

## Hepatitis C pada Anak

Yusri Dianne Jurnalis, Yorva Sayoeti, Adria Russelly

### Abstrak

Infeksi virus hepatitis C saat ini masih merupakan persoalan yang serius. Penularan infeksi HCV pada anak yang utama adalah melalui transfusi darah atau produk darah yang saat ini bertanggung jawab menyebabkan kasus hepatitis C kronis. Selain itu infeksi HCV pada anak dapat disebabkan oleh transmisi perinatal (vertikal). Infeksi HCV akut dapat berakhir dengan sirosis dan karsinoma hepatoselular setelah dekade ketiga (sekitar 20%), karena progresivitas infeksi HCV lebih lambat dari infeksi hepatitis B virus. Pada umumnya infeksi HCV bersifat asimtomatik termasuk pada anak. Karena tidak ada gejala yang jelas pada infeksi HCV tersebut maka diagnosis infeksi HCV hanya dapat ditegakkan dengan pemeriksaan awal laboratorium dan uji serologi, dan bila perlu dengan uji molekuler pada pasien dengan risiko tinggi. Kebijakan kuratif khusus terhadap HCV adalah terapi antivirus berupa interferon dan ribavirin yang diberikan bila diagnosis HCV sudah ditegakkan

**Kata kunci:** Hepatitis C, diagnosis and management problem, children

### Abstract

*Hepatitis C virus infection is still a serious problem. Transmission of HCV infection in children is a major blood transfusion or blood products that are currently responsible for causing chronic hepatitis C cases. Additionally HCV infection in children can be caused by perinatal transmission (vertical). Acute HCV infection may end up with cirrhosis and hepatocellular carcinoma after the third decade (around 20%), due to a slower progression of HCV infection of hepatitis B virus infection. In most cases of HCV infection are asymptomatic, including in children. Since there are no obvious symptoms in the diagnosis of HCV infection HCV infection can only be confirmed by laboratory examinations and serologic testing early, and if necessary with molecular testing in patients at high risk. Curative policy is specific to HCV antiviral therapy such as interferon and ribavirin are given when the diagnosis of HCV has been established*

**Keywords:** Hepatitis C, diagnosis and management problem, children

**Affiliasi penulis :** Yusri Diane Jurnalis,

**Korespondensi :** Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, email : yusridiane@yahoo.com, Telp/ Hp : 081363931569

### PENDAHULUAN

Infeksi virus hepatitis merupakan infeksi sistemik dimana hati merupakan organ target utama dengan kerusakan berupa inflamasi dan atau nekrosis hepatosit serta infiltrasi panlobular oleh sel mononuklear. Istilah hepatitis non A non B telah dikenal sejak 1974 tetapi penyebabnya baru dapat diidentifikasi pada tahun 1989. Virus yang kemudian dikenal sebagai virus hepatitis C (HCV), saat ini masih merupakan persoalan yang serius. Faktor risiko dan insiden infeksi HCV pada anak juga masih belum jelas. Transfusi darah berulang merupakan faktor risiko tinggi HCV. Infeksi HCV akut dapat berakhir dengan sirosis dan karsinoma hepatoselular setelah dekade ketiga (sekitar 20%), karena progresivitas infeksi HCV lebih lambat dari infeksi hepatitis B virus.<sup>1-3</sup>

Pada umumnya infeksi HCV bersifat asimtomatik termasuk pada anak. Karena tidak ada gejala yang jelas pada infeksi HCV tersebut maka diagnosis infeksi HCV hanya dapat ditegakkan dengan pemeriksaan awal laboratorium dan uji serologi, dan bila perlu dengan uji molekuler pada pasien dengan risiko tinggi. Keberhasilan terapi antivirus terhadap infeksi HCV dibandingkan dengan terapi anti virus terhadap hepatitis virus B, lebih rendah dengan angka relaps yang lebih tinggi.<sup>2</sup>

Tidak seperti virus hepatitis A dan hepatitis B dimana immunoglobulin berperan penting dalam profilaksis primer, pada HCV belum ditemukan jenis immunoglobulin yang efektif untuk pencegahan

setelah paparan. Pembuatan vaksin juga terhambat karena tingginya derajat diversitas genetik.<sup>1</sup> Meskipun infeksi virus hepatitis C jarang terjadi pada populasi anak, kita tetap perlu mengetahui lebih rinci mengenai etiologi, klinis, pengobatan serta prognosis dari penyakit.

