

Laporan kasus berbasis bukti

Diagnosis dan Tata Laksana Infeksi Virus Hepatitis C pada Anak dengan Penyakit Ginjal Kronik di Indonesia

Ellen Wijaya,¹ Fatima Safira Alatas,² Cahyani Gita Ambarsari²

¹ Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

² Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Latar belakang. Anak dengan penyakit ginjal kronik yang memerlukan hemodialisis merupakan kelompok risiko tinggi terjadinya infeksi virus hepatitis C. Infeksi virus hepatitis C pada anak dengan penyakit ginjal kronik memerlukan diagnosis dan tata laksana adekuat untuk mencegah progresifitas penyakit dan komplikasi menjadi karsinoma hepatoselular.

Tujuan. Menelaah lebih lanjut diagnosis dan tata laksana infeksi virus hepatitis C pada anak dengan penyakit ginjal kronik di Indonesia.

Metode. Penelusuran pustaka database elektronik, yaitu instrumen pencari Pubmed[®], EBSCOHost[®], dan penelusuran manual. Kata kunci yang digunakan adalah (“children” atau “pediatric”) dan “hepatitis C” dan “end stage renal disease” dan “treatment” dengan menggunakan batasan. Penelitian berbentuk kasus-kontrol, kohort, maupun potong lintang, dipublikasikan dalam bahasa Indonesia atau Inggris, dan diterbitkan dalam 20 tahun terakhir (2002-2022).

Hasil. Ditemukan enam artikel yang relevan terhadap pertanyaan klinis. Hasil telaah kritis dan telaah berdasarkan *validity, importance* dan *applicability*.

Kesimpulan. Hepatitis C pada anak seringkali tanpa gejala atau gejala ringan, memerlukan konfirmasi melalui pemeriksaan molekular. Terapi VHC pada anak PGK yang menjalani hemodialisis kontroversial, tetapi dosis disesuaikan interferon dan ribavirin dapat mencegah progresi penyakit. Klinisi harus mendiagnosis dan mengelola infeksi VHC pada anak PGK untuk mendukung eliminasi hepatitis pada 2030 sesuai target WHO. **Sari Pediatri** 2023;25(3):190-202

Kata kunci: hepatitis C, ginjal, kronik, hemodialisis

Evidence-based case report

Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection in Children with Chronic Kidney Disease in Indonesia

Ellen Wijaya,¹ Fatima Safira Alatas,² Cahyani Gita Ambarsari²

Background. Children with chronic kidney disease requiring hemodialysis are at high risk for hepatitis C virus infection. Infection with hepatitis C virus in children with chronic kidney disease necessitates proper diagnosis and management to prevent disease progression and complications leading to hepatocellular carcinoma.

Objective. To further explore the diagnosis and management of hepatitis C virus infection in children with chronic kidney disease in Indonesia.

Methods. Literature search in electronic databases, namely Pubmed[®], EBSCOHost[®], and manual searches. Keywords used were (“children” or “pediatric”) and “hepatitis C” and “end stage renal disease” and “treatment” with specific inclusion criteria. The research included case-control, cohort, and cross-sectional studies published in either Indonesian or English within the last 20 years (2002-2022).

Results. Six relevant articles were identified related to the clinical question. Results were critically reviewed based on validity, importance, and applicability.

Conclusion. Hepatitis C in children often presents with no or mild symptoms, requiring confirmation through molecular testing. The treatment of hepatitis C in pediatric end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis remains controversial, but adjusted doses of interferon and ribavirin may prevent disease progression. Clinicians need to diagnose and manage HCV infections in pediatric end-stage renal disease patients to support the WHO’s goal of eliminating hepatitis by 2030. **Sari Pediatri** 2023;25(3):190-202

