitis C aktif. HCV cAg dapat dideteksi dalam 2 minggu setelah infeksi, yang jauh lebih awal daripada deteksi anti-HCV (yang biasanya baru

dapat terdeteksi 10 minggu setelah paparan virus). Studi klinis melaporkan bahwa konsentrasi HCV cAg berkorelasi kuat dengan jumlah HCV RNA. Pada sebuah meta-analisis perbandingan antara deteksi HCV Ag dengan HCV RNA membuktikan bahwa kedua tes tersebut masing-masing memiliki sensitivitas hingga 93.4% dan 93.2%. Selain itu, sebagai bagian dari virion HCV yang terdeteksi dalam serum pasien, HCV cAg tidak membutuhkan penyimpanan khusus seperti yang diperlukan pada pemeriksaan HCV RNA. Meskipun sensitivitasnya sedikit lebih rendah dibandingkan dengan HCV RNA, namun HCV cAg memiliki performa yang cukup untuk mendeteksi infeksi hepatitis C yang aktif dan mengonfirmasi kesembuhan hepatitis C setelah melakukan pengobatan (15,16).

Sistematik review terbaru yang menganalisis HCV cAg pada 8136 sampel menemukan bahwa 0.56% diantaranya memiliki hasil HCV cAg positif namun HCV RNA negatif, dan 3.52% memiliki hasil HCV RNA positif dan HCV cAg negatif. Dengan biaya lebih murah daripada HCV RNA, HCV cAg dapat digunakan sebagai biomarker pengganti replikasi HCV untuk diagnosis, dalam pengambilan keputusan pengobatan, dan untuk pemantauan pasca pengobatan seperti yang telah direkomendasikan oleh pedoman WHO dan EASL. Keuntungan lain dari HCV cAg dibandingkan NAT adalah stabilitas pada suhu ruangan selama 96 jam (16).

PEMERIKSAAN HEPATITIS C YANG ADA DI PRODIA

Anti-HCV

Pemeriksaan Anti-HCV mendeteksi antibodi yang diproduksi tubuh sebagai respon dari infeksi hepatitis C. Pemeriksaan ini bernilai positif pada infeksi akut, maupun kronis, dan tidak bisa membedakan infeksi aktif dan infeksi lampau, sehingga diperlukan pemeriksaan lanjutan untuk mengetahui infeksi aktif. Anti-HCV umumnya terdeteksi 7-8 minggu setelah terjadi paparan virus dan akan menetap di dalam darah pasien, hanya 6-10% yang akhirnya menjadi negatif (5).

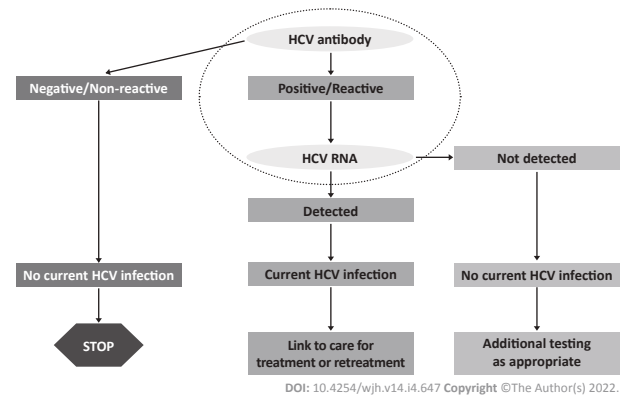
Anti-HCV biasanya diidentifikasi dengan menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Tiga generasi ELISA telah dikembangkan sejak tahun 1989 (Tabel 1). Pengujian generasi pertama, yang menggabungkan epitop

c100-3 rekombinan dari NS4, digunakan hingga tahun 1992, kemudian digantikan oleh pengujian generasi kedua, yang juga menggabungkan epitop c22-3 dan c33c dari inti HCV dan NS3. Tes generasi ketiga meliputi antigen inti dan NS3 yang dikonfigurasi ulang serta NS5 (5). Di Prodia saat ini deteksi Anti-HCV sudah menggunakan generasi ketiga.

