

LITERATURE REVIEW: IDENTIFIKASI PENYEBAB HEPATITIS AKUT TANPA ETIOLOGI PADA ANAK

Bangkit Ary Pratama¹, Wahyuni²

¹Politeknik Kesehatan Bhakti Mulia, Sukoharjo, Jawa Tengah, Indonesia

²Universitas Aisyiyah Surakarta, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

Abstrak

Kasus hepatitis akut tanpa etiologi yang menyerang anak-anak telah dikaitkan dengan beberapa kemungkinan etiologi termasuk penyakit coronavirus 2019 (COVID-19), vaksinasi COVID-19, agen infeksi baru, racun, dan kemungkinan etiologi terkait makanan. Masih perlu banyak penelitian yang dilakukan untuk secara tepat mengidentifikasi agen penyebab hepatitis akut tanpa etiologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kemungkinan penyebab hepatitis akut tanpa etiologi pada anak. Penelitian ini menggunakan kajian literatur (*literature review*). Sumber data pada penelitian ini adalah jurnal ilmiah yang tersedia di PubMed dengan tema hepatitis akut tanpa etiologi pada anak. Berdasarkan pencarian jurnal menggunakan database di PubMed dengan menggunakan kata kunci "*acute hepatitis of unknown aetiology*" dan "*children*", didapatkan 14 jurnal dan hanya 4 jurnal saja yang memenuhi kriteria dan selanjutnya dianalisis. Hasil penelitian menunjukkan terdapat beberapa kemungkinan penyebab kasus hepatitis akut tanpa etiologi meliputi infeksi *Human Adenovirus 41 Subtipe F* (HAdV41-F), infeksi coronavirus-2 (SARS-CoV-2), vaksinasi COVID-19, infeksi virus lainnya, dan faktor non-infeksi. Kesimpulan pada penelitian ini adalah etiologi hepatitis akut tanpa etiologi pada anak-anak belum dapat ditentukan sehingga perlu adanya penelitian lebih lanjut.

Kata kunci : anak, hepatitis akut tanpa etiologi

LITERATURE REVIEW: CAUSES IDENTIFICATION'S ACUTE HEPATITIS OF UNKNOWN AETIOLOGI IN CHILD

Bangkit Ary Pratama¹, Wahyuni²

Abstract

Cases of acute hepatitis with no etiology affecting children have been associated with several possible etiologies including coronavirus disease 2019 (COVID-19), COVID-19 vaccination, new infectious agents, toxins, and possible food-related etiologies. More research was needed to accurately identify the causative agent of acute hepatitis without an etiology. This study aimed to identify possible causes of acute hepatitis without etiology in children. This study used a literature review. The data sources in this study were scientific journals available on PubMed with the theme of acute hepatitis without etiology in children. Based on a journal search using the PubMed database using the keywords "acute hepatitis of unknown aetiology" and "children", 14 journals were obtained and only 4 journals met the criteria and were then analyzed. The results showed that there were several possible causes of acute hepatitis cases without etiology including Human Adenovirus 41 Subtype F (HAdV41-F) infection, coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection, COVID-19 vaccination, other viral infections, and other factors. non-infectious. The conclusion in this study is that the etiology of acute hepatitis without an etiology in children has not been determined so that further research is needed.

Keywords: acute hepatitis of unknown aetiology, children

Korespondensi: Bangkit Ary Pratama, Poltekkes Bhakti Mulia, Jl. Solo-Sukoharjo No.KM. 9, Sukoharjo, Jawa Tengah, email: bangkit@poltekkesbhaktimulia.ac.id, 085326333050

LATAR BELAKANG

Penyakit Coronavirus (COVID-19) yang disebabkan virus *coronavirus-2* (SARS-CoV-2) pertama kali ditemukan di Wuhan, Cina, pada akhir Desember 2019, telah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. COVID-19 menyerang sistem pernapasan dengan gejala batuk kering, demam, sesak napas, kelelahan, dispnea, dan pneumonia. Selanjutnya, virus SARS-CoV-2 akan mempengaruhi kinerja jantung, ginjal, gastrointestinal, sistem saraf dan dapat menyebabkan disfungsi organ ganda (Desai *et al.*, 2022). Komplikasi parah dapat terjadi pada orang dengan gangguan kekebalan dan orang tua yang menderita diabetes, gangguan kardiovaskular, dan hipertensi. Infeksi SARS-CoV-2 di hati dapat secara langsung berkontribusi pada gangguan hati dan cedera hati akut pada pasien COVID-19 (Mehandru & Merad, 2022). Sebuah studi baru-baru ini menilai bahwa cedera hati akut, kelainan enzim hati, dan hipoproteinemia adalah komplikasi hati yang sering terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Selain itu, pasien COVID-19 dengan penyakit hati yang sudah ada sebelumnya mengalami hasil yang lebih buruk (Mohapatra *et al.*, 2022).

Pada tanggal 5 April 2022, ketika kehidupan kembali ke normal pasca pandemi COVID-19, Inggris Raya (UK) pertama kali melaporkan penemuan kasus hepatitis akut tanpa etiologi pada anak-anak. Setelah sepuluh hari sejak pemberitahuan tersebut, maka *World Health Organization* (WHO) mengumumkan peringatan tentang kasus hepatitis akut parah yang

