

Pendekatan Klinis pada Hepatitis C Kronik

Sherina Aditya^{1*}, Darmadi²

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh, Indonesia

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Cut Mutia, Aceh Utara, Indonesia

*Penulis Korespondensi: sherina.190610025@mhs.unimal.ac.id

Abstract. Viral hepatitis is a systemic disease that primarily affects the liver and is characterized by a necroinflammatory process that plays a significant role in clinical and laboratory manifestations. Chronic hepatitis is defined as liver inflammation lasting more than six months, with persistent elevations in aminotransferases and characteristic histological features, and carries a risk of progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Chronic hepatitis C virus infection occurs due to an ineffective host immune response to the virus, allowing the infection to persist. The innate immune system, particularly type I interferon, plays a key role in the initial defense mechanisms against viral replication. Various antiviral therapies, such as interferon, nucleoside analogs, and nucleotide analogs, are currently available, which have been shown to reduce viral load and inhibit disease progression. Appropriate therapy is expected to prevent long-term complications in patients with chronic hepatitis.

Keywords: Antiviral Therapy; Chronic Hepatitis; Hepatitis C; Management; Type I Interferon;

Abstrak. Hepatitis virus merupakan penyakit sistemik yang terutama menyerang hati dan ditandai oleh proses nekroinflamasi yang berperan penting dalam manifestasi klinis dan laboratoris. Hepatitis kronik didefinisikan sebagai peradangan hati yang berlangsung lebih dari enam bulan dengan peningkatan aminotransferase yang menetap dan gambaran histologis khas, serta berisiko berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Infeksi kronik virus hepatitis C terjadi akibat respons imun inang yang tidak efektif terhadap virus, sehingga memungkinkan persistensi infeksi. Sistem imun bawaan, khususnya interferon tipe I, berperan penting dalam mekanisme pertahanan awal terhadap replikasi virus. Saat ini tersedia berbagai terapi antivirus seperti interferon, analog nukleosida, dan analog nukleotida yang terbukti mampu menurunkan viral load serta menghambat progresivitas penyakit. Terapi yang tepat diharapkan dapat mencegah komplikasi jangka panjang pada penderita hepatitis kronik.

Kata kunci: Hepatitis C; Hepatitis Kronik; Interferon Tipe I; Penatalaksanaan; Terapi Antivirus.

1. LATAR BELAKANG

Hepatitis virus adalah penyakit sistemik yang terutama menyerang hati dan nekroinflamasi pada dasarnya bertanggung jawab atas sebagian besar gambaran klinis dan laboratoriumnya. Pada hepatitis virus, tergantung pada etiologinya, terdapat berbagai kejadian manifestasi hepatic dan ekstrahepatik yang signifikan secara klinis, komplikasi dan komplikasi. perkembangan menjadi kronik.(Subekti & Pramono, 2019).

Hepatitis kronis didefinisikan sebagai reaksi peradangan kronis pada hati yang berlangsung lebih dari enam bulan, seperti yang ditunjukkan oleh kadar aminotransaminase serum yang terus-menerus abnormal dan temuan histologis yang khas. Tujuan utama terapi hepatitis kronis adalah untuk menyembuhkan peradangan dan nekrosis hati, sehingga menghentikan pengobatan hepatitis kronis. perkembangan menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler.(Tierney et al., 2002).

Mungkin informasi paling penting yang bisa diperoleh dalam sejarah cedera ginjal tumpul Selama tahun 2021, 43 negara bagian melaporkan total 107,300 kasus hepatitis C kronis yang baru teridentifikasi pada tahun 2021, setara dengan 39,8 kasus hepatitis C kronis per

100,000 orang. Kematian terkait hepatitis C selama tahun 2021 menurun 8% (3,18 kematian per 100.000 orang), dibandingkan tahun 2020 (3,45 kematian per 100.000 orang). Angka kematian akibat hepatitis C berdasarkan usia pada tahun 2021 menurun 23% dari tahun 2017 (4,13 kematian per 100.000 orang). Tingkat kematian lebih tinggi di antara orang-orang AI/AN non-Hispanik dan orang kulit hitam non-Hispanik (masing-masing 3,4 kali dan 1,7 kali) dibandingkan orang kulit putih non-Hispanik.(CDC, 2021).