### Epidemiologi

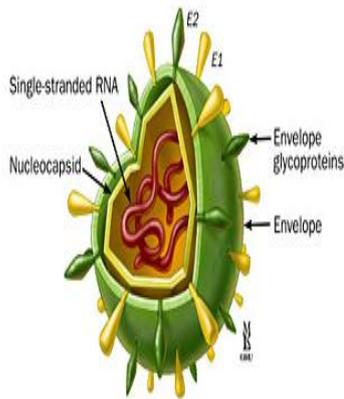
Survei epidemiologi memperkirakan terdapatnya 170 juta pengidap HCV kronis di seluruh dunia.<sup>2</sup> Infeksi virus hepatitis C relatif jarang terjadi pada anak di dunia Barat, bahkan di daerah di mana prevalensi HCV pada orang dewasa tinggi. Di Italia, pada awal 1990, sekitar 3,5% dari populasi orang dewasa yang diperkirakan terinfeksi, diperkirakan mengenai populasi anak 0,3%.<sup>4</sup> Di Amerika Serikat insiden keseluruhan hepatitis C dilaporkan sebanyak 849 kasus (0,3 kasus per 100.000 penduduk).<sup>5</sup> Prevalensi HCV pada anak 0,2% dengan umur kurang dari 12 tahun dan 0,4% dengan umur 12 sampai 19 tahun.<sup>6</sup> Di Pakistan hampir 60-70% pasien dengan penyakit hati kronik cenderung memiliki anti HCV positif.<sup>7</sup> Di Qatar dari penelitian tahun 2000-2005 didapatkan 29,4% insiden HCV dari seluruh kelainan hati.<sup>8</sup> Penelitian pada umumnya populasi anak, tanpa faktor risiko yang teridentifikasi, dilaporkan prevalensi terendah 0% di Jepang, Taiwan dan Mesir, 0,4% di Italia, dan 0,9% di Arab Saudi.<sup>2</sup> Penularan infeksi HCV pada anak yang utama adalah melalui transfusi darah atau produk darah yang saat ini bertanggung jawab menyebabkan kasus hepatitis C kronis. Selain itu infeksi HCV pada anak dapat disebabkan oleh transmisi perinatal (vertikal). Prevalensi HCV pada anak beragam baik faktor risiko begitu juga lokasi geografis. Di Indonesia prevalensi HCV sangat bervariasi. Sekitar 0,5% sampai 3,37% diantaranya

Jakarta sebesar 2,5%, Surabaya 2,3%, Medan 1,5%, Bandung 2,7%, Yogyakarta 1%, Bali 1,3%, Manado 3,0%, Makasar 1%, dan Banjarmasin 1%. Angka tersebut akan sangat berbeda apabila kelompok yang diteliti merupakan kelompok yang lebih khusus.<sup>1</sup>

Epidemiologi HCV masih belum jelas karena lebih dari separuh jumlah pengidap kronis tidak diketahui dengan jelas darimana sumber infeksi. Walaupun dapat mengenai semua umur, tetapi infeksi pada anak relatif sangat jarang terjadi. Distribusi yang berkaitan dengan umur ini berhubungan dengan cara penularannya. Penularan melalui transfusi darah, penggunaan obat-obatan intravena, hemodialisis, tertusuk jarum suntik, serta dapat melalui transmisi vertikal.<sup>1,9,10</sup>