tidak diketahui penyebabnya pada anak-anak usia <10 tahun. Pada bulan Mei 2022, lebih dari 400 kasus hepatitis akut telah dilaporkan dari 21 negara (De Kleine *et al.*, 2022). Di Indonesia, kasus hepatitis akut tanpa etiologi pada anak-anak pada usia 1-6 tahun dilaporkan pertama kali pada tanggal 27 April 2022 dengan 3 kasus dan meningkat menjadi 18 kasus hingga tanggal 12 Mei 2022. Delapan belas kasus ini tersebar di 5 provinsi, yaitu DKI Jakarta, Sumatera Utara, Kalimantan Timur, Jawa Timur dan angka kematian mencapai 7 anak pada saat itu (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Secara global, kasus yang dilaporkan merujuk pada anak-anak yang sebelumnya sehat berusia satu bulan hingga 16 tahun yang menderita tanda dan gejala hepatitis akut, termasuk muntah, sakit kuning, sakit perut, dan mual. Beberapa pasien berkembang menjadi gagal hati akut yang dapat menyebabkan kematian dan beberapa diantaranya memerlukan transplantasi hati (Mücke & Zeuzem, 2022). Infeksi pada hati biasanya diakibatkan oleh infeksi virus hepatitis A, B, C, D dan E, akan tetapi pada kasus ini tidak teridentifikasi sama sekali sehingga ada yang menyebut dengan hepatitis akut non-hepatitis A-E. Di Inggris, sebanyak setengah dari keseluruhan anak-anak yang teridentifikasi penyakit hepatitis akut tanpa etiologi diuji dan didapatkan hasil setengahnya positif terinfeksi *Human Adenovirus 41 Subtipe F* (HAdV41-F) (Uribe *et al.*, 2022).

AdV adalah keluarga besar virus yang terdiri dari lebih dari 100 serotipe yang diketahui dapat menginfeksi berbagai spesies vertebrata, termasuk mamalia,

burung, ikan, reptil, dan amfibi. *Human Adenovirus* (HAdV) dapat menginfeksi manusia, menyebabkan penyakit pernapasan akut, gastroenteritis, keratokonjungtivitis, dan obesitas. Penyakit-penyakit ini umumnya sembuh sendiri, tetapi infeksi yang parah dan mematikan dapat terjadi pada seseorang yang memiliki sistem kekebalan lemah. Anak-anak lebih rentan terhadap infeksi HAdV karena sistem kekebalan mereka kurang berkembang. HAdV menyebabkan berbagai gejala ringan, termasuk pilek, muntah, diare, dan kadang-kadang pneumonia (Wang *et al.*, 2022).

HAdV-F dikenal sebagai *Enteric Adenovirus* (EAD) yang dibedakan menjadi HAdV40 dan HAdV41. Namun saat ini, karena kurangnya penelitian yang berfokus pada hubungan antara HAdV41 dengan hepatitis, jadi tidak mungkin untuk menentukan penyebab utama penyakit tersebut. Meskipun virus adalah penyebab paling umum dari hepatitis akut, infeksi bakteri juga harus dipertimbangkan sebagai salah satu kemungkinan etiologi dari entitas klinis ini (Ulhaq & Soraya, 2022). Kasus hepatitis akut tanpa etiologi telah dikaitkan dengan beberapa kemungkinan etiologi termasuk penyakit *coronavirus* 2019 (COVID-19), vaksinasi COVID-19, agen infeksi baru, racun, dan kemungkinan etiologi terkait makanan. Jadi, masih perlu banyak penelitian yang dilakukan untuk secara tepat mengidentifikasi agen penyebab hepatitis akut tanpa etiologi (Frediansyah *et al.*, 2022). Pentingnya identifikasi agen penyebab hepatitis akut tanpa etiologi pada anak adalah untuk memandu respons kesehatan masyarakat dan pengembangan panduan manajemen klinis termasuk pendekatan untuk investigasi dan intervensi pencegahan dan pengendalian infeksi tersebut.

Novelty pada penelitian ini adalah belum adanya penelitian yang membahas mengenai penyebab hepatitis akut tanpa etiologi pada anak di Indonesia karena penemuan kasus pertama kali baru pada tanggal 27 April 2022. Identifikasi penyebab hepatitis akut tanpa etiologi pada anak pada penelitian ini berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di luar negeri. Oleh karena itu, kajian literatur ini diharapkan dapat dijadikan referensi untuk mengetahui gambaran penyebab hepatitis akut tanpa etiologi pada anak.

TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi penyebab hepatitis akut tanpa etiologi pada anak.

METODE/DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan penelitian kepustakaan (*library research*), yaitu serangkaian penelitian yang berkenaan dengan metode pengumpulan data pustaka, atau penelitian yang objek penelitiannya digali melalui beragam informasi kepustakaan (buku, ensiklopedi, jurnal ilmiah, koran, majalah, dan dokumen). Penelitian kepustakaan atau kajian literatur (*literature review, literature research*) atau studi pustaka yaitu penelitian yang dilakukan dengan mengkaji mengenai konsep dan teori yang digunakan berdasarkan literatur yang tersedia, terutama dari artikel-artikel yang dipublikasikan dalam berbagai jurnal ilmiah berisi teori-teori yang relevan dengan masalah-masalah penelitian. Sumber data pada penelitian ini adalah jurnal ilmiah yang tersedia di PubMed dengan tema hepatitis akut tanpa etiologi pada anak.

SUBJEK PENELITIAN

Subjek penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah jurnal penelitian dengan tema

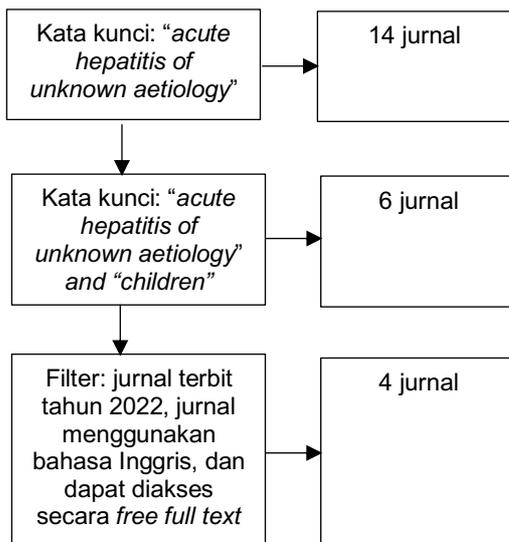
hepatitis akut tanpa etiologi pada anak yang terdapat pada *PubMed*. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah jurnal yang terbit pada tahun 2022 karena kasus hepatitis akut tanpa etiologi pada anak ditemukan pertama kali pada bulan April 2022, jurnal menggunakan bahasa Inggris, dan dapat diakses secara *free full text*. Kata kunci pencarian jurnal menggunakan kata kunci “*acute hepatitis of unknown aetiology*” dan “*children*”. Pencarian jurnal pada *dated PubMed* menggunakan kata kunci yang sesuai didapatkan 14 jurnal dimana hanya 4 jurnal saja yang diambil sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan.