Infeksi kronis dengan virus hepatitis C (HCV) yang menetap merupakan refleksi yang pada awalnya tidak efektif dalam menanggapi hepatosit yang mengekspresikan antigen virus, mengakibatkan keseimbangan yang tidak stabil antara toleransi dan imunitas terhadap hepatosit yang terinfeksi, dengan faktor penentu dari banyak inang dan virus. menghindari pertahanan inang dan virus hepatotropik telah mengembangkan strategi yang rumit untuk mencapai hal ini. Sistem imun bawaan adalah garis pertahanan pertama melawan patogen dan sistem pertahanan antivirus bawaan yang paling penting adalah interferon tipe I. Interferon ini dengan cepat diproduksi oleh sel yang terinfeksi virus dan setelah dilepaskan, mereka akan berikatan dengan reseptor permukaan sel dan menginduksi produksi sejumlah besar protein yang menghambat replikasi virus.(CDC, 2021).

Saat ini telah tersedia banyak obat-obatan yang digunakan pada pasien hepatitis kronik B,C dan D, misalnya dengan interferon (IFN) alfa dan PEG IFN alfa, analog nukleosida (lamivudin, ribavirin), dan analog nukleotida (adefovir, entekavir) sehingga makin banyak dilakukan pengobatan anti viral untuk penderita hepatitis kronik B dan C. Pengobatan ini terbukti bisa menghambat progresifitas penyakit serta menurunkan viral load pada sebagian besar pasien. (Jameson et al., 2015).

2. KAJIAN TEORITIS

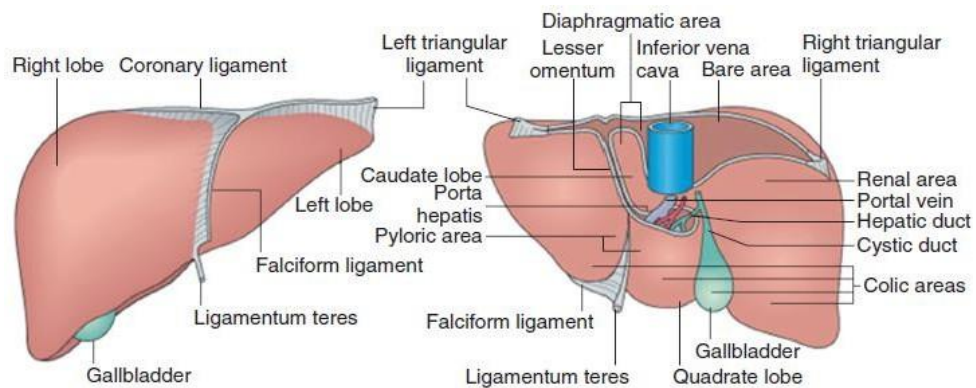
Anatomi dan Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ terbesar di dalam tubuh manusia. Hepar memiliki makroanatomi yang cukup sederhana jika dibandingkan dengan organ abdomen lainnya. Walaupun memiliki anatomi yang cukup sederhana, namun hepar memiliki fungsi yang sangat kompleks dari segi biosintesis dan biodegradatif untuk menjaga proses homeostasis sistemik. Secara garis besar hepar tidak dapat bergerak seperti organ pencernaan lainnya karena lebih banyak berperan sebagai organ ekskretorik dan organ yang menyintesis berbagai zat penting bagi tubuh.(Boyer et al., 2017).