**Etiologi**

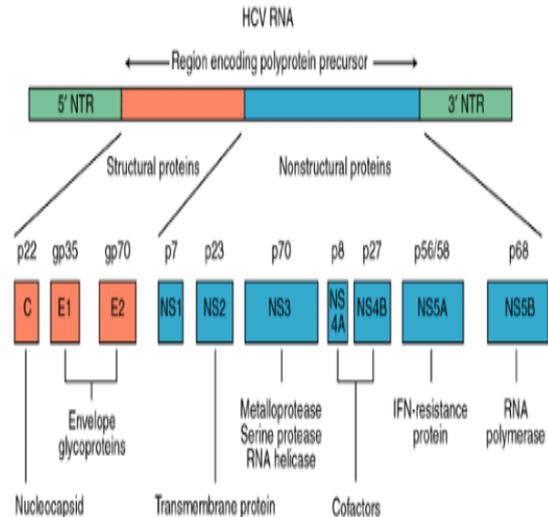
Infeksi hepatitis C disebabkan oleh virus hepatitis C (HCV) yang merupakan RNA beruntai tunggal dari genus Hepacivirus dalam family Flaviviridae (gambar 1).<sup>11</sup> HCV memiliki diameter 30-60nm dan panjang genom 10kb yang terdiri dari 3011 asam amino dengan 9033 nukleotida.<sup>2,12</sup>



**Gambar 1.** Morfologi virus hepatitis C E1, E2, envelope glycoproteins.<sup>11</sup>

Sruktur genom HCV terdiri dari satu *open reading frame* (ORF) yang memberi kode pada polipeptida yang termasuk komponen struktural terdiri dari nukleokapsid (inti/core), *envelope* (E1 dan E2), serta bagian non struktural (NS) yang dibagi menjadi NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, dan NS5b. Pada kedua ujung terdapat daerah non coding (NC) yang pendek yaitu daerah 5' dan 3' terminal yang sangat stabil dan berperan dalam replikasi serta translasi RNA. Nukleokapsid digunakan untuk deteksi antibodi dalam serum pasien. Karakteristik HCV yang paling penting adalah adanya variasi sekuens nukleotida, Genetik HCV yang heterogen secara garis besar dibagi menjadi genotip dan quasispesies. Telah diidentifikasi 6 genotip HCV dengan beberapa subtype yang diberi kode dengan huruf. Genotip yang paling sering ditemukan adalah genotip 1a, 1b, 2a, dan 2b. genotip 1,2, dan 3 dengan subtipenya masing-masing merupakan genotip yang tersebar diseluruh dunia, genotip 4 dan 5 di Afrika, dan genotip 6 terutama di Asia. Genotip 3a lebih banyak terjadi pada pemakaian obat terlarang intravena. Quasispesies menunjukkan heterogenitas populasi HCV pada seseorang yang terinfeksi HCV, yang terjadi akibat sifat HCV yang mudah mengadakan mutasi. Hal ini merupakan

mekanisme HCV untuk meloloskan diri dari sistem imun atau limfosit T sitolitik seseorang, sehingga infeksi HCV bersifat persisten dan berkembang menjadi hepatitis kronik.(gambar 2)