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis anotasi bibliografi (*annotated bibliography*). Anotasi berarti suatu kesimpulan sederhana dari suatu artikel, buku, jurnal, atau beberapa sumber tulisan yang lain, sedangkan bibliografi diartikan sebagai suatu daftar sumber dari suatu topik. Anotasi bibliografi diartikan sebagai suatu daftar sumber-sumber yang digunakan dalam suatu penelitian, dimana pada setiap sumbernya diberikan simpulan terkait dengan apa yang tertulis di dalamnya.

HASIL

Pencarian jurnal penelitian pada *dated PubMed* menggunakan kata kunci “*acute hepatitis of unknown aetiology*” dan “*children*” didapatkan 14 jurnal penelitian, kemudian dipilih berdasarkan kriteria inklusi sehingga diperoleh 4 jurnal yang memenuhi syarat dan selanjutnya akan dianalisis.

Gambar 1. Pencarian jurnal pada *dated PubMed*



Tabel 1. Hasil Pencarian Jurnal

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode Penelitian	Hasil
1.	Chen et al. (2022)	<i>Diagnosis, Treatment, and Prevention of Severe Acute Hepatitis of Unknown Etiology in Children</i>	Penelitian ini merupakan hasil pengkajian dari penelitian yang ada dan laporan kasus dari organisasi kesehatan mengenai wabah kasus hepatitis akut tanpa etiologi. Sumber data yang digunakan adalah situs <i>web UK Health Security Agency, European Centre for Disease Prevention and</i>	sejak tanggal 26 Mei 2022, total 650 kasus telah dilaporkan di 33 negara; 38 (6%) anak memerlukan transplantasi hati, dan 9 (1%) meninggal. Kasus didominasi berusia antara 3 dan 5 tahun, dan tidak ada hubungan epidemiologi di antara mereka. Manifestasi umum adalah penyakit kuning, muntah dan tinja pucat.

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode Penelitian	Hasil
			Control, CDC, WHO, dan basis data termasuk PubMed/Medline, Perpustakaan Cochrane, Embase and Web of Science dengan tema pencarian tentang kasus hepatitis akut tanpa etiologi	Adenovirus dinyatakan positif dalam banyak kasus, dan SARS-CoV-2 dan virus lainnya terdeteksi dalam beberapa kasus, tetapi partikel virus tidak ditemukan di jaringan hati.
2.	Nishiura et al. (2022)	<i>High Population Burden of Omicron Variant (B.1.1.529) is Associated with The Emergence of Severe Hepatitis of Unknown Etiology in Children</i>	Penelitian ini merupakan penelitian yang menganalisis hubungan antara kasus hepatitis akut tanpa etiologi dan jumlah kumulatif kasus Omicron (B.1.1.529), yang diambil dari laporan pemerintah yang ada di 38 negara yang tergabung dalam <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i> (OECD). Hubungan antara jumlah kumulatif kasus Omicron dan negara dengan/tanpa kasus hepatitis yang dilaporkan diperiksa menggunakan uji-t <i>Student</i> atau analisis varians <i>Welch</i> (ANOVA) setelah uji-F.	Tiga puluh sembilan negara yang diteliti, 12 negara (30,8%) mendeteksi setidaknya satu kasus hepatitis akut tanpa etiologi, dan diagnosis konfirmasi kasus Omicron berkisar antara 4,4–11,9 juta. Di antara 27 negara yang tersisa, jumlah kumulatif berkisar antara 0,5-5,5 juta kasus. Membandingkan kedua kelompok ini dengan varians yang berbeda ($p=0,026$ dengan uji F), <i>Welch</i> ANOVA menunjukkan bahwa negara-negara dengan kasus hepatitis lebih mungkin mengalami lebih banyak kasus Omicron ($p = 0,013$).
3.	Sallam et al. (2022)	<i>Hepatitis of Unknown Origin and Etiology (Acute Non HepA-E Hepatitis) among Children in 2021/2022: Review of the Current Findings</i>	Penelitian ini memberikan gambaran tentang kasus hepatitis akut tanpa etiologi pada anak-anak meliputi definisi kasus, distribusi geografis, gambaran klinis, kemungkinan hipotesis etiologi, dan pemeriksaan laboratorium. Sumber data yang digunakan pada penelitian ini adalah nomenklatur yang dikeluarkan oleh <i>World Health Organization</i> (WHO) dan <i>UK Health Security Agency</i> .	Beberapa kelompok dan kasus individu hepatitis akut telah dilaporkan di AS, Eropa dan baru-baru ini di Asia dan Amerika Tengah sejak Oktober 2021. Penyelidikan laboratorium dari agen hepatitis virus umum (HAV, HBV, HCV, HDV dan HEV) menghasilkan hasil negatif. mendorong penggunaan istilah " <i>acute non HepA-E hepatitis</i> " untuk menggambarkan kondisi ini.
4.	Zhang et al. (2022)	<i>Acute Hepatitis of Unknown Origin in Children: Early Observations from the 2022 Outbreak</i>	Penelitian ini merupakan penelitian observasional dimana peneliti melakukan pengamatan pada awal kemunculan wabah hepatitis akut yang tidak diketahui penyebabnya hingga bulan April 2022.	Lebih dari 800 anak di bawah usia 16 tahun di lebih dari 40 negara terinfeksi hepatitis akut yang tidak diketahui penyebabnya dengan karakteristik penyakit kuning dan gejala gastrointestinal. Kadar aminotransaminase serum mereka di atas 500 IU/L, dengan tes negatif untuk virus hepatitis A-E.