Hepar berada di rongga perut pada regio hipokondrium kanan dan epigastrium, di bawah diafragma. Di bagian luar dilindungi oleh tulang costae. Pada orang dewasa, hati yang

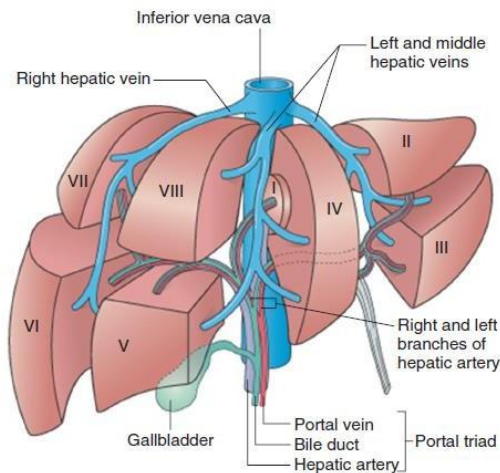
sehat memiliki berat sekitar 1400 g – 1600 g. Posisi hepar dimulai dari sela iga kelima kanan hingga margin inferior costae. Bagian anterior hepar menyempit ke arah medial tepat dibelakang processus xiphoideus hingga dapat mencapai regio hipokondrium kiri.(Boyer et al., 2017).

Secara anatomi bagian depan hepar dibagi menjadi dua lobus oleh ligamen falciform, yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Ligament ini merupakan lipatan peritoneum yang menghubungkan hepar ke dinding abdomen dan diafragma. Lobus kanan dibagi dua lagi menjadi lobus kaudatus dan lobus quadratus. Ligamen falciform memanjang ke superior dan terbelah dua membentuk ligament coronarium dan berakhir menjadi ligament triangularis yang tersambung dengan diafragma. Di bawah ligament falciform terdapat ligament teres hepatis. Bagian superior hepar tidak ditutupi oleh peritoneum visceral sehingga disebut area nuda. Bagian posterior hepar ditutupi oleh peritoneum visceral.(Paulsen & Waschke, 2019).



Gambar 1. Anatomi Permukaan, Lobus, dan Ligamen dari Anterior dan Posteroinferior.

Secara fungsional, hepar dibagi menjadi delapan segmen berdasarkan anatomi vaskularnya. Suplai darah segmen I-IV berasal dari cabang kiri trias porta, sehingga disebut sebagai lobus hepar kiri fungsional. Sedangkan segmen V-VIII disuplai oleh cabang kanan trias porta, sehingga disebut sebagai lobus hepar kanan fungsional. Oleh karena itu, perbatasan lobus hepar kanan dan kiri secara fungsional sejajar dengan bidang antara V. cava inferior dan vesica fellea dan tidak setinggi ligament falciform. Lobus kaudatus yang secara anatomis berada pada lobus hati kanan membentuk segmen I. Secara fungsional segmen ini menjadi milik lobus hepar kiri, namun menerima aliran darah dari cabang trias porta kanan dan kiri. Pembagian lobus hepar fungsional berdasarkan vaskularisasi ini memungkinkan ahli bedah untuk mereseksi segmen hati sambil tetap mempertahankan vaskularisasi segmen hepar yang lain.(Paulsen & Waschke, 2019)



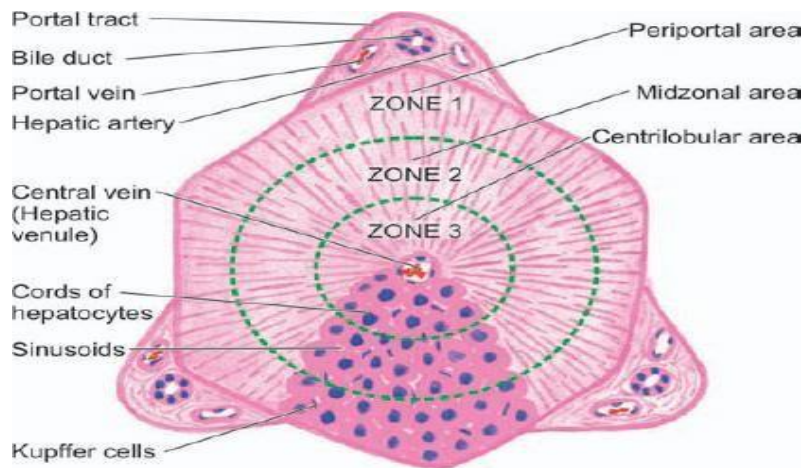
Gambar 2. Segmentasi Hepar Berdasarkan Aliran Vena Porta dan Arteri Hepatica.