**Gambar 2.** Genom virus hepatitis C.<sup>13</sup>

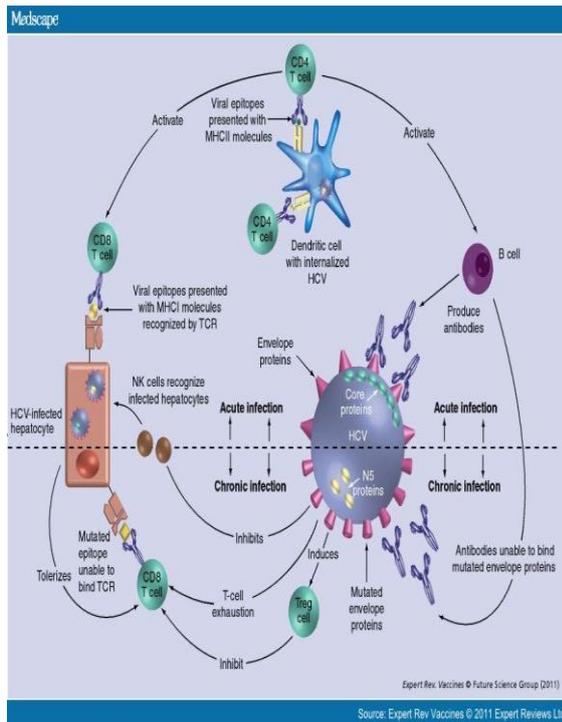
**Cara penularan**

HCV dapat ditularkan melalui beberapa cara seperti parenteral, kontak familial, transmisi seksual, dan transmisi vertikal. Penularan utama HCV ialah melalui jalur parenteral. Penyebab 80% pasien dengan hepatitis kronik paska transfusi adalah hepatitis C. Penularan juga dapat melalui pasien yang mengalami hemodialisis atau transplantasi organ. Pada anak penularan secara vertikal dapat terjadi dari ibu kepada anak yang dikandungnya walaupun jarang dan sampai saat ini masih belum jelas mekanismenya. Risiko transmisi vertikal tersebut berhubungan dengan tingginya titer RNA HCV pada ibu, genotip HCV, dan adanya HIV. Penularan melalui ASI sangat jarang terjadi.<sup>12,14</sup>

Transmisi intrafamilial adalah penularan yang terjadi pada keluarga yang salah satu anggota keluarganya menderita hepatitis C. Prevalensi anti-HCV pada keluarga yang salah satu anggotanya menderita hepatitis C adalah 8,1-14,9%. Prevalensi anti-HCV positif makin meningkat pada keluarga yang salah satu anggota keluarga menderita hepatitis C kronis.<sup>12,15,16</sup>

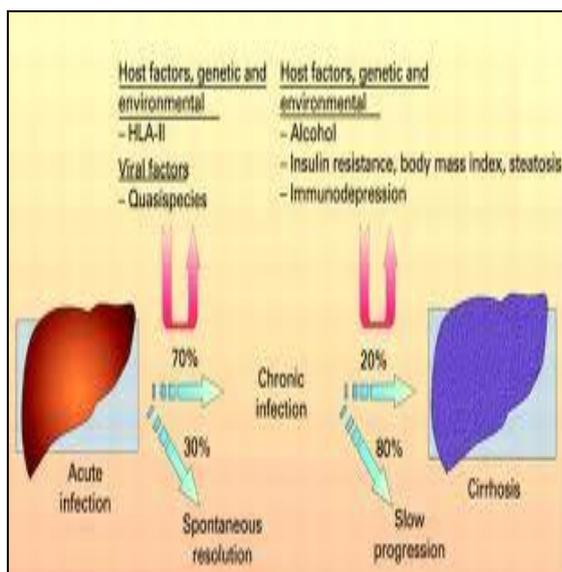
**Patogenesis**

Meskipun mekanisme yang tepat di balik pemberantasan virus sukses masih belum sepenuhnya dijelaskan, tampak bahwa beberapa komponen dari sistem kekebalan tubuh, baik bawaan dan adaptif, memainkan peran penting dalam proses ini (Gambar 3).<sup>17</sup> Infeksi kronis dari HCV tergantung dari infeksi non sitopatik terhadap sel hati dan respon imunologis dari pejamu. Limfosit T dan sitokin yang berperan sebagai imunomodulator diperkirakan merupakan respon pejamu yang penting terhadap HCV. Sitokin berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh dengan cara membatasi replikasi virus. Hepatitis C lebih resisten terhadap efek hambatan sitokin tersebut sehingga peran sitokin lainnya lebih nyata menyebabkan kerusakan hati.<sup>18,19</sup>