Penelitian pertama yaitu penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.* (2022) dengan judul *Diagnosis, Treatment, and Prevention of Severe Acute Hepatitis of Unknown Etiology in Children*. Penelitian ini merupakan hasil pengkajian dari penelitian yang ada dan laporan kasus dari organisasi kesehatan mengenai wabah kasus hepatitis akut tanpa etiologi. Sumber data yang digunakan adalah situs web UK Health Security Agency, European Centre for Disease Prevention and Control, CDC, WHO, dan basis data termasuk PubMed/Medline, Perpustakaan Cochrane, Embase and Web of Science dengan tema pencarian tentang kasus hepatitis akut tanpa etiologi. Hasil penelitian ini digunakan sebagai referensi dalam menegakkan diagnosis dan pengobatan pada kasus hepatitis akut tanpa etiologi.

Hasil penelitian Chen *et al.* (2022) menunjukkan hasil bahwa sejak tanggal 26 Mei 2022, total 650 kasus telah dilaporkan di 33 negara; 38 (6%) anak memerlukan transplantasi hati, dan 9 (1%) meninggal. Kasus didominasi berusia antara 3 dan 5 tahun, dan tidak ada hubungan epidemiologi di antara mereka. Manifestasi umum adalah penyakit kuning, muntah dan tinja pucat. Adenovirus dinyatakan positif dalam banyak kasus, dan SARS-CoV-2 serta virus lainnya terdeteksi dalam beberapa kasus, tetapi partikel virus tidak ditemukan di jaringan hati. Imunohistokimia Adenovirus menunjukkan imunoreaktivitas dalam lumen intranusoidal dari beberapa sampel hati. Perawatan hierarkis meliputi terapi simptomatik dan suportif, pengelolaan gangguan koagulasi dan ensefalopati hepatis, dukungan hati buatan, dan transplantasi hati (sekitar 6%-10% kasus memerlukan transplantasi hati).

Penelitian kedua yaitu penelitian yang dilakukan oleh Nishiura *et al.* (2022) dengan judul *High Population Burden of Omicron Variant (B.1.1.529) is Associated with The Emergence of Severe Hepatitis of Unknown Etiology in Children*. Penelitian ini merupakan penelitian yang menganalisis hubungan antara kasus hepatitis akut tanpa etiologi dan jumlah kumulatif kasus Omicron (B.1.1.529), yang diambil dari laporan pemerintah yang ada di 38 negara yang tergabung dalam Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Negara-negara OECD secara khusus diteliti karena negara ini memiliki kapasitas untuk pengambilan sampel virus dan pengujian laboratorium. Pada penelitian ini, peneliti menganalisis laporan pemerintah tentang kasus yang dikonfirmasi sebagai indikator risiko kumulatif infeksi Omicron. Mengingat saat varian Omicron mulai dianggap meluas, maka digunakan jumlah kumulatif kasus COVID-19 dari 1 Desember 2021–27 April 2022. Hubungan antara jumlah kumulatif kasus Omicron dan negara dengan/tanpa kasus hepatitis yang dilaporkan diperiksa menggunakan uji-T Student atau analisis varians Welch (ANOVA) setelah uji-F.

Hasil penelitian Nishiura *et al.* (2022) menunjukkan hasil bahwa dari 39 negara yang diteliti, 12 negara (30,8%) mendeteksi setidaknya satu kasus hepatitis akut tanpa etiologi, dan diagnosis konfirmasi kasus Omicron berkisar antara 4,4–11,9 juta. Di antara 27 negara yang tersisa, jumlah kumulatif berkisar antara 0,5-5,5 juta kasus. Membandingkan kedua kelompok ini dengan varians yang berbeda ($p= 0,026$ dengan uji F), Welch ANOVA menunjukkan bahwa negara-negara dengan kasus hepatitis lebih mungkin mengalami

lebih banyak kasus Omicron ($p = 0,013$). Peneliti membandingkan insiden kumulatif kasus Omicron per kapita antara dua kelompok, 12 negara dengan setidaknya satu kasus hepatitis menghasilkan rata-rata insiden yang lebih besar (21.868 per 100.000) daripada 27 negara yang tidak ada kasus hepatitis akut tanpa etiologi (18.532 per 100.000), namun perbedaannya tidak signifikan ($t = 0,866$, $p = 0,40$).

Penelitian ketiga yaitu penelitian yang dilakukan oleh Sallam *et al.* (2022) dengan judul *Hepatitis of Unknown Origin and Etiology (Acute Non HepA-E Hepatitis) among Children in 2021/2022: Review of the Current Findings*. Penelitian ini memberikan gambaran tentang kasus hepatitis akut tanpa etiologi pada anak-anak meliputi definisi kasus, distribusi geografis, gambaran klinis, kemungkinan hipotesis etiologi, dan pemeriksaan laboratorium. Sumber data yang digunakan pada penelitian ini adalah nomenklatur yang dikeluarkan oleh *World Health Organization* (WHO) dan *UK Health Security Agency*. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian data menggunakan "*acute non HepA-E hepatitis*" yang merujuk pada hepatitis akut tanpa etiologi atau tidak diketahui penyebabnya pada anak-anak.