Hepar mendapatkan pasokan darah ganda dari A. hepatica propria dan V. portae hepatis. Sekitar 80 % suplai darah masuk ke hepar melalui V. porta hepatis. Vena ini mengalirkan darah yang miskin oksigen dari lambung, usus, pancreas, dan limpa. Sisanya 20% darah yang masuk ke hepar merupakan darah kayaoksigen yang berasal dari A. hepatica propria.(Boyer et al., 2017).

Bagian fungsional dari hepar disebut sebagai lobulus portal, yang terdiri dari 3 lobulus klasik (unit terkecil hepar atau lobulus hepar) dan ditengahnya terdapat duktus interlobularis. Pada hepar terdapat unit fungsional terkecil yang disebut asinus hepar. Asinus hepar adalah bagian dari hepar yang terletak diantara vena sentralis. Asinus hepar memiliki cabang terminal arteri hepatica, vena porta dan system duktuli biliaris.(Mescher, 2018).

Secara fungsional lobulus hepar dibagi menjadi tiga zona, yaitu:

1. Zona 1: zona periportal, sel-sel paling dekat dengan pembuluh darah, akibatnya zona ini yang pertama kali dipengaruhi oleh perubahan darah yang masuk.
2. Zona 2: zona midzonal, sel-selnya memberi respon kedua terhadap perubahan darah.
3. Zona 3: zona sentrilobular, aktivitas sel-selnya rendah dan tampak aktif bila kebutuhan meningkat.(World Health Organization, 2017).



Gambar 3. Pembagian Zona Lobulus Hepar.

Hepatitis C

HCV adalah virus hepatitis yang mengandung RNA rantai tunggal berselubung glikoprotein dengan partikel sferis, inti nukleokapsid 33 nm, yang dapat diproduksi secara langsung untuk memproduksi protein-protein virus (hal ini dikarenakan HCV merupakan virus dengan RNA rantai positif). Hanya ada satu serotipe yang dapat diidentifikasi, terdapat banyak genotipe dengan distribusi yang bervariasi di seluruh dunia, misalnya genotipe 6 banyak ditemukan di Asia Tenggara. (Sudoyo et al., 2014).

Faktor-faktor yang terkait erat dengan terjadinya infeksi HCV adalah penggunaan narkoba suntik (injection drug user, IDU) dan menerima transfusi darah sebelum tahun 1990. Tingkat ekonomi yang rendah, perilaku seksual resiko tinggi, tingkat edukasi yang rendah (kurang dari 12 tahun), bercerai atau hidup terpisah dengan pasangan resmi. Transmisi dari ibu ke anak bisa saja terjadi tetapi lebih sering terkait dengan adanya ko-infeksi bersama HIV-1 yang alasannya belum jelas. Transmisi nosokomial berupa penularan dari pasien ke pasien telah dilaporkan terjadi pada pasien yang menjalani kolonoskopi, hemodialisa dan selama pembedahan. Akan tetapi tidak terdapat bukti transmisi fekal-oral. (Sudoyo et al., 2014).

Patofisiologi

Penularan secara parenteral terjadi melalui suntikan, transfusi darah, operasi, tusuk jarum, rajah kulit (tato), dan hubungan seksual, serta melalui transmisi vertikal dari ibu ke anak. Masa inkubasinya sekitar 75 hari. Penanda HBsAg telah diidentifikasi pada hampir setiap cairan dari orang yang terinfeksi yaitu saliva, air mata, cairan seminal, cairan serebrospinal, asites, dan air susu ibu. Beberapa cairan ini (terutama semen dan saliva) telah diketahui infeksius (10). Jalur penularan infeksi VHB di Indonesia yang terbanyak adalah secara parenteral yaitu secara vertikal (transmisi) maternal-neonatal atau horizontal (kontak antar individu yang sangat erat dan lama, seksual, iatrogenic, penggunaan jarum suntik). Virus

Hepatitis B dapat dideteksi pada semua sekret dan cairan tubuh manusia, dengan konsentrasi tertinggi pada serum.(Boyer et al., 2017).

Sel hati manusia merupakan target organ bagi virus Hepatitis B. Virus Hepatitis B mula-mula melekat pada reseptor spesifik di membran sel hepar kemudian mengalami penetrasi ke dalam sitoplasma sel hepar. Virus melepaskan mantelnya di sitoplasma, sehingga melepaskan nukleokapsid. Selanjutnya nukleokapsid akan menembus sel dinding hati. Asam nukleat VHB akan keluar dari nukleokapsid dan akan menempel pada DNA hospes dan berintegrasi pada DNA tersebut. Proses selanjutnya adalah DNA VHB memerintahkan sel hati untuk membentuk protein bagi virus baru. Virus Hepatitis B dilepaskan ke peradangan darah, terjadi mekanisme kerusakan hati yang kronis disebabkan karena respon imunologik penderita terhadap infeksi .(Boyer et al., 2017).

Proses replikasi virus tidak secara langsung bersifat toksik terhadap sel, terbukti banyak carrier VHB asimtomatik dan hanya menyebabkan kerusakan hati ringan. Respon imun host terhadap antigen virus merupakan faktor penting terhadap kerusakan hepatoseluler dan proses klirens virus, makin lengkap respon imun, makin besar klirens virus dan semakin berat kerusakan sel hati. Respon imun host dimediasi oleh respon seluler terhadap epitope protein VHB, terutama HBsAg yang ditransfer ke permukaan sel hati. Human Leukocyte Antigen (HLA) class I-restricted CD8⁺ cell mengenali fragmen peptide VHB setelah mengalami proses intrasel dan dipresentasikan ke permukaan sel hati oleh molekul Major Histocompatibility Complex (MHC) kelas I. Proses berakhir dengan penghancuran sel secara langsung oleh Limfosit T sitotoksik CD8⁺.(Jameson et al., 2015)

Diagnosis

HCV dapat menyebabkan suatu penyakit hepatitis akut yang kemungkinannya, sulit dibedakan dengan hepatitis virus akut lain. Akan tetapi gejala-gejalanya hanya dilaporkan terjadi pada 15% kasus sehingga, diagnosis harus tergantung pada positifnya hasil pemeriksaan anti-HCV atau pemeriksaan HCV RNA yang biasanya terdeteksi lebih awal sebelum munculnya antibody anti-HCV (serokonversi) Masa inkubasi hepatitis C umumnya sekitar 6-8 minggu (berkisar antara 2- 26 minggu) pada beberapa pasien yang menunjukkan gejala malaise dan jaundice dialami oleh sekitar 20-40% pasien. Peningkatan kadar enzim hati (SGPT > 5-15 kali rentang normal) terjadi pada hampir semua pasien. Selama masa inkubasi ini, HCV RNA pasien bisa positif dan meningkat hingga munculnya jaundice. Selain itu juga bisa muncul gejala-gejala fatigue, tidak nafsu makan, mual dan nyeri abdomen kuadran kanan atas. Dari semua individu dengan hepatitis C akut, 75- 80% akan berkembang menjadi infeksi kronis.(Lauer & Walker, 2001).

Diagnosis hepatitis C kronik dapat ditegakkan apabila *anti-HCV* dan RNA VHC tetap terdeteksi > 6 bulan sejak terinfeksi dengan atau tanpa gejala-gejala penyakit hati kronik. Pemeriksaan RNA VHC dengan real time-PCR dapat mendeteksi keberadaan jumlah virus VHC sampai muatan <15 IU/mL. Pemeriksaan ini penting untuk menegaskan diagnosis maupun pemantauan terapi antivirus. kebutuhan kuantifikasi RNA menjadi berkurang, melainkan lebih diutamakan untuk deteksi dan pemantauan respons pengobatan. Dengan demikian, pemeriksaan RNA VHC kualitatif serta pemeriksaan antigen core VHC berpotensi untuk dipakai. (Sagnelli et al., 2021).

3. METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan dalam penyusunan artikel ini adalah studi literatur (literature review), dengan meninjau berbagai jurnal dan buku ilmu penyakit dalam terkini. Pencarian literatur dilakukan melalui sumber primer seperti CDC. Hepatitis C surveillance (2021), Sagnelli C, et al. World Journal of Gastroenterology, (2021), Boyer TD et al. Hepatology: A Textbook of Liver Disease (2017), Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam (PAPDI) (Sudoyo AW et al., 2014).

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi Klinis

Hepatitis C kronik merupakan peradangan hati yang berlangsung lebih dari enam bulan akibat persistensi infeksi virus hepatitis C. Sebagian besar kasus bersifat asimtomatik pada fase awal, sehingga diagnosis sering ditegakkan pada stadium lanjut. Sekitar 75–80% infeksi akut berkembang menjadi kronik akibat respons imun inang yang tidak efektif dalam mengeliminasi virus. Diagnosis ditegakkan melalui pemeriksaan anti-HCV dan konfirmasi RNA HCV dengan metode PCR. Pemeriksaan fungsi hati dan penilaian fibrosis diperlukan untuk menentukan derajat keparahan penyakit. Penatalaksanaan bertujuan menurunkan viral load dan mencegah progresi penyakit. Terapi antivirus seperti pegylated interferon dan ribavirin terbukti mampu menekan replikasi virus, meskipun efek samping tetap menjadi pertimbangan. Tanpa terapi yang adekuat, hepatitis C kronik dapat berkembang menjadi sirosis hepatis dan karsinoma hepatoseluler.

Penatalaksanaan

Indikasi Indikasi terapi didapatkan peningkatan nilai ALT lebih dari batas atas nilai normal. Pada pasien yang tidak terjadi fibrosis hati atau hanya fibrosis hati ringan tidak perlu

diberikan terapi karena mereka biasanya tidak berkembang menjadi sirosis hati setelah 20 tahun menderita infeksi VHC.(Sagnelli et al., 2021).

Senyawa-senyawa yang digunakan dalam pengobatan Hepatitis C adalah:

1. Interferon alfa Adalah suatu protein yang dibuat secara alami oleh tubuh manusia untuk meningkatkan sistem daya tahan tubuh/imunitas dan mengatur fungsi sel lainnya. Obat yang direkomendasikan untuk penyakit Hepatitis C kronis adalah dari inteferon alfa bisa dalam bentuk alami ataupun sintetisnya.
2. Pegylated interferon alfa Dibuat dengan menggabungkan molekul yang larut air yang disebut "polyethylene glycol (PEG)" dengan molekul interferon alfa. Modifikasi interferon alfa ini lebih lama ada dalam tubuh, dan penelitian menunjukkan lebih efektif dalam membuat respon bertahan terhadap virus dari pasien Hepatitis C kronis dibandingkan interferon alfa biasa.

Ada dua macam pegylated interferon alfa yang tersedia:

- a. Peginterferon alfa-2a
- b. Peginterferon alfa-2b.

Meskipun kedua senyawa ini efektif dalam pengobatan Hepatitis C kronis, ada perbedaan dalam ukurannya, tipe pegylasi, waktu paruh, rute penbersihan dari tubuh dan dosis dari kedua pegylated interferon. Karena metode pegylasi dan tipe molekul PEG yang digunakan dalam proses dapat mempengaruhi kerja obat dan pembersihannya dalam tubuh. Perbedaan besar antar dua pegylated interferon adalah dosisnya. Dosis dari pegylated interferon alfa-2a adalah sama untuk semua pasien, tidak mempertimbangkan berat dan ukuran pasien. Sedangkan dosis pegylated interferon alfa-2b disesuaikan dengan berat tubuh pasien secara individu.

3. Ribavirin Adalah obat anti virus yang digunakan bersama interferon alfa untuk pengobatan Hepatitis C kronis. Ribavirin kalau dipakai tunggal tidak efektif melawan virus Hepatitis C, tetapi dengan kombinasi interferon alfa, lebih efektif daripada inteferon alfa sendiri. Efek samping penggunaan interferon adalah demam dan gejala-gejala menyerupai flu (nyeri otot, malaise, tidak nafsu makan dan sejenisnya), depresi dan gangguan emosi, kerontokan rambut lebih dari normal, depresi sumsum tulang, hiperuresemia, kadang-kadang timbul tiroiditis. Ribavirin dapat menyebabkan penurunan Hb.(Sagnelli et al., 2021).