**Gambar 3.** Interaksi virus dengan imun pejamu selama infeksi HCV akut dan kronik.<sup>18</sup>

Beberapa studi, terutama di Kaukasia, telah menemukan asosiasi antigen leukosit manusia (HLA) kelas II alel DQB1 0301 dan DRB111 serta quasiespesies yang tinggi terhadap infeksi berhubungan dengan kronisitas. Faktor utama diketahui terkait dengan pengembangan fibrosis adalah jenis kelamin laki-laki, usia yang lebih tua, dan konsumsi alkohol yang berlebihan. Menariknya, faktor virus seperti viral load dan genotipe tampaknya tidak mempengaruhi perkembangan tingkat signifikan. Pengembangan fibrosis yang lebih cepat juga terjadi pada pasien dengan imunokompromais. Resistensi insulin juga dapat menyebabkan lebih cepat pengembangan fibrosis (gambar 4).<sup>20</sup>



**Gambar 4.** Natural history dari infeksi virus Hepatitis C.<sup>20</sup>

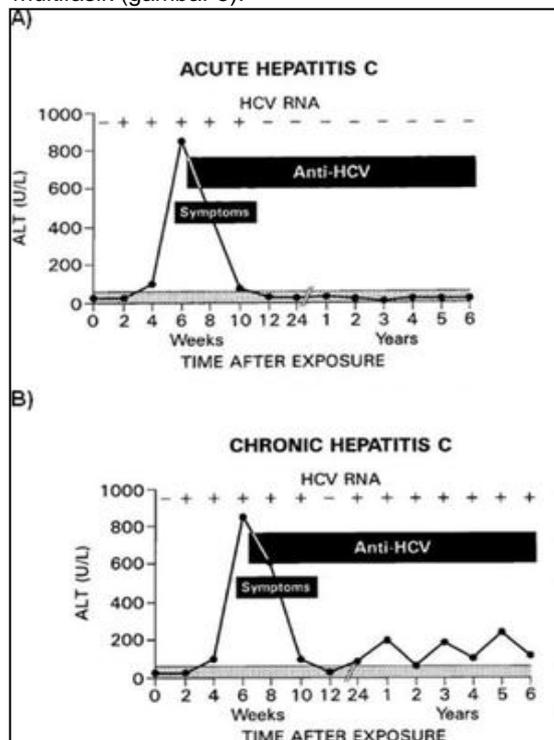
**Manifestasi Klinis**

**1. Hepatitis C akut**

Masa inkubasi sekitar 7 minggu yaitu antara 2-30 minggu. Anak atau dewasa yang terkena infeksi biasanya tidak menunjukkan gejala dan apabila ada gejalanya tidak spesifik yaitu rasa lelah, lemah, anoreksia, dan penurunan berat badan, sehingga dikatakan diagnosis akut ini sangat jarang. Perubahan histologi pada biopsi hati relatif ringan. Tetapi karena infeksi HCV yang diperoleh pada masa anak selama bertahun-tahun bertanggung jawab atas morbiditas dan mortalitas di kemudian hari. Pada anak umur dan jenis kelamin tidak ditemukan bukti mempengaruhi progresivitas infeksi.<sup>1,21</sup> Ribonucleic Acid (RNA) HCV ditemukan pada serum dalam 1-2 minggu setelah terpapar dengan virus. Terdapat peningkatan alanin transferase (ALT) pada serum setelah beberapa minggu terpapar HCV sebelum gejala klinis muncul. Pada pasien hepatitis C akut yang sembuh, RNA HCV tidak ditemukan lagi dalam beberapa minggu dan nilai ALT akan kembali normal (gambar 5).<sup>1,22</sup>

**2. Hepatitis C kronik**

Sekitar 85% pasien hepatitis C akut akan berkembang menjadi kronis. Sebagian besar penderita tidak sadar terhadap penyakitnya selain gejala yang minimal dan tidak spesifik seperti lelah, mual, mialgia, rasa tidak enak pada perut kanan atas, gatal, dan penurunan berat badan. Beberapa penderita menunjukkan gejala ekstrahepatik yang dapat mengenai organ lain seolah-olah tidak berhubungan dengan penyakit hati. Pada kebanyakan kasus hepatitis C gejala klinis akan hilang tetapi RNA HCV tetap positif dan nilai ALT tetap tinggi atau berfluktuasi. Peningkatan nilai ALT pada hepatitis C dapat terjadi monofasik atau multifasik (gambar 5).<sup>1,22,23</sup>



**Gambar 5.** Hasil serologi pada hepatitis c akut dan kronik.<sup>22</sup>

### 3. Sirosis hati

Perkembangan dari hepatitis C kronis menjadi sirosis berlangsung dalam 2 atau 3 dekade. Prevalensi terjadinya bervariasi antara 20-30% bahkan ada yang dilaporkan mencapai 76%. Gejala klinis sangat minimal sampai timbulnya komplikasi akibat sirosis.<sup>1</sup>

### 4. Karsinoma hepatoselular

Perkiraan insidens karsinoma hepatoselular sekitar 0,25-1,2 juta kasus baru setiap tahun, sebagian besar berasal dari penderita dengan sirosis. Risiko terjadinya karsinoma hepatoselular pada penderita sirosis karena hepatitis C kronik diperkirakan sekitar 1-4%. Perkembangan sejak terjadinya infeksi HCV sampai timbulnya karsinoma hepatoselular berkisar antara 10-50 tahun.<sup>1</sup>

## Diagnosis<sup>1,2</sup>

### 1. Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan serologi digunakan untuk menemukan antibodi terhadap antigen HCV dengan menggunakan cara ELISA (enzyme linked immunosorbant assay) dan RIBA (recombinant immunoblot assay). Prinsip uji tersebut adalah menemukan antibodi HCV yang terdiri dari:

- ELISA-1: ELISA generasi I untuk menemukan antibodi dari komponen protein non struktural NS4 (c100). Serokonversi terjadi setelah 16 minggu terinfeksi HCV.
- ELISA-2: ELISA generasi II untuk menemukan antibodi dari komponen protein non struktural NS3 (c33), NS4 (c100), dan protein inti (c22). Serokonversi terjadi setelah 10 minggu terinfeksi HCV.
- ELISA-3: ELISA generasi III untuk menemukan 2 protein non struktural NS3 (c33 dan NS5) dan protein inti (c22). Serokonversi terjadi antara 2-3 minggu setelah terinfeksi virus.

### 2. Pemeriksaan molekuler

Amplifikasi deretan asam nukleotida HCV dengan cara PCR merupakan cara untuk mendeteksi adanya virus. PCR dapat mendeteksi adanya RNA HCV pada 1-3 minggu setelah inokulasi virus, merupakan baku emas untuk diagnosis HCV. Hilangnya RNA HCV dari serum berhubungan dengan sembuhnya penyakit, sedangkan adanya viremia yang persisten menunjukkan perjalanan penyakit yang kronik.

## Terapi<sup>1,24,25</sup>

Tujuan pengobatan adalah mengeliminasi virus dan mencegah progresivitas penyakit menjadi sirosis maupun karsinoma hepatoselular. Saat ini rekomendasi dari FDA adalah pengobatan dengan kombinasi interferon dan ribavirin.

Indikasi pengobatan hepatitis C kronis:

- Peningkatan AST/LST
- Ditemukan HCV- RNA
- Fibrosi portal atau inflamasi pada biopsi hati

Kontraindikasi pada Interferon:

- Depresi berat
- Dekompensasi hati
- Pengguna alkohol
- Pengguna obat-obatan
- Penyakit autoimun
- Penyakit penyerta berat
- Diabetes berat
- Hipertensi berat

Kontraindikasi pada Ribavirin:

- Anemia (Hb<11g/dl)
- Tidak tahan anemia
- Penyakit jantung koroner
- Kehamilan
- Tidak tahan kontrasepsi
- Penyakit vaskuler perifer
- Gagal ginjal