HCV RNA

Teknik virologi molekuler memainkan peran kunci dalam diagnosis dan pemantauan pengobatan untuk HCV. NAT dianggap sebagai 'standar emas' untuk mendeteksi replikasi HCV aktif. HCV NAT sangat berguna dalam menegakkan diagnosis infeksi HCV akut, karena RNA dapat dideteksi sedini 1 minggu setelah paparan melalui jarum suntik atau transfusi darah. Diagnosis infeksi HCV ditegakkan dengan skrining antibodi diikuti oleh NAT untuk HCV RNA sebagai konfirmasi serta untuk tindak lanjut pasien dalam pengobatan (Gambar 6). Penilaian viral load pada awal juga penting untuk menentukan kinetika tanggapan selama terapi (5).

Pemeriksaan HCV RNA di Prodia menggunakan metode NAT kuantitatif dengan platform RT-PCR yang dapat mengkuantifikasi RNA di dalam darah pasien. Pemeriksaan HCV RNA bermanfaat untuk menentukan infeksi akut atau kronis, memantau dan menilai respon terapi antiviral dan memantau resistensi obat. Pemeriksaan ini biasanya dilakukan sebagai pemeriksaan lanjutan setelah anti-HCV dinyatakan positif, namun pada populasi imunokompromi atau pada pasien yang sudah terpapar virus selama 6 bulan, pemeriksaan HCV RNA harus tetap dilakukan meskipun hasil anti-HCV dinyatakan negatif (17).



Gambar 6. Skema Diagnosis Hepatitis C (17).

Tabel 1. Perbandingan target antigen pada 3 generasi ELISA Anti-HCV (5)

	Core	E1/E2/NS1	NS2	NS3	NS4	NS5
1st generation	—	—	—	—	c100-3 (recombinant)	—
2nd generation	c22-3	—	—	c33c	C200, HC-31	—
3rd generation	c22p	—	—	c33c	c100-3, 5-1-1p	NS5

anti-HCV: antibodies to hepatitis C virus

HCV core Antigen (HCV cAg)

Selama dekade terakhir, beberapa tes untuk mendeteksi antigen inti HCV oleh ELISA atau CLIA telah dikembangkan. Tes ini dijadikan tes alternatif untuk NAT yang digunakan di rangkaian terbatas sumber daya, di mana layanan laboratorium molekuler tidak tersedia atau untuk menekan biaya pemeriksaan. Karena tes ini berbasis ELISA atau CLIA, tes ini membutuhkan lebih sedikit keahlian teknis dan lebih murah dibandingkan dengan teknik molekuler. Evaluasi dalam rangkaian transfusi menunjukkan bahwa tes HCV cAg mendeteksi infeksi HCV sama efektifnya dengan NAT, sekitar 40-50 hari lebih awal dari tes skrining anti-HCV generasi ketiga saat ini (5).

Dinamika HCV cAg sangat mirip dengan RNA HCV, dan memungkinkan pemantauan klinis terapi pasien, terlepas dari genotipe HCV. Keterbatasan utama uji HCV cAg adalah sensitivitasnya yang lebih rendah sehingga membatasi kegunaannya. Di Prodia pemeriksaan HCV cAg sudah menggunakan tes kuantitatif berbasis CLIA generasi baru dengan sensitivitas yang sebanding dengan *end-point* PCR (~1.000 IU/ml) dan sedikit lebih rendah dari RT-PCR yang digunakan untuk deteksi HCV RNA. HCV-cAg muncul lebih dini dibandingkan dengan Anti-HCV, hanya tereksresi pada infeksi Hepatitis C aktif, dapat membedakan infeksi akut dan infeksi lampau, dan tidak dipengaruhi oleh obat immunosupresan. Kombinasi deteksi HCV-cAg dengan Anti-HCV dapat membantu klinisi untuk mendeteksi infeksi Hepatitis C lebih awal, secara akurat mendukung diagnosis infeksi Hepatitis C, dan dapat mengevaluasi keberhasilan terapi (5).