Komplikasi

Hepatitis C kronik dapat berkembang menjadi sirosis hepatis, gagal hati, dan karsinoma hepatoseluler. Risiko komplikasi meningkat seiring lamanya infeksi dan keterlambatan terapi,

sehingga deteksi dini dan pengobatan yang tepat sangat penting untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Hepatitis virus adalah suatu proses peradangan difus pada hati yang disebabkan oleh virus hepatitis. Berdasarkan waktunya, hepatitis virus dapat dibagi menjadi hepatitis akut dan kronis. Pada beberapa kasus, hepatitis akut dapat berkembang menjadi kronis, dan sebaliknya hepatitis kronis dapat sembuh sendiri. Pada umumnya hepatitis kronis merupakan kondisi yang serius, namun gejala pada pasien dapat bermacam-macam tergantung derajat penyakitnya. Penatalaksanaan pada hepatitis virus lebih bersifat suportif, yakni dengan tirah baring dan pengaturan diet makanan. Dapat juga diberikan obat-obatan untuk mengurangi keluhan simptomatis. Pada kasus yang tidak berkomplikasi, penyembuhan dimulai satu atau dua minggu setelah awitan ikterus dan berlangsung hingga 6 minggu. Namun pada beberapa kasus, dapat berkembang menjadi hepatitis kronis. Komplikasi yang paling ditakuti dari hepatitis kronis adalah sirosis hepatis dan karsinoma hati primer.

DAFTAR REFERENSI

- Boyer, T. D., Lindor, K. D., Sanyal, A. J., & Terrault, N. A. (2017). *Hepatology: A textbook of liver disease* (7th ed., pp. 13–30). Elsevier.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). *Hepatitis C surveillance, 2021*. Centers for Disease Control and Prevention.
- Dienstag, J. L. (2008). Hepatitis B virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 359(14), 1486–1500. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0801644>
- Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's principles of internal medicine* (19th ed.). McGraw-Hill Education.
- Lauer, G. M., & Walker, B. D. (2001). Hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 345(1), 41–52. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107053450107>
- Lavanchy, D. (2004). Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis*, 11(2), 97–107. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x>
- Lok, A. S. F., & McMahon, B. J. (2007). Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 45(2), 507–539. <https://doi.org/10.1002/hep.21513>
- Mescher, A. L. (2018). *Junqueira's basic histology: Text and atlas* (15th ed., pp. 281–297). McGraw-Hill Education.
- Paulsen, F., & Waschke, J. (2019). *Sobotta atlas of human anatomy* (24th ed., pp. 154–175). Elsevier.
- Sagnelli, C., Pisaturo, M., Curatolo, C., Codella, A. V., Coppola, N., & Sagnelli, E. (2021). Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible

- future influence of the SARS-CoV-2 pandemic. *World Journal of Gastroenterology*, 27(42), 7271–7284. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i42.7271>
- Shepard, C. W., Finelli, L., & Alter, M. J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(9), 558–567. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70216-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70216-4)
- Subekti, I., & Pramono, L. A. (2019). Current diagnosis and management of Graves disease. In G. F. Brooks, K. C. Carroll, J. S. Butel, S. A. Morse, & T. A. Mietzner (Eds.), *Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology* (28th ed.). McGraw-Hill Education.
- Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., & Setiati, S. (2014). *Buku ajar ilmu penyakit dalam* (Edisi VI, pp. 1935–1940). Interna Publishing.
- Tierney, M., McPhee, S. J., & Papadakis, M. A. (2002). Viral hepatitis. In *Current medical diagnosis & treatment* (41st ed., pp. 678–686). McGraw-Hill.
- World Health Organization. (2017). *Global hepatitis report 2017*. World Health Organization.