Hasil penelitian Sallam *et al.* (2022), menunjukkan hasil bahwa beberapa kelompok dan kasus individu hepatitis akut telah dilaporkan di AS, Eropa dan baru-baru ini di Asia dan Amerika Tengah sejak Oktober 2021. Penyelidikan laboratorium dari agen hepatitis virus umum (HAV, HBV, HCV, HDV dan HEV) menghasilkan hasil negatif dan mendorong penggunaan istilah "*acute non HepA-E hepatitis*" untuk menggambarkan kondisi ini. Kasus-kasus tersebut ditandai dengan manifestasi hepatitis akut (nyeri perut, muntah, diare, penyakit

kuning dan tingkat enzim hati yang sangat tinggi) yang mempengaruhi anak-anak dengan usia rata-rata 3-4 tahun. Etiologi yang tepat belum terungkap namun, hipotesis utama adalah agen infeksius, merupakan penyebab yang mendasari atau faktor risiko terjadinya hepatitis non HepA-E akut. Sejauh ini, pengujian laboratorium telah menunjukkan adanya kelompok F *human adenovirus* serotipe 41 (HAdV-F41) pada sekitar tiga perempat dari kasus yang diselidiki. Pada 13 Mei 2022, lebih dari 450 kasus dilaporkan di seluruh dunia, sebagian besar di Inggris ($n = 176$), AS ($n = 109$), 13 negara Eropa (setidaknya 103 kasus) dan di Argentina, Brasil, Kanada, Kosta Rika, Indonesia, Israel, Jepang, Palestina, Panama, Singapura, dan Korea Selatan. Surveilans dan investigasi epidemiologi untuk mengidentifikasi kasus lebih lanjut diperlukan untuk menggambarkan fitur dari masalah kesehatan masyarakat yang muncul ini. Kemungkinan peran agen lingkungan dan racun termasuk racun bawaan makanan juga harus dipertimbangkan.

Penelitian keempat yaitu penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al.* (2022), dengan judul *Acute Hepatitis of Unknown Origin in Children: Early Observations from the 2022 Outbreak*. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dimana peneliti melakukan pengamatan pada awal kemunculan wabah hepatitis akut yang tidak diketahui penyebabnya hingga bulan April 2022. Data yang diperoleh menginformasikan diagnosis, pengobatan, dan pencegahan hepatitis akut yang tidak diketahui penyebabnya dalam konteks pandemi COVID-19.

Hasil penelitian Zhang *et al.* (2022) menunjukkan hasil bahwa lebih dari 800 anak di bawah usia 16 tahun di lebih dari 40 negara

terinfeksi hepatitis akut yang tidak diketahui penyebabnya dengan karakteristik penyakit kuning dan gejala gastrointestinal. Kadar aminotransaminase serum mereka di atas 500 IU/L, dengan tes negatif untuk virus hepatitis A-E. Kesimpulan pada penelitian ini adalah masih belum ada penyebab yang dikonfirmasi, meskipun ada beberapa hipotesis kerja yang berbeda, seperti sindrom pernafasan akut yang parah *coronavirus 2* (SARS-CoV-2), *adenovirus* serotipe 41, atau sel imun yang dimediasi superantigen SARS-CoV-2.

PEMBAHASAN

World Health Organization (WHO) telah menerima laporan pada 5 April 2022 dari Inggris Raya mengenai 10 kasus hepatitis akut tanpa etiologi (*acute hepatitis of unknown aetiology*) pada anak-anak usia 11 bulan-5 tahun pada periode Januari hingga Maret 2022 di Skotlandia Tengah. Sejak secara resmi dipublikasikan sebagai Kejadian Luar Biasa (KLB) oleh WHO pada tanggal 15 April 2022, jumlah laporan kasus terus bertambah (Mohapatra *et al.*, 2022). Kasus hepatitis akut tanpa etiologi terjadi pada anak usia 1 bulan sampai dengan 16 tahun. Tujuh belas anak di antaranya (10%) memerlukan transplantasi hati, dan 1 kasus dilaporkan meninggal. Gejala klinis pada kasus yang teridentifikasi adalah hepatitis akut dengan peningkatan enzim hati, sindrom *jaundice* akut, dan gejala gastrointestinal (nyeri abdomen, diare dan muntah-muntah), serta tidak ditemukan adanya gejala demam pada sebagian besar kasus (Uribe *et al.*, 2022).

Penyebab dari penyakit tersebut masih belum diketahui. Pemeriksaan laboratorium telah dilakukan dan virus hepatitis tipe A, B, C, D dan E tidak ditemukan sebagai penyebab dari penyakit tersebut. Oleh karena

itu ada juga yang menyebutkan kasus hepatitis akut tanpa etiologi dengan sebutan hepatitis akut non-hepatitis A-E (Frediansyah *et al.*, 2022). Etiologi dari wabah hepatitis akut tanpa etiologi saat ini masih belum diketahui dan dalam penyelidikan. Semua etiologi yang dilaporkan oleh literatur dan terdaftar masih hipotesis dan perlu dipelajari lebih lanjut secara komprehensif. Pada *literature review* ini, peneliti mengidentifikasi kemungkinan penyebab kasus hepatitis akut tanpa etiologi pada anak berdasarkan 4 jurnal penelitian yang terpilih. Adapun kemungkinan penyebab kasus hepatitis akut tanpa etiologi meliputi infeksi *Human Adenovirus 41 Subtipe F* (HAdV41-F), infeksi *coronavirus-2* (SARS-CoV-2), vaksinasi COVID-19, infeksi virus lainnya, dan faktor non-infeksi.

1. Infeksi *Human Adenovirus 41 Subtipe F* (HAdV41-F)

UK Health Security Agency (UKHSA) mencurigai adanya kemungkinan hubungan kasus hepatitis akut tanpa etiologi dengan infeksi HAdV41-F, karena ini adalah virus yang paling sering terdeteksi dalam sampel yang diuji. Asam nukleat atau antibodi *adenovirus* terdeteksi dalam banyak kasus. UKHSA melaporkan bahwa *adenovirus* terdeteksi pada 91 (72%) dari semua 126 pasien, dan 18 pasien diantaranya terinfeksi HAdV41-F (Van Beek *et al.*, 2022). *Human Adenovirus 41 Subtipe F* biasanya menyebabkan infeksi gastrointestinal dengan infeksi *self-limited* pada anak-anak. Infeksi disertai dengan komplikasi peradangan hati jarang terjadi. Beberapa serotipe *adenovirus* dapat menyebabkan hepatitis pada pasien yang telah menerima LT atau transplantasi sumsum tulang atau menjalani

kemoterapi berkelanjutan untuk tumor ganas (Chen *et al.*, 2022).

UKHSA menyatakan bahwa hipotesis kerja yang paling sesuai dengan data surveilans mengasumsikan bahwa infeksi Adenovirus normal pada anak-anak dapat diperparah oleh kofaktor yang membuat infeksi ini menjadi bentuk yang berbahaya atau dapat memicu imunopatologi. Kofaktor yang dimaksud adalah adanya masalah kerentanan yang lebih tinggi sebagai akibat dari paparan Adenovirus yang lebih rendah selama pandemi penyakit *coronavirus* 2019 (COVID-19). Pembatasan yang diberlakukan di tengah pandemi COVID-19 yang sedang berlangsung mungkin telah menyebabkan paparan Adenovirus pada anak-anak di kemudian hari menjadi tertunda sehingga menghasilkan respons imun yang lebih kuat dan menyebabkan kerusakan hati yang parah (Sallam *et al.*, 2022).

Imunohistokimia Adenovirus telah menunjukkan imunoreaktivitas dalam lumen intranuksial dari sampel hati. Hal ini menunjukkan bahwa cedera imunologi yang disebabkan oleh Adenovirus mungkin terkait dengan penyakit hepatitis akut tanpa etiologi. Sebuah Adenovirus varian baru dengan kerentanan abnormal terhadap hati mungkin dianggap menyebabkan hepatitis akut tanpa etiologi secara langsung meskipun tidak ada partikel Adenovirus di jaringan hati yang ditemukan (Chen *et al.*, 2022). Oleh sebab itu, perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan melakukan studi kohort untuk membandingkan manifestasi penyakit antara anak-anak dengan infeksi HAdV41-F yang

terdeteksi dan tidak terdeteksi dalam darah.

2. Infeksi *Coronavirus-2* (SARS-CoV-2)

Per 31 Mei 2022, SARS-CoV-2 terdeteksi (hasil positif) pada 11,8% dari 204 kasus hepatitis akut tanpa etiologi yang diuji dengan PCR dan pada 67,6% dari 34 kasus hepatitis akut tanpa etiologi yang diuji dengan serologi di Eropa. Dua kasus pertama yang dilaporkan oleh Israel dirawat di rumah sakit karena hepatitis pada awal Februari 2021, dan dua lainnya dirawat dari Agustus hingga September 2021, bahkan lebih awal dari kasus di Alabama. Pada rentang waktu satu tahun, infeksi hepatitis memperlihatkan adanya peningkatan kasus dimana waktu ini bersamaan dengan pandemi penyebaran SARS-CoV-2. Jadi ada asumsi bahwa kasus hepatitis akut tanpa etiologi muncul dipicu karena seseorang juga terinfeksi SARS-CoV-2. Seperti virus RNA lainnya, SARS-CoV-2 telah berevolusi dengan cepat, menghasilkan mutan yang berbeda secara signifikan dari strain leluhur. Hal ini dikaitkan dengan peningkatan transmisibilitas dan virulensi virus, penurunan sensitivitas diagnostik, dan potensi pengaruh pada vaksinasi, seperti *Alpha*, *Beta*, *Gamma*, *Delta*, dan varian *Omicron* (Zhang *et al.*, 2022).

Negara dengan infeksi varian *Omicron* SARS-CoV-2 yang lebih besar frekuensinya akan lebih mungkin melaporkan satu atau lebih kasus hepatitis akut tanpa etiologi pada anak-anak. UKHSA melaporkan bahwa lebih dari 10% pasien dengan infeksi hepatitis akut tanpa etiologi memiliki infeksi SARS-CoV-2 saat masuk atau sebelum masuk rumah sakit. Superantigen

SARS-CoV-2 seharusnya menjadi mekanisme penyebab sindrom inflamasi multisistem pada anak-anak. Baik SARS-CoV-2 dan *adenovirus* terdeteksi pada beberapa pasien dan pada pasien dengan hepatitis akut tanpa etiologi, infeksi *adenovirus* di usus dapat menyebabkan reaksi superantigen SARS-CoV-2 dan menyebabkan hepatitis imunopatologis. COVID-19 pada anak-anak berusia 3 tahun ke bawah cenderung asimtomatik atau secara klinis sangat ringan. Koinfeksi selama periode puncak kasus hepatitis ditemukan dan sejumlah kecil kasus *adenovirus* negatif dengan COVID-19 (Nishiura *et al.*, 2022). Infeksi Omicron di antara anak-anak belum dipantau secara konsisten di seluruh negara. Oleh karena itu masih perlu dilakukan penelitian tentang keterkaitan infeksi *Omicron* dengan peningkatan risiko hepatitis parah di anak-anak. Studi semacam itu harus mengeksplorasi, tanpa batasan, kemungkinan keterlibatan manifestasi ekstrapulmoner COVID-19 sebagai faktor penting dalam menginduksi hepatitis akut parah di antara anak-anak.

3. Vaksinasi COVID-19

Kemungkinan penyebab hepatitis akut tanpa etiologi yang diakibatkan oleh efek setelah vaksinasi COVID-19 masih perlu dipertimbangkan lagi. Hipotesis ini tampak jauh dan tidak masuk akal mengingat sebagian besar kasus hepatitis akut tanpa etiologi terjadi pada anak-anak yang belum divaksinasi COVID-19. Berdasarkan laporan, anak-anak yang terinfeksi hepatitis akut tanpa etiologi sebagian besar berumur kurang dari 5 tahun dimana pada umur tersebut belum memenuhi syarat untuk dilakukan vaksinasi

COVID-19 (Sallam *et al.*, 2022). Inokulasi vaksin mRNA SARS-CoV-2 dapat menyebabkan hepatitis autoimun berbasis sel-T, namun, sebagian besar anak yang dilaporkan dengan hepatitis akut tidak divaksinasi. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh mutasi baru atau rekombinasi HAdV dengan virus lain, termasuk SARS-CoV-2, tetapi kemungkinan rekombinasi antara virus DNA dan virus RNA sangat rendah. Jadi, untuk saat ini vaksinasi COVID-19 dapat dikesampingkan sebagai pemicu potensial karena sebagian besar anak yang terkena dampak belum divaksinasi (Wang *et al.*, 2022).

4. Infeksi Virus Lainnya

Selain HAdV dan SARS-CoV-2, patogen lain juga terdeteksi antara lain *human herpes virus* (HHV) 6 dan 7, virus *Epstein-Barr*, *Cytomegalovirus*, *Respiratory Syncytial virus*, *Enterovirus*, *virus influenza A*, dll. Virus lain atau bahkan dua jenis virus, terdeteksi pada beberapa pasien hepatitis akut tanpa etiologi. Berdasarkan sekuensing metagenomik, *Adeno-associated virus 2* (AAV2) terdeteksi di jaringan hati atau sampel lain yang dikumpulkan dari pasien di beberapa laboratorium. UKHSA melaporkan bahwa ketika 19 spesimen dari 11 pasien terdeteksi, 9 sampel dari 8 pasien memiliki hasil positif untuk AAV2 (Zhang *et al.*, 2022). Beberapa virus yang terdeteksi dapat mengindikasikan kolonisasi patogen usus atau infeksi sekunder akibat gagal hati. Beberapa peneliti telah berspekulasi kemungkinan munculnya virus hepatotrofik atau non-hepatotrofik baru yang tidak diketahui, meskipun hal ini belum dilaporkan. Ada

kemungkinan lain bahwa virus yang tidak dikenal, atau lebih dari satu jenis virus, mungkin telah menginfeksi inang (tubuh manusia) dan menyebabkan penyakit ini (Chen *et al.*, 2022).

5. Faktor Non-Infeksi

Faktor non-infeksi mungkin termasuk racun tertentu, makanan, obat-obatan, atau paparan lingkungan. Namun, belum ada bukti epidemiologis yang dikonfirmasi di antara kasus-kasus yang dilaporkan di seluruh negara atau wilayah. Di Inggris dan Amerika Serikat, tidak ada paparan umum (seperti parasetamol) yang telah diidentifikasi berdasarkan studi toksikologi (Zhang *et al.*, 2022). Pada penelitiannya, Chen *et al.* (2022) menyebutkan jika asetaminofen adalah penyebab paling umum dari hepatitis yang diinduksi obat pada anak-anak. Obat non-acetaminofen, seperti antibiotik, obat antiepilepsi atau obat herbal, juga berhubungan dengan kerusakan hati. Riwayat paparan obat atau toksikan merupakan petunjuk penting untuk mendiagnosis. Tes untuk konsentrasi serum sangat membantu untuk konfirmasi identifikasi.

Di Inggris dan agen toksik potensial (misalnya, logam dalam urin, senyawa organik dalam serum) tidak mengungkapkan temuan yang signifikan setelah membandingkan kasus ($n = 11$) dan kontrol yang sehat ($n = 16$). Ini mungkin mengisyaratkan kemungkinan yang lebih rendah dari hubungan antara agen hepatotoksik dan kasus saat ini. Namun, penyelidikan toksikologi sedang berlangsung, dan mengesampingkan kemungkinan peran kausal dari agen toksik menunggu bukti lebih lanjut.

Sebuah laporan baru-baru ini oleh *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) mengangkat poin yang relevan sehubungan dengan kemungkinan bahwa kasus saat ini mungkin terkait dengan makanan. Hipotesis ini harus diuji mengingat produksi pangan dapat menjadi proses terpusat dengan distribusi dari produsen tunggal ke berbagai tujuan di seluruh dunia. Aflatoksin muncul sebagai kandidat utama untuk terlibat dalam skenario kasus ini, mengingat hubungannya dengan kerusakan hati parah akut di antara individu yang terpapar (Sallam *et al.*, 2022).

Identifikasi kasus lebih lanjut di berbagai negara sangat penting terutama di negara-negara di mana kasus pertama kali dicatat, serta di negara-negara lain di seluruh dunia. Oleh karena itu, pengawasan terhadap kasus-kasus tersebut menjadi sangat penting. Hal ini harus diikuti dengan penyelidikan kemungkinan hubungan epidemiologi. Oleh karena itu penyelidikan epidemiologi berkelanjutan diperlukan untuk membantu dalam mengidentifikasi kasus hepatitis akut tanpa etiologi dan dapat membantu menentukan etiologi yang mendasari kasus hepatitis akut tanpa etiologi.