PENUTUP

Penyederhanaan diagnosis hepatitis C dari algoritma yang ada saat ini akan memiliki peran penting dalam mencapai target WHO untuk eliminasi Hepatitis C di tahun 2030. Selama lebih dari 10 tahun terakhir, diagnosis Hepatitis C telah berkembang dan berevolusi dengan memperkenalkan berbagai metode dan platform baru dalam upaya efisiensi dan peningkatan jangkauan diagnosis Hepatitis C di berbagai wilayah. Sebagai penyedia fasilitas kesehatan yang inovatif, Prodia senantiasa mengikuti perkembangan global dan mengadopsi hasil temuan-temuan terbaru terkait dengan penanda imunologi maupun penanda non-immunologi pada pemeriksaan Hepatitis C untuk manajemen pasien yang lebih baik dan sebagai dukungan dalam mencapai target eliminasi Hepatitis C di tahun 2030.

DAFTAR PUSTAKA

1. Basyte-Bacevice V, Kupcinskas J. Evolution and revolution of Hepatitis C Management: From Non-A, non-B hepatitis toward global elimination. *J. Dig. Dis.* 2020;38(2):137-42.
2. Manns MP, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: From Discovery to cure. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;19(8):533-50.
3. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J. Hepatol.* 2018;10(2):186-212.
4. Alazard-Dany N, Denolly S, Boson B, Cosset F-L. Overview of HCV Life Cycle with a Special Focus on Current and Possible Future Antiviral Targets. *Viruses.* 2019; 11(1):30.
5. Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(1):19-25.
6. Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. *J. Int. AIDS Soc.* 2018. 21, e25058.
7. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J. Hepatol.* 2018, 69, 461-511.
8. Zarei, M. Advances in point-of-care technologies for molecular diagnostics. *Biosens. Bioelectron.* 2017, 98, 494-506.
9. Radin JM, Topol EJ, Andersen KG, Steinhilber SR. A laboratory in your pocket. *Lancet* 2016, 388, 1875.
10. Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2018, 32, 425-45.
11. Warkad SD, Song KS, Pal D, Nimse SB. Developments in the HCV Screening Technologies Based on the Detection of Antigens and Antibodies. *Sensors* 2019, 19, 4257.
12. Pawlotsky JM, Ramers CB, Dillon J, Feld JJ, Lazarus J. Simplification of Care for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Semin. Liver Dis.* 2020, 40, 392-402.
13. Chevaliez, S. Strategies for the improvement of HCV testing and diagnosis. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2019, 17, 341-7.
14. Warkad SD, Nimse SB, Song KS, Kim T. HCV Detection, Discrimination, and Genotyping Technologies. *Sensors* 2018,18, 3423.
15. Khan H, Hill A, Main J, Brown A, Cooke G. Can Hepatitis C Virus Antigen Testing Replace Ribonucleic Acid Polymerase Chain Reaction Analysis for Detecting Hepatitis C Virus? A Systematic Review. *Open Forum Infect. Dis.* 2017, 4, 252.
16. Cresswell FV, Fisher M, Hughes DJ, Shaw SG, Homer G, Hassan-Ibrahim MO. Hepatitis C core anti-gen testing: A reliable, quick, and potentially cost effective alternative to hepatitis C polymerase chain reaction in diagnosing acute hepatitis C virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 60, 263-6.
17. Hanif FM, Majid Z, Luck NH, Tasneem AA, Laeeq SM, Mubarak M. Revolution in the diagnosis and management of hepatitis C virus infection in current era. *World J Hepatol* 2022; 14(4): 647-69.

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 1/2023

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Anggota Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada, Tbk.
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS