

Laporan kasus berbasis bukti

Efektivitas *Granulocyte Colony Stimulating Factor* untuk Anak dengan *Acute on Chronic Liver Failure*

Fatima Safira Alatas, Kholisah Nasution, Muzal Kadim

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Gagal hati akut pada penyakit hati kronik (*acute on chronic liver failure/ACLF*) memiliki angka mortalitas tinggi dan saat ini terapi utamanya ialah transplantasi hati. Terapi dengan *granulocyte colony stimulating factor* (GCSF) bermanfaat bagi perbaikan fungsi hati dan mengurangi angka kematian yang cepat pada dewasa dengan ACLF.

Tujuan. Melakukan telaah kritis efektivitas GCSF pada pasien anak dengan ACLF untuk memperbaiki fungsi hati.

Metode. Penelusuran literatur melalui *database* Pubmed/Medline, Cochrane, Google Scholar, serta Paediatrica Indonesiana, dan Sari Pediatri 29 Juni 2020.

Hasil. Terdapat satu studi acak yang sah dengan subjek penelitian anak yang menunjukkan perbedaan skor Child-Pugh dan *Pediatric End-stage Liver Disease* (PELD) di hari ke-14 pemberian injeksi GCSF, tetapi tidak ada perbedaan skor di hari ke-30 dan 60. Skor PELD pada penelitian dipakai untuk anak usia kurang dari 12 tahun, sementara untuk anak lebih besar seperti pada kasus seharusnya memakai skor *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) yang ditunjukkan studi pada kelompok dewasa.

Kesimpulan. Terapi GCSF subkutan pada pasien anak dengan ACLF berpotensi efektif memperbaiki fungsi hati yang dinilai dengan skor *Child-Pugh* dan MELD atau PELD. Untuk dapat menjaga efektifitas terapi lebih lama, dapat dipertimbangkan untuk memperpanjang durasi pemberian GCSF dan memberikannya lebih dini. **Sari Pediatri** 2021;23(2):129-35

Kata kunci: *granulocyte colony stimulating factor*, gagal hati akut, penyakit hati kronik

Evidence base case report

The Effectiveness of Granulocyte Colony Stimulating Factor for Children with Acute on Chronic Liver Failure

Fatima Safira Alatas, Kholisah Nasution, Muzal Kadim

Background. Acute on chronic liver failure (ACLF) has a high mortality rate and liver transplantation is the only main therapy. Granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) has proven to improve liver function and to reduce the number of mortality in adult groups with ACLF.

Objective. To critically review the effectiveness of GCSF for children with ACLF to improve liver function.

Methods. Literature searching was performed through an electronic databases, such as Pubmed/Medline, Cochrane, Google Scholar, Paediatrica Indonesiana, and Sari Pediatri on June 29th, 2020.

Result. There was one valid randomized clinical trial in pediatric group which showed significant difference of Child Pugh and Pediatric End-stage Liver Disease (PELD) score on the 14th day after GCSF injection, with no significant difference of the score on the 30th and 60th days. The PELD score was used for children below 12 years old, while the Model for end-stage Liver Disease (MELD) score actually should be used for the older child like the patient in this case and supported by other studies in adult group.

Conclusion. Subcutaneous GCSF injection for children was potentially effective to restore liver function which was shown by Child Pugh and MELD or PELD scores. To keep the effectiveness longer, it is advised to lengthen the duration of therapy and to give it in the early stage of the disease. **Sari Pediatri** 2021;23(2):129-35

Keywords: granulocyte colony stimulating factor, acute liver failure, chronic liver disease

Alamat korespondensi: Fatima Safira Alatas. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia—RS Cipto Mangunkusumo. Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430. Email: safimalatas@gmail.com

Gagal hati akut pada suatu penyakit hati kronik (*acute on chronic liver failure/ ACLF*) didefinisikan sebagai perburukan hati akut dari suatu penyakit hati kronik yang sebelumnya sudah terdiagnosis ataupun yang tidak diketahui. Angka mortalitas ACLF cukup tinggi dibandingkan gagal hati kronik fase dekompensasi atau gagal hati akut itu sendiri. Sesuai dengan kriteria *Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)*, ACLF didefinisikan sebagai perburukan pada hati disertai dengan klinis ikterik (bilirubin serum >5 mg/dl) dan koagulopati (*international normalized ratio/INR* $>1,5$) dengan komplikasi asites dan/atau ensefalopati, pada pasien yang sebelumnya telah memiliki penyakit hati kronik. Pada pasien anak, ACLF dilaporkan pada 11,2%-47,2% pasien dengan penyakit hati.¹⁻³ Kerusakan hati pada ACLF diawali dengan adanya suatu faktor pencetus yang memicu perubahan dari keadaan stabil menjadi tidak stabil dan menyebabkan respons inflamasi sistemik yang berlebihan dan menyebabkan gagal organ.