KESIMPULAN

Hepatitis akut tanpa etiologi mengacu pada jenis peradangan hati akut yang terjadi tanpa adanya virus hepatitis A-E. Etiopatogenesisnya masih belum ditentukan, akan tetapi berdasarkan pengkajian dari laporan terdapat beberapa kemungkinan penyebab kasus hepatitis akut tanpa etiologi meliputi infeksi *Human Adenovirus*

41 *Subtipe F (HAdV41-F), infeksi coronavirus-2 (SARS-CoV-2), vaksinasi COVID-19, infeksi virus lainnya, dan faktor non-infeksi.*

SARAN

Etiologi hepatitis akut tanpa etiologi pada anak belum diketahui dengan pasti, jadi sebaiknya orang tua dan anak sebaiknya melakukan upaya pencegahan dengan menerapkan gaya hidup sehat, menjaga kebersihan tubuh terutama pada bagian tangan dan pernapasan, seperti rajin mencuci tangan dan menggunakan masker. Tenaga medis seperti dokter sebaiknya waspada terhadap anak-anak yang menunjukkan gejala dan tanda hepatitis yang mungkin memerlukan tes serum transaminase dan didorong untuk mendiagnosis, menyelidiki, dan melaporkan kasus potensial. Pemerintah sebaiknya melakukan persiapan untuk mengembangkan langkah-langkah pencegahan dan pengendalian pada kasus hepatitis akut tanpa etiologi yang menyerang anak-anak. Peneliti selanjutnya sebaiknya dapat melakukan penelitian dengan menghubungkan faktor penyebab kasus hepatitis akut tanpa etiologi dengan kejadian hepatitis akut tanpa etiologi pada anak untuk mengetahui besarnya korelasi dan faktor yang paling berpengaruh terhadap kejadian hepatitis akut tanpa etiologi pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

Chen, Y. H., Lou, J. G., Yang, Z. H., Chen, Q. J., Hua, C. Z., Ye, S., Zhang, C. M., Chen, J., Huang, Z. W., Yu, J. D., Gao, Z. G., & Shu, Q. (2022). Diagnosis, Treatment, and Prevention of Severe Acute Hepatitis of Unknown Etiology in Children. *World Journal of Pediatrics*, June 2022, 1–7.

De Kleine, R. H., Lexmond, W. S., Buescher, G., Sturm, E., Kelly, D., Lohse, A. W., Lenz, D., & Hørby Jørgensen, M. (2022). Severe acute hepatitis and acute liver failure of unknown origin in children: a questionnaire-based study within 34 paediatric liver centres in 22 European countries and Israel, April 2022. *Euro Surveillance: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 27(19), 1–7.

Desai, A. D., Lavelle, M., Boursiquot, B. C., & Wan, E. Y. (2022). Long-term complications of COVID-19. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 322(1), C1–C11.

Frediansyah, A., Sallam, M., Yufika, A., Sharun, K., Iqhrammullah, M., Chandran, D., Mamada, S. S., Sallam, D. E., Khader, Y., Lemu, Y. K., Yusuf, F., Kretchy, J.-P., Abdeen, Z., Torres-Roma, J. S., Acharya, Y., Bondarenko, A., Ikram, A., Jamil, K. F., Kotfis, K., ... Sandro Vento, F. N. (2022). Acute severe hepatitis of unknown etiology in children: A mini-review. *Narra Journal*, 2(2), 1–9.

Surat Edaran Nomor: HK.02.02/C/2515/2022 tentang Kewaspadaan terhadap Penemuan Kasus Hepatitis Akut yang Tidak Diketahui Etiologinya (Acute Hepatitis of Unknown Aetiology), 1 (2022).

Mehandru, S., & Merad, M. (2022). Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nature Immunology*, 23(2), 194–202.

Mohapatra, R. K., Kandi, V., Tuli, H. S., Verma, S., Chakraborty, S., Rabaan, A. A., Chakraborty, C., & Dhama, K. (2022). Emerging cases of acute hepatitis of unknown origin in children amid

- the ongoing COVID-19 pandemic: Needs attention. *International Journal of Surgery*, 102(May), 106682.
- Mücke, M. M., & Zeuzem, S. (2022). The recent outbreak of acute severe hepatitis in children of unknown origin – what is known so far. *Journal of Hepatology*, 77(1), 237–242.
- Nishiura, H., Jung, S. mok, & Hayashi, K. (2022). High population burden of Omicron variant (B.1.1.529) is associated with the emergence of severe hepatitis of unknown etiology in children. *International Journal of Infectious Diseases*, 122, 30–32.
- Sallam, M., Mahafzah, A., & Şahin, G. Ö. (2022). Hepatitis of Unknown Origin and Etiology (Acute Non HepA-E Hepatitis) among Children in 2021/2022: Review of the Current Findings. *Healthcare*, 10(6), 973.
- Ulhaq, Z. S., & Soraya, G. V. (2022). An urgent call to identify the probable cause of severe acute hepatitis outbreak in children. *Medicine in Microecology*, 100056.
- Uribe, M., Panduro, A., Dupont, G., & Fierro, N. A. (2022). Annals of Hepatology Clues to decipher the origin of severe acute hepatitis in children: a new enigma during the COVID-19 pandemic. *Annals of Hepatology*, 27(4), 100731.
- Van Beek, J., Fraaij, P. LA, Giaquinto, C., Shingadia, D., Horby, P., Indolfi, G., & Koopmans, M. (2022). Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years. *Euro Surveillance : Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles= European Communicable Disease Bulletin*, 27(19), 17–20.
- Wang, H., Yang, S., Liu, J., Fu, Z., Liu, Y., Zhou, L., Guo, H., Lan, K., & Chen, Y. (2022). Human adenoviruses: a suspect behind the outbreak of acute hepatitis in children amid the COVID-19 pandemic. *Cell Insight*, 100043.
- Zhang, L.-Y., Huang, L.-S., Yue, Y.-H., Fawaz, R., Lim, J. K., & Fan, J.-G. (2022a). Acute Hepatitis of Unknown Origin in Children: Early Observations from the 2022 Outbreak. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 10(3), 522–530.