Keywords: hepatitis C, chronic, kidney, hemodialysis

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

Infeksi virus hepatitis C (VHC) pada anak merupakan penyakit kronik yang memerlukan tata laksana jangka panjang dengan biaya besar. World Health Organization (WHO) menetapkan target eliminasi hepatitis pada tahun 2030.^{1,2} Angka kejadian VHC di Asia Tenggara adalah 14,8 per 100.000 penduduk. Prevalens infeksi VHC pada orang dewasa di Indonesia adalah 1,01% yaitu sekitar 2,6 juta penduduk pada tahun 2017.³ Namun belum ada data mengenai prevalens infeksi VHC pada anak di Indonesia.⁴

Pasien anak dengan penyakit ginjal kronik (PGK) yang menjalani transfusi darah berulang, serta hemodialisis merupakan kelompok risiko tinggi terkena infeksi VHC.⁵⁻⁸ Pada tahun 2008-2018, terdapat 22 unit hemodialisis di dunia yang mengalami kejadian luar biasa (KLB) VHC.⁶ Data yang tidak dipublikasi dari Unit Dialisis Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) melaporkan bahwa pada tahun 2015 terjadi *outbreak* infeksi VHC dengan enam pasien PGK stadium-5 yang menjalani hemodialisis mengalami serokonversi menjadi positif mengidap VHC. Pada umumnya infeksi VHC pada anak bersifat asimtomatik sehingga diagnosis ditegakkan berdasarkan serologi. Tata laksana hepatitis C pada anak masih menjadi kontroversi.⁸⁻¹⁰ Terapi hepatitis C pada anak yang disetujui sejak tahun 2008 adalah terapi kombinasi, yaitu interferon rekombinan α -2b dengan ribavirin, maupun *pegylated* (PEG)-interferon α -2b dengan ribavirin.^{11,12} Terapi VHC pada anak terus berkembang, diantaranya sofosbuvir/ ledipasvir.^{13,14} Hingga saat ini belum ada panduan mengenai penegakan diagnosis dan tata laksana kasus VHC dengan PGK pada anak di Indonesia. Tinjauan kasus ini bertujuan untuk mengulas tentang diagnosis dan tata laksana infeksi VHC pada anak dengan PGK di Indonesia.

Ilustrasi kasus

Kasus pertama adalah anak lelaki berusia 14 tahun dengan PGK stadium-5 akibat hipoplasia ginjal bilateral dan dipersiapkan untuk transplantasi ginjal. Pasien rutin menjalani hemodialisis dengan dialiser sekali pakai (*single-use dialyzer*), tidak pernah menerima transfusi darah, tidak pernah mendapat suntikan obat intra-vena selain saat hemodialisis, serta belum pernah menjalani rawat inap di rumah sakit. Pasien mengalami

serokonversi setelah satu tahun menjalani hemodialisis di Unit Dialisis Anak RSCM. Hasil pemeriksaan molekuler adalah kadar *riboxy nucleic acid* (RNA)-VHC $3,75 \times 10^5$ IU/mL, genotipe VHC adalah 1a dan fibroskan F1-F2.

Kasus kedua adalah anak perempuan berusia 16 tahun dengan PGK stadium-5 dan spina bifida yang diketahui sejak lahir. Pasien didiagnosis dengan PGK saat usia enam tahun. Pasien mendapat transfusi darah serta menjalani hemodialisis pertama kali pada usia 15 tahun. Pasien selalu menjalani hemodialisis dengan dialiser sekali pakai. Hasil pemeriksaan molekuler adalah kadar RNA-VHC $6,78 \times 10^7$ IU/mL, genotipe tidak dapat dideteksi dan fibroskan F0-F1.

Kedua pasien lahir dengan riwayat kehamilan dan persalinan tanpa penyulit, serta tumbuh kembang sesuai dengan usia. Imunisasi dasar lengkap dan riwayat nutrisi kesan cukup secara kuantitas dan kualitas. Tidak ada riwayat infeksi VHC pada anggota keluarga. Kedua pasien memperoleh terapi interferon 50 μ g subkutan tiap minggu dan ribavirin PO 2x50 mg. Pada kedua pasien terapi interferon akan diberikan selama satu tahun (total 48 kali). Pasien kasus pertama telah mendapat 20 kali suntikan interferon tanpa efek samping dengan hasil pemeriksaan kadar RNA VHC pasca-dosis interferon ke-12 adalah $4,87 \times 10^4$ IU/mL. Pada pasien kedua, terjadi beberapa efek samping sehingga pemberian interferon dihentikan sementara. Keluhan-keluhan pada pasien kedua mereda setelah penghentian interferon dan keluarga menolak untuk melanjutkan terapi interferon.

Metode

Prosedur pencarian pustaka dilakukan dengan menelusuri literatur secara online, menggunakan instrumen pencari Pubmed®, EBSCOHost®, dan penelusuran manual (Tabel 1). Kata kunci yang digunakan adalah ("*children*" atau "*pediatric*") dan "*hepatitis C*" dan "*end stage renal disease*" dan "*treatment*" dengan menggunakan batasan: penelitian berbentuk kasus-kontrol, kohort, maupun potong lintang, dipublikasikan dalam bahasa Indonesia atau Inggris, dan diterbitkan dalam 20 tahun terakhir (2002-2022) (Tabel 1). Berdasarkan metode penelusuran dengan kriteria di atas, didapatkan 201 artikel, dengan artikel yang relevan berjumlah 6 artikel.

Hasil

Penelusuran literatur pada makalah ini menemukan enam artikel yang relevan terhadap pertanyaan klinis.

Keenam artikel tersebut tertera pada Tabel 2. Hasil telaah kritis dan telaah berdasarkan *validity*, *importance* dan *applicability* tertera pada Tabel 3 dan 4 berturut-turut.

Tabel 1. Hasil penelusuran literatur

Database	Kata kunci penelusuran	Jumlah artikel yang didapat	Artikel yang relevan
Pubmed	("children" OR "pediatric") AND "hepatitis C" AND "end stage renal disease" AND "treatment"	17	4
EBSCOHost	("children" OR "pediatric") AND "hepatitis C" AND "end stage renal disease" AND "treatment"	154	0
Penelusuran manual	("children" OR "pediatric") AND "hepatitis C" AND "end stage renal disease" AND "treatment"	30	2

Tabel 2. Rangkuman studi

Parameter	Molle dkk. ²⁹	Shah dkk. ³⁰	Mogahed dkk. ³¹
	Level of evidence: 3b	Level of evidence: 2b	Level of evidence: 2b
Desain	Potong lintang	Kohort retrospektif	Kohort prospektif
Periode	2002	Januari hingga Desember 2013	
Lokasi	Divisi Nefrologi Anak di State University New York, Pusat Ilmu Kesehatan di Brooklyn (SUNY, HSCB)	Pakistan	Unit Hepatologi Anak, Rumah Sakit Anak Universitas Kairo, Mesir.
Tujuan	Menganalisis prevalensi infeksi VHC pada anak dengan ESRD, melakukan skrining untuk infeksi VHC, serta faktor risiko terkait penularannya.	Primer: menentukan tingkat infeksi HBsAg dan anti-VHC di antara anak-anak dengan ESRD. Sekunder: mengetahui etiologi, usia, dan gender yang paling dominan terinfeksi.	Menilai keamanan dan kemanjuran pengobatan dengan monoterapi PEG IFN-a2b pada anak-anak dan remaja dengan ESRD yang menjalani hemodialisis reguler.
Kriteria inklusi	Kelompok studi adalah semua anak dan remaja dengan ESRD. Kelompok kontrol adalah pasien yang didiagnosis dari klinik ginjal dengan penyakit ginjal kronis yang bersifat progresif, tetapi belum sampai ESRD.	Anak berusia di bawah 18 tahun yang didiagnosis dengan ESRD. ESRD ditegakkan sebagai individu yang memiliki laju filtrasi glomerulus (GFR) <15 mL/min/1.73m ² atau dengan tanda dan gejala gagal ginjal; termasuk pasien yang sedang menjalani dialisis atau transplantasi ginjal.	Anak usia 3 hingga 18 tahun, jumlah leukosit total (TLC) >3000/mm ³ , jumlah neutrofil absolut (ANC) ±1500/mm ³ , kadar Hb >7g/dL, jumlah trombosit ±75.000/mm ³ , albumin serum >3,5 g/dL, PT >3 detik di atas batas atas normal, TSH normal, kadar ANA <1/40, dan HBsAg negatif.

Parameter	Molle dkk. ²⁹ Level of evidence: 3b	Shah dkk. ³⁰ Level of evidence: 2b	Mogahed dkk. ³¹ Level of evidence: 2b
Partisipan	Total pasien adalah 37 orang, 16 menjalani HD, 1 menjalani dialisis peritoneal, dan 20 menjalani transplantasi ginjal. Sembilan belas pasien adalah laki-laki; 21 orang berkulit hitam, 14 Hispanik, dan 2 Asia. Rentang usia 6,8 hingga 21,6 tahun (rata-rata 16,4±4,3 tahun).	Populasi dibagi ke dalam 3 kategori usia, yaitu 1-9 tahun, 10-14 tahun, dan 15-19 tahun.	Tujuh belas pasien anak laki-laki dan perempuan yang telah didiagnosis PGK dan terinfeksi VHC secara kronis. Semua pasien menjalani hemodialisis reguler di Unit Nefrologi Anak dan sedang menunggu transplantasi ginjal.
Intervensi/ Paparan	Etiologi ESRD bervariasi, tetapi penyebab paling umum adalah glomerulosklerosis fokal segmental (FSGS), lupus eritematosus sistemik, dan ginjal displasia.	Faktor risiko terjadi serokonversi hepatitis B dan C pada anak dengan ESRD adalah adanya batu ginjal, sindrom nefrotik, sindrom nefritik (glomerulonefritis), uropati obstruktif, sindrom VUR (refluks vesikoureteral), dan SSK (<i>small shrunken kidneys</i>).	Dosis PEG IFN-a2b adalah 60 sampai 40 mg/m ² , diberikan dalam bentuk suntikan subkutan seminggu sekali. Massa kering tubuh dan tinggi badan dinilai setiap 3 bulan dengan perhitungan ulang dosis IFN yang sesuai. Pemeriksaan TSH dilakukan minggu ke 0, 12, 24, 48.
Luaran	Dari 6 pasien yang terinfeksi VHC, 2 pasien memiliki genotipe 1a, 2 genotipe 1b, dan 2 genotipe 2a. Dari 20 pasien dengan <i>allograft</i> ginjal yang berfungsi, 3 pasien (15%) memiliki bukti infeksi VHC. Dari 16 pasien HD, 4 (25%) memiliki bukti infeksi VHC. Total sebanyak 5 dari 27 (19%) pasien yang menerima transplantasi ginjal positif terinfeksi VHC. Tingkat prevalensi VHC yang hampir identik (20%) ditemukan pada pasien yang tidak pernah menerima transplantasi ginjal.	Persentase serokonversi virus Hepatitis C dan Hepatitis B pada pasien dengan ESRD adalah sebesar 1,1% pada kelompok 1-9 tahun, 2,8% pada kelompok 10-14 tahun, dan 2,9% pada kelompok 15-19 tahun.	Pada minggu ke-12, sebanyak 13 pasien (76,5%) mencapai <i>early virological response</i> (EVR) dini dan 3 pasien tidak memberi respon. Sembilan pasien memiliki VHC RNA negatif pada minggu ke 24, kecuali satu pasien. Lima dari 8 pasien menjalani transplantasi ginjal setelah 24 minggu terapi. Efek samping pengobatan dianalisis hingga minggu ke-28 dengan manifestasi gejala berupa demam (82,4%), anoreksia (76,5%), nyeri otot (75%), dan kelelahan (64,7%).
Bias	Bias seleksi.	Bias seleksi.	Bias seleksi.
Desain	Potong lintang (<i>cross sectional</i>)	Kohort retrospektif	Potong lintang (<i>cross sectional</i>)
Periode	April hingga Oktober 2014	Maret 1991 – Februari 2016 (25 tahun)	Februari – Juli 2019.
Lokasi	Unit Nefrologi, Rumah Sakit Anak Universitas Zagazig, Tiongkok.	<i>Children's Medical Center</i> di Tehran, Iran.	Departemen Nefrologi Anak, Rumah Sakit Dhaka Shishu, Bangladesh.
Tujuan	Evaluasi insiden hepatitis C pada anak dengan PGK dan morbiditas lainnya.	Evaluasi insiden seroprevalensi infeksi virus hepatitis B dan C pada anak-anak dengan PGK.	Evaluasi status infeksi hepatitis B dan C pada anak-anak dengan PGK di Bangladesh.
Kriteria inklusi	-	Anak berusia 3 hingga 18 tahun dengan PGK yang memiliki laju filtrasi glomerulus < 75 mililiter per menit per 1,7 meter persegi luas permukaan tubuh (<i>Beside Schwartz Formula</i>).	Sebagian besar peserta adalah laki-laki, dengan usia rerata adalah 8,56 ± 3,71 tahun, dan rentang usia adalah 0,58-14 tahun. Sebagian besar penderita mengalami PGK stadium-5 (34,3%).

Parameter	Molle dkk. ²⁹ Level of evidence: 3b	Shah dkk. ³⁰ Level of evidence: 2b	Mogahed dkk. ³¹ Level of evidence: 2b
Partisipan	Pasien dibagi menjadi dua kelompok; Grup A berisikan sembilan pasien PGK, tidak menjalani cuci darah dengan hepatitis C positif; Grup B berisikan 41 pasien PGK, tidak menjalani cuci darah dengan hepatitis C negatif.	Sebanyak 355 anak yang terdiri atas 178 anak laki-laki (50,1%), dan 177 anak perempuan (49,9%). Anak-anak dalam penelitian ini memiliki usia rerata 89,0±54,5 bulan dalam rentang usia 3 dan 201 bulan.	Semua pasien berada pada PGK stadium 3-5. Pasien dibagi menjadi tiga kelompok: PGK stadium 3-4; PGK stadium-5 pra-HD; dan PGK stadium-5 dengan <i>maintenance</i> HD yang telah menyelesaikan vaksinasi primer untuk hepatitis B dalam periode tersebut.
Intervensi/ Paparan	Etiologi PGK adalah sindrom nefrotik idiopatik (72% sebanyak 36 pasien), uropati obstruktif (22% sebanyak 11 pasien), dan penyakit ginjal kistik (6% sebanyak 3 pasien).	Semua pasien menjalani hemodialisis (p=0,037). Risiko hepatitis B atau C 5,9 kali lipat lebih besar pada anak perempuan dibandingkan dengan anak laki-laki (OR=5,94; p=0,047).	Penyebab paling umum dari PGK adalah uropati obstruktif yang ditemukan pada semua stadium PGK, sehingga menjadi penyebab terjadinya PGK stadium 4 dan stadium-5 pra-HD. Glomerulonefritis adalah penyebab paling umum kedua dan penyebab terjadinya PGK stadium-5.
Luaran	Sebanyak 50 pasien didiagnosis PGK dengan sembilan (18%) diantaranya ditemukan terinfeksi VHC.	Infeksi hepatitis B dijumpai pada 9 anak (2,5%), dan infeksi hepatitis C dijumpai pada 5 anak (1,4%). Selain itu, 4 dari 5 anak dengan Hepatitis C mengalami Hepatitis B secara bersamaan, yaitu 10 anak mengalami infeksi hepatitis B atau C sekaligus dengan prevalensi sebesar 2,8%. Hubungan yang signifikan tidak diamati antara hepatitis dan usia (p=0,872), tingkat keparahan PGK (p=0,122) dan transplantasi ginjal (p=0,954).	Sebagian besar populasi (54,3%) mengalami infeksi kurang dari 1 tahun. Semuanya negatif untuk HbsAg dan Anti-VHC. Titer anti