Pengenalan dini keadaan gagal hati akut pada suatu penyakit hati kronik sangat penting karena kematian umumnya muncul dalam satu bulan saat mulainya gejala gagal hati, yaitu ikterik, koagulopati, bahkan asites atau gejala neurologis manifestasi ensefalopati hepatic. Pada ACLF, juga dikenal istilah "*golden window*", yaitu masa keemasan untuk memberikan intervensi sehingga keadaan fungsi hati dapat kembali. Terapi definitif pada keadaan ACLF ini adalah transplantasi hati, walaupun dalam kenyataannya modalitas ini hanya tersedia di pusat rujukan dengan fasilitas transplantasi hati, memiliki biaya yang mahal, dan angka keberhasilan yang berbeda di tiap pusat pelayanan.^{4,5}

Terapi dengan *granulocyte colony stimulating factor* (GCSF) oleh beberapa studi menunjukkan efek yang bermanfaat bagi perbaikan fungsi hati dan mengurangi angka kematian yang cepat pada kelompok dewasa dengan ACLF. Pemberian GCSF menstimulasi sumsum tulang untuk menghasilkan granulosit dan sel punca dan melepaskannya ke dalam sirkulasi untuk kemudian membantu regenerasi hati. Perbaikan sel hati ini diharapkan memperbaiki fungsi hati, mengurangi keparahan penyakit dan mengurangi risiko sepsis, sindrom hepatorenal, dan ensefalopati hepatic. Tujuan laporan kasus berbasis bukti ini adalah memberikan bukti efektivitas GCSF sebagai terapi pada pasien anak dengan ACLF untuk memperbaiki fungsi hati.

Kasus

Seorang anak laki-laki usia 17 tahun datang dengan keluhan buang air besar cair hingga 5 kali sehari dan demam sejak tiga hari sebelum masuk RS. Pasien kemudian mendapat terapi untuk diare dan dilakukan evaluasi fokus infeksi lain, termasuk evaluasi infeksi SARS CoV-2. Anak ini diketahui terdapat infeksi saluran kemih dan infeksi bakterial saluran cerna sehingga pasien kemudian diobati dengan antibiotik. Pada hari perawatan ketiga, tampak kuning dan asites, tanpa ada penurunan kesadaran, serta hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan bilirubin, amoniak, enzim hati, faktor koagulasi, dan penurunan albumin. Pasien disimpulkan terdapat gagal hati akut tanpa penurunan kesadaran. Diketahui menderita Penyakit Wilson dan sudah mengalami kemunduran neurologis yang menetap sejak didiagnosis tahun 2016. Selama ini telah mendapat terapi penisilamin dan zink, pernah mengalami perdarahan akibat pecah varises esofagus, tetapi dalam pemantauan satu tahun terakhir tidak pernah ada keadaan perdarahan saluran cerna lagi. Sudah ada splenomegali sebelumnya dan saat ini disertai pula dengan hepatomegali, ikterik, asites, dan venektasi yang semakin bertambah. Sejak awal masuk rumah sakit, pasien diketahui terdapat pansitopenia, dengan neutropenia yang bertambah berat.

Pada hari perawatan ke-20, terdapat demam kembali disertai neutropenia, peningkatan prokalsitonin, dan penurunan fungsi hati yang semakin buruk, pasien diberikan filgrastim yang merupakan *granulocyte-colony stimulating factor* selama 5 hari dengan dosis 225 mcg per hari (5 mcg/kg/hari). Di pemeriksaan selanjutnya, leukosit tidak meningkat dan fungsi hati tidak perbaikan. Saat akan dilanjutkan pemberiannya, pasien pulang paksa karena keadaan klinis semakin memburuk.

Pasien dengan ACLF pada penyakit Wilson seperti ini terindikasi untuk transplantasi hati, tetapi pengaruh penyakit Wilson pada sistem neurologisnya yang memang sejak awal mengalami penurunan disertai penolakan keluarga, memperberat kemungkinan masuk dalam daftar transplantasi dan membutuhkan terapi lain untuk membantu memperbaiki hati yang rusak yaitu GCSF. Dalam konsensus terakhir mengenai ACLF di tahun 2014 disebutkan potensi pemberian GCSF yang diikuti beberapa studi acak pada kelompok dewasa. Efeknya pada anak juga belum dipelajari sehingga perlu diketahui apakah GCSF dapat diberikan pada pasien anak dengan ACLF sejak awal gejalanya muncul.

Masalah klinis

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, muncul pertanyaan klinis terapi sebagai berikut: pada pasien gagal hati akut dengan penyakit hati kronik, apakah pemberian injeksi GCSF efektif memperbaiki fungsi hati dibandingkan plasebo?

Metode

Pertanyaan klinis (PICO)

Patient (P) : Pasien anak 17 tahun dengan gagal hati akut pada penyakit hati kronik (ACLF)

Intervention (I) : Injeksi *granulocyte-colony stimulating factor*

Comparison (C) : Tanpa intervensi/plasebo

Outcome (O) : Perbaiki fungsi hati

Strategi pencarian

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan menelusuri pustaka pada tanggal 29 Juni 2020 melalui *database* elektronik berbahasa Inggris, yaitu Pubmed/Medline, Cochrane, Google

Scholar, serta Paediatrica Indonesiana, dan Sari Pediatri untuk artikel dengan bahasa Indonesia. Penelusuran artikel yang relevan menggunakan kata kunci, “*acute on chronic*”, AND “*liver failure*”, OR “*liver cirrhosis*”, AND “*children*” OR “*pediatrics*” AND “*granulocyte-colony stimulating factor*”, OR “*filgrastim*” AND “*hepatic outcome*”, OR “*liver function*”.

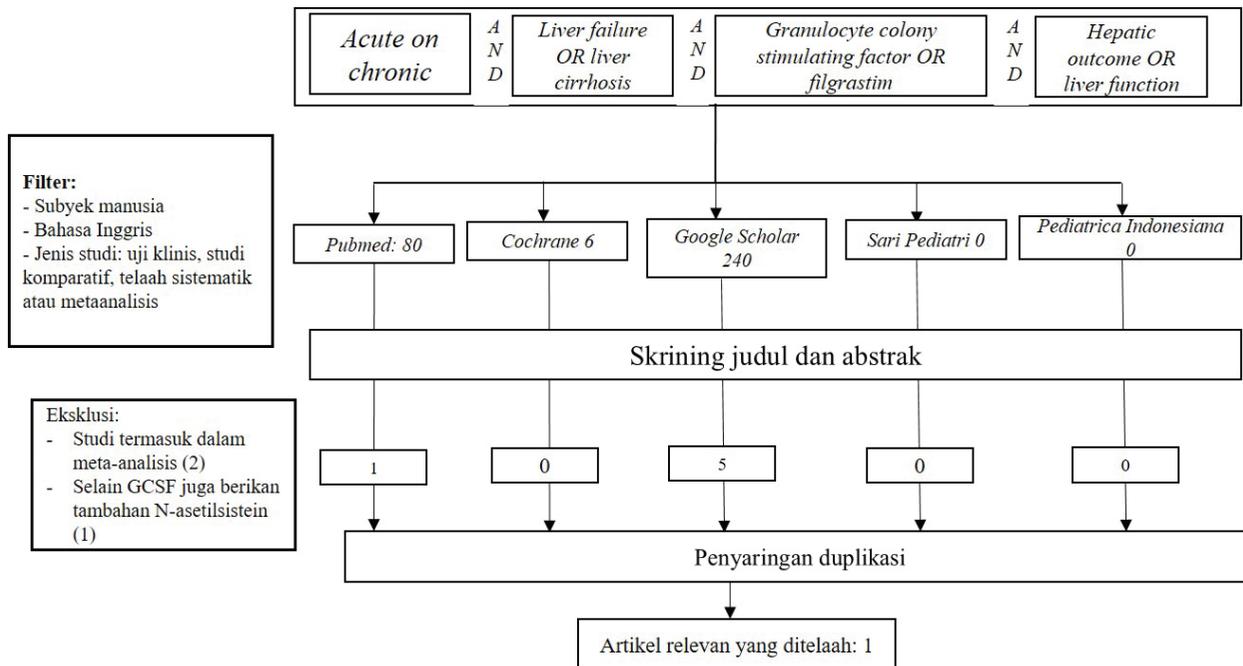
Batasan studi dilakukan pada manusia, tipe penelitian yaitu penelitian komparatif, uji klinis acak terkontrol, dan telaah sistematik (*systematic review*), atau meta-analisis, dan bahasa pengantar Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia. Usia tidak menjadi batasan studi karena disadari penelitian pada anak yang masih sedikit dan pasien dalam ilustrasi kasus berada di perbatasan usia anak dan dewasa.

Terdapat 326 artikel dari seluruh penelusuran literatur, setelah dilakukan penapisan judul/abstrak terdapat enam artikel, kemudian setelah ditelaah dengan adanya satu artikel meta-analisis yang memuat artikel uji klinis acak, akhirnya terdapat tiga artikel sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu dua uji klinis acak terkontrol dan satu artikel meta-analisis. Artikel tersebut dilakukan telaah kritis untuk menentukan apakah sah, penting, dan dapat diterapkan pada pasien.

Derajat kesahihan terhadap pengaruh terapi dengan luaran dan telaah sistematik/meta-analisis ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011*.

Tabel 1. Strategi penelusuran artikel (tanggal 29 Juni 2020)

Database	Strategi pencarian	Temuan	Digunakan
Pubmed/Medline	<i>(((acute on chronic liver failure[Title/Abstract]) AND (children[Title/Abstract])) AND (granulocyte colony stimulating factor[Title/Abstract])) OR (filgrastim[Title/Abstract])</i> Filter: Publikasi 10 tahun terakhir; bahasa Inggris; desain uji klinis acak terkontrol, telaah sistematik, atau metaanalisis	80	1
Cochrane Library	<i>“acute on chronic liver failure AND granulocyte colony stimulating factor”</i>	6	0
Google Scholar	<i>acute on chronic liver failure AND granulocyte colony stimulating factor OR filgrastim AND liver function</i>	240	5
Paediatrica Indonesiana	<i>acute on chronic liver failure AND granulocyte colony stimulating factor OR filgrastim AND liver function</i>	0	0
Sari Pediatri	<i>gagal hati akut AND penyakit hati kronik AND granulocyte colony stimulating factor OR filgrastim</i>	0	0



Gambar 1. Alur penelusuran literatur

Hasil

Strategi penelusuran literatur menghasilkan satu artikel yang dinilai relevan dengan pertanyaan klinis dan bermanfaat. Penelitian dilakukan oleh Sharma dkk⁶ merupakan suatu studi acak terkontrol yang dilakukan di unit gastroenterologi dan hepatologi pediatrik non-transplan di *Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India Utara*. Kriteria inklusi adalah semua anak yang masuk ke rumah sakit ini dengan ACLF berdasarkan kriteria *Asia Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)*, yaitu bilirubin serum >5 mg/dL dan INR >1,5, dan mengalami komplikasi dalam empat minggu terakhir dengan asites dan/atau ensefalopati (yang ditemukan berdasarkan pemeriksaan klinis). Adapun kriteria eksklusi studi ini ialah anak usia kurang dari 1 tahun, pernah mengalami periode gagal hati dekomensasi sebelumnya, ensefalopati hepatikum derajat 3 hingga 4, seropositif *Human Immunodeficiency Virus*, riwayat hipersensitif GCSF, sepsis berat, atau gagal multi-organ.

Data dasar pasien dikumpulkan di awal studi, termasuk penyakit hati kronik yang mendasari berdasarkan kriteria klinis, endoskopi, radiologi, atau histologi. Pada pasien juga dilakukan pemerikaaan

yang menyebabkan keadaan akutnya saat ini, yaitu pemeriksaan serologi virus dan eliminasi kemungkinan toksisitas obat terhadap hati. Pasien yang masuk dalam penelitian dibagi dalam dua kelompok, yaitu kelompok studi (mendapat perawatan standar dan GCSF) dan kelompok kontrol (hanya mendapat perawatan standar). Dosis GCSF yang diberikan ialah 5 mcg/kg/hari secara subkutan setiap 24 jam selama lima hari berturut-turut. Pasien kemudian diikuti dan dinilai keparahan penyakitnya dengan skor Child-Turcotte-Pugh (selanjutnya disebut skor Child-Pugh), skor *Pediatric End Stage Liver Disease (PELD)*, dan skor *Modified Cliff Sequential Organ Failure Assesment (MCSOFA)* pada hari ke-1, 7, 14, 30, dan 60.

Penelitian ini menilai luaran sekunder, yaitu kadar sel CD34+, hitung leukosit total, hitung neutrofil absolut, skor Child-Pugh, PELD, dan MCSOFA selama periode studi. Skor Child-Pugh dan skor PELD pada hari ke-14 kedua kelompok berbeda signifikan, tetapi tidak berbeda saat penilaian skor di hari ke-30 dan ke-60. Skor MCSOFA di hari ke-7 menunjukkan angka yang signifikan pada kedua kelompok, tetapi tidak berbeda pada hari ke-14, 30, dan 60. Telaah kritis untuk uji klinis acak pada studi Sharma dkk ini dijelaskan pada Tabel 2.

Tabel 2. Penilaian kritis uji klinis acak

Artikel	Sharma dkk ⁶
<i>Level of evidence</i> 1b (uji klinis acak)	
PICO	
P	Pasien anak dengan ACLF
I	Perawatan standar dan <i>granulocyte colony stimulating factor</i>
C	Perawatan standar
O	Memperbaiki fungsi hati, meningkatkan kesintasan
Validity	<u>Randomisasi subjek</u> Subjek dirandomisasi menjadi kelompok intervensi dan plasebo menggunakan nomor acak yang dikeluarkan komputer dan diletakkan di dalam amplop yang tidak transparan.
	<u>Kesamaan antar kelompok</u> Berdasarkan data demografi di awal penelitian, tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok, kecuali jenis kelamin yang hampir tidak memengaruhi luaran penelitian.
	<u>Perlakuan antar kelompok</u> Kedua kelompok diberikan intervensi yang sama yaitu <i>standard medical care</i> , selain injeksi GCSF yang diberikan sebagai intervensi.
	<u>Analisis terhadap seluruh subjek</u> Seluruh subjek penelitian di kedua kelompok dimasukkan dalam analisis.
	<u>Penyamaran terhadap perlakuan</u> Peneliti tidak menuliskan apakah obat yang diberikan disamarkan, atau disuntik dengan plasebo, atau disuntik oleh perawat/petugas medis yang bukan peneliti, tetapi dijelaskan bahwa peneliti tidak berhubungan dengan pasien sehingga dapat dianggap peneliti dan petugas yang menyuntik adalah orang yang berbeda. <i>Kesimpulan: sah</i>
Importance	<u>Efek terapi</u> <ul style="list-style-type: none"> • Skor Child-Pugh di hari ke-14 pada kelompok studi 8,91±1,82 vs. kelompok kontrol 10,6±2 (P=0,02) • Skor Child-Pugh di hari ke-30 pada kelompok studi 8,3±1,9 vs. kelompok kontrol 9,05±1,71 (P=0,257) • Skor Child-Pugh di hari ke-60 pada kelompok studi 6,09±1,22 vs. kelompok kontrol 7,21±2,079 (P=0,11) • Skor PELD di hari ke-14 pada kelompok studi 14,96±5,66 vs. kelompok kontrol 21,75±9,66 (P=0,025) • Skor PELD di hari ke-30 pada kelompok studi 12,78±8,09 vs. kelompok kontrol 15,37±9,17 (P=0,413) • Skor PELD di hari ke-60 pada kelompok studi 1,16±2,21 vs. kelompok kontrol 3,8±10,31 (P=0,326) • Skor MCSOFA di hari ke-14 pada kelompok studi 5,07±1,62 vs. kelompok kontrol 6,14±2,2 (P=0,134) • Skor MCSOFA di hari ke-30 pada kelompok studi 5,37±1,84 vs. kelompok kontrol 6,67±2,4 (P=0,105) • Skor MCSOFA di hari ke-60 pada kelompok studi 3,82±3,52 vs. kelompok kontrol 6,06±4,31 (P=0,125) <p>Kesimpulan: terdapat perbedaan skor Child dan PELD di hari ke-14 pemberian injeksi GCSF, tetapi tidak ada perbedaan skor di hari ke-30 dan 60. Tidak ada perbedaan skor MCSOFA di hari ke-14, 30, dan 60 pemberian injeksi GCSF.</p>
	<u>Applicability</u> Apakah sama dengan kondisi pasien? Pasien masih merupakan kelompok anak walaupun usianya sudah hampir masuk ke kelompok dewasa. Untuk karakteristik lain, pasien kurang lebih sama yaitu tidak mengalami ensefalopati, kadar Hemoglobin, INR, dan albumin sesuai dengan karakteristik, tidak ada perdarahan, dengan sepsis, dan tanpa <i>spontaneous bacteria peritonitis</i> . Beberapa hal yang berbeda adalah kadar bilirubin yang lebih tinggi dan leukosit yang lebih rendah. Apakah intervensi bisa dilakukan di tempat saya bekerja? Ya Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Ya, pemberian GCSF di studi ini dapat ditoleransi baik oleh subyek tanpa efek samping mayor. Kesimpulan: Kemungkinan dapat diterapkan di awal sakit pasien.

Pembahasan

Keadaan gagal hati akut pada suatu penyakit hati kronik (ACLF) diketahui memiliki angka mortalitas yang tinggi dan bahkan terjadi dalam satu bulan sejak awal onset penyakit. Sarin dkk⁴ menyebutkan angka kematian >60% dalam 3 bulan sejak awal munculnya gejala. Terapi definitif untuk keadaan gagal hati akut ini adalah transplantasi hati emergensi yang sampai saat ini memiliki banyak keterbatasan untuk diterapkan, terutama di negara berkembang. Seperti pula pada pasien ini, progresifitas penyakit dasar pasien ini telah melibatkan deterioritas neurologis dan orang tua keberatan untuk transplantasi hati karena risiko operasi yang besar dan biaya yang mahal.⁸

Berbagai uji laboratoris dan klinis menyebutkan mekanisme GCSF sebagai *growth factor* yang menstimulasi sumsum tulang untuk menghasilkan granulosit dan sel punca dan melepaskannya ke dalam sirkulasi untuk kemudian membantu regenerasi hati. Mekanisme ini yang diperkirakan memperbaiki fungsi hati pada pasien gagal hati akut yang awalnya sudah memiliki penyakit hati kronik.⁹⁻¹⁰

Mengingat tingginya angka kematian pada ACLF dan sulitnya transplantasi hati, luaran yang diharapkan dari telaah ini adalah perbaikan fungsi hati yang harapannya meningkatkan angka kesintasan. Kematian pada ACLF selain dikarenakan fungsi hati yang buruk, dipikirkan merupakan keadaan kompleks kegagalan sistem imunologi pada inflamasi yang terjadi, termasuk keadaan sepsis yang berat. Selain itu, dengan keadaan di Indonesia yang memiliki beberapa pusat transplantasi hati, luaran perbaikan fungsi hati dapat memberi waktu pada pasien untuk masuk dalam antrian transplantasi hati.

Berdasarkan pertanyaan klinis, didapatkan satu studi yang dinilai relevan dan bermanfaat. Untuk studi Sharma dkk⁸ sebagai studi yang saat ini masih satu-satunya pada anak dinilai sah dan hasilnya penting, yaitu terdapat perbaikan skor di hari ke-14. Hasil ini dinilai berpotensi penting untuk pemantauan jangka panjang jika penelitian dilakukan dalam jumlah subjek penelitian yang lebih besar ataupun dengan dosis yang lebih tinggi. Sharma dkk⁸ menjelaskan tidak memakai dosis yang lebih besar karena dosis maksimal pada dewasa pun dapat diberikan 15 mcg/kg/hari, tetapi keamanannya belum diketahui. Untuk itu, pemberian dengan dosis sama yang lebih panjang dapat dipikirkan

sebagai salah satu alternatif meningkatkan efektifitas.¹⁴

Penelitian lain yang mendukung efektivitas pemberian GCSF pada pasien ACLF dewasa ditunjukkan oleh meta-analisis Chavez-Tapia dkk dan penelitian prospektif Saha dkk.⁷⁻⁸ Studi Chavez-Tapia dkk⁷ tidak menjawab pertanyaan klinis untuk perbaikan keparahan penyakit walaupun menunjukkan *risk ratio* kumulatif yang bermanfaat untuk mengurangi angka kematian. Studi oleh Saha dkk⁸ bukan merupakan studi acak sehingga dari kesahihannya rendah sebagai studi untuk menjawab pertanyaan klinis terapi, tetapi potensial karena kondisi non-klinik yang kurang lebih sama dengan negara berkembang seperti Indonesia yang sulit melakukan uji klinis. Studi ini juga menggambarkan karakteristik dasar sebelum penelitian yang sama antara kedua kelompok sehingga dapat menggugurkan bias seleksi.

Untuk aplikasinya, pasien pada pertanyaan klinis merupakan pasien remaja sehingga penilaian keparahan penyakit menggunakan MELD dapat diterapkan seperti pada studi oleh Chavez-Tapia dkk⁷ dan Saha dkk.⁸ Berbagai sistem skoring sebagai alat deteksi prognosis banyak dipakai untuk keadaan ACLF ini, di antaranya skor Child-Pugh dan PELD pada anak di bawah usia 12 tahun, atau MELD untuk pasien dewasa. Skor Child-Pugh menilai keparahan penyakit hati yang sedang terjadi, sedangkan MELD juga melihat keterlibatan organ lain, yaitu ginjal dan PELD juga menilai adanya gagal tumbuh yang terjadi pada pasien anak.¹¹⁻¹³

Semua studi tersebut⁶⁻⁸ menerapkan kriteria eksklusi yang ketat untuk keadaan sepsis berat dan sudah ada kegagalan multi-organ seperti pada pasien dalam kasus, sehingga efektifitasnya pada suatu ACLF dengan sepsis berat tidak dapat dinilai untuk diaplikasikan.

Kesimpulan

Terapi GCSF subkutan dengan dosis 5 mcg/kg/hari pada pasien anak dengan ACLF berpotensi efektif memperbaiki fungsi hati yang dinilai dengan skor Child-Pugh dan MELD atau PELD pada pasien anak. Pemberiannya selama 5 hari berturut-turut dapat memperbaiki fungsi hati di hari ke-14. Untuk dapat menjaga efektifitas terapi lebih lama (kurang lebih 2-3 bulan), dapat dipertimbangkan untuk memperpanjang lama pemberian GCSF dan memberikannya lebih dini. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap efektivitas terapi GCSF khususnya pada populasi anak.

Daftar pustaka

1. Alam S, Lal BB, Sood V, Rawat D. Pediatric acute-on-chronic liver failure in a specialized liver unit: prevalence, profile, outcome, and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:400–5.
2. Lal BB, Alam S, Sood V, Rawat D, Khanna R. Profile, risk factors and outcome of acute kidney injury in paediatric acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2018;38:1777–84.
3. Jagadisan B, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U. Acute on chronic liver disease in children from the developing world: recognition and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:77–82.
4. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, dkk. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepato Int* 2009;3:269–82.
5. Garg V, Garg H, Khan A, dkk. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34+ cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:505–12.
6. Sharma S, Lal SB, Sachdeva M, Bhatia A, Varma N. Role of granulocyte colony stimulating factor on the short-term outcome of children with acute on chronic liver failure. *J Clin Experiment Hepato* 2020;10: 201-10.
7. Chavez-Tapia NC, Mendiola-Pastrana I, Ornelas-Arroyo VJ, dkk. Role of granulocyte colony stimulating factor on the short-term outcome of children with acute on chronic liver failure. *Annals Hepato* 2015;14: 631-41.
8. Saha BK, Al Mahtab M, Akbar SMF, dkk. Therapeutic implications of granulocyte colony stimulating factor in patients with acute-on-chronic liver failure: increased survival and containment of liver damage. *Hepato Int* 2017;11: 540-6.
9. Piscaglia C, Shupe TD, Oh SH, Gasbarrini A, Petersen BE. Granulocyte-colony stimulating factor promotes liver repair and induces oval cell migration and proliferation in rats. *Gastrohepatology* 2007;133:619-31.
10. Yannaki E, Athanasiou E, Xagorari A, dkk. G-CSF-primed hematopoietic stem cells or G-CSF per se accelerate recovery and improve survival after liver injury, predominantly by promoting endogenous repair program. *Exp Hematol* 2005;33:108-19.
11. Garcia-Tsao G. The Child-Turcotte classification: from Gestalt to sophisticated statistics and back. *Dig Dis Sci* 2016;61:3102-4.
12. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
13. McDiarmid SV, Anand R, Linblad AS. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74:173-81.
14. Duan XZ, Liu FF, Tong JJ, dkk. Granulocyte-colony stimulating factor therapy improves survival in patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19:1104-10.