Sampai saat ini belum ada laporan yang memadai untuk pengobatan infeksi HCV akut pada anak. Sedangkan pada infeksi kronis ada beberapa laporan tetapi tidak berskala besar, bukan penelitian multisentris, dan bukan uji klinis. Dari laporan tersebut didapatkan *sustained virologic response* berkisar 33%-45%. Hasil ini ternyata lebih besar daripada respon orang dewasa. Kemungkinan penyebabnya adalah penyakit masih pada stadium awal, tidak ada faktor yang memperberat penyakit, dan dosis interferon relatif lebih tinggi. Atau mungkin karena penelitiannya dalam ruang lingkup yang sempit dan bukan uji klinis sehingga terjadi artefak statistik.

Dosis interferon adalah 3 MU/m<sup>2</sup> tiga kali dalam seminggu. Dosis ribavirin adalah 8,12, atau 15 mg/kg BB perhari. Pada penderita hepatitis C kronis yang mengalami koinfeksi dengan HIV, konsentrasi virus lebih tinggi dan gambaran histologis cenderung lebih progresif, maka pemberian pegylated interferon bersama ribavirin diharapkan dapat memberikan hasil yang lebih baik.

## Pencegahan<sup>1</sup>

Tidak seperti HAV atau HBV, dimana immunoglobulin memainkan peranan penting dalam profilaksis primer, pada HCV belum ditemukan jenis immunoglobulin yang efektif untuk pencegahan paska paparan. Pembuatan vaksin juga terhambat karena tingginya derajat diversitas genetik.

Pencegahan lebih dititikberatkan terhadap:

- Uji saring yang efektif terhadap donor darah, jaringan, maupun organ
- Uji saring terhadap individu yang berada pada daerah dengan prevalensi HCV yang tinggi untuk mencegah penyebaran lebih lanjut
- Pendidikan kesehatan pada pekerja yang erat kerjanya dengan darah dan cairan tubuh

Individu yang seharusnya menjalani tes uji saring HCV adalah:

- Pengguna obat terlarang dengan suntikan
- Penerima darah dengan produknya
- Penderita dialisis kronis
- Individu dengan ALT yang terus-menerus meningkat
- Petugas kesehatan yang pernah kontak dengan darah yang terinfeksi HCV
- Bayi yang lahir dengan ibu penderita HCV

## DAFTAR PUSTAKA

- Arief S. Hepatitis virus. Dalam: Juffrie M, Soenarto SSY, Oswari H, Arief S, Rosalina I, Mulyani NS, editor. Buku ajar gastroenterologi hepatologi. Edisi pertama. Jakarta: Balai Penerbit IDAI; 2010. h. 306-17.
- Zulkarnain Z. Tinjauan multiaspek hepatitis virus c pada anak. Dalam: Zulkarnain Z, Bisanto J, Pujiarto PS, Oswari H, editor. Naskah lengkap pendidikan dokter berkelanjutan ilmu kesehatan anak XLIII tinjauan komprehensif hepatitis virus

- pada anak; Jakarta, Indonesia; 31 Mei 2000. Jakarta: Balai Penerbit FKUI ; 2000. h. 57-72.
3. Bisanto J. Hepatitis virus. Dalam: Hadinegoro SR, Prawitasari T, Endyarni B, Kadim M, Sjakti HA, editor. Naskah lengkap pendidikan dokter berkelanjutan ilmu kesehatan anak LIII diagnosis dan tatalaksana penyakit anak dengan gejala kuning; Jakarta: Balai Penerbit FKUI ; 2007. h. 55-74.
  4. Bortolotti F, Iorio R, Resti M, Verucchi G, Giacchino R, Vegnente A, Vajro P, dkk. An Epidemiological Survey of Hepatitis C Virus Infection in Italian Children in the Decade 1990–1999. *JPGN* 2001;32:562–66.
  5. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for acute viral hepatitis-united states, 2007. *MMWR* 2009;58:h.1-30.
  6. Jonas MM. Children with hepatitis c. *Hepatology* 2002;36:S173-S178.
  7. Jafri W, Jafri N, Yakoob J, Islam M, Tirmizi SFA, Jafar T, Akhtar S, dkk. Hepatitis B and C: prevalence and risk factors associated with seropositivity among children in Karachi, Pakistan. *BMC Infectious Diseases* 2006, **6**:101.
  8. Rikabi A, Bener A, Marri AA, Al-Thani S. Hepatitis B and C viral infections in chronic liver disease: a population based study in Qatar. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*, Vol. 15, no 4, 2009.
  9. Mann KJ, Proujansky R. Hepatitis, Pancreatitis, and Cholecystitis. Dalam: Bergelson JM, Shah SS, Zaoutis TE, ed. *Pediatric infectious diseases. edisi pertama*. Philadelphia: mosby elsevier; 2008. h.169-75.
  10. Alberti A, Benvegnu L. Hepatitis c. Dalam: Rodes J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M. eds. *Textbook of hepatology from basic science to clinical practice*. Edisi ketiga. Oxford. Blackwell publishing; 2007. h.881-90.
  11. Viral hepatitis c. Johns Hopkins medicine gastroenterology hepatology. Diunduh dari [http://www.hopkins-gi.org/JHH\\_Home.aspx](http://www.hopkins-gi.org/JHH_Home.aspx)
  12. Davison S, Boxall EH. Infective Disorders of the liver. Dalam: Kelly D. *Diseases of the liver and biliary system in children*. Edisi ketiga. United kingdom. Blackwell Publishing; 2008. h.129-68.
  13. Hepatitis C virus (HCV): model structure and genome organization. *Expert reviews in molecular medicine*. Vol. 5; 2003. Diunduh dari <http://www.expertreviews.org/>
  14. Ohto H, Terezawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, dkk. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330:744-50.
  15. Ho MS, Yang CS, Chen PJ, Mao YC. Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus. *J Clin Microbiomol* 1994; 32: 2824-32
  16. Hajiani E, Masjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M, Rajabi T. Hepatitis c virus transmission and its risk factors within families of patients infected with hepatitis c virus in southern Iran: Khuzestan. *World J Gastroenterol* 2006; 12(43): 7025-28.
  17. Cacciarelli TV, Martines OM, Gish RG, Villnueva JC, Kranis SM. Immunoregulatory Cytokines in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Pre- and Posttreatment With Interferon Alfa. *Hepatology* 1996;24:6-9.
  18. Halliday J, Klenerman P, Barnes E. **Vaccination for Hepatitis C Virus**. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(5):659-72.
  19. Freeman AJ, Marinos G, French RA, Lloyd AR. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Immunology and Cell Biology* (2001) **79**, 515–36.
  20. Asselah T, Bie`che I, Sabbagh A, Bedossa P, Moreau R, Valla D, Vidaud M, Marcellin P. Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut* 2009;58:846–58.
  21. Harris HE, Vergani GM, Kelly D, Davison S, Gibb DM, Ramsay ME. A National Sample of Individuals Who Acquired Hepatitis C Virus Infections in Childhood or Adolescence: Risk Factors for Advanced Disease. *JPGN* 45:335–341, 2007.
  22. J. Neighbors: The Diagnosis and Management of Hepatitis C: The Role of the Physician Assistant. *The Internet Journal of Academic Physician Assistants*. 2007 Volume 5, Number 2.
  23. Mohan N, Peralta RPG, Fujisawa T, Chang MH, Heller S, Jara P, Kelly D, dkk. Chronic hepatitis C virus infection in children. *JPGN* 2010;50: 123-31
  24. Hepatitis C treatment options for children with hepatitis C updated 2007. Diunduh dari <http://www.pkids.org>.
  25. Davison SM, Kelly DA. Management strategies for hepatitis C virus infection in children. *Podiatr Drugs* 2008;10(6): 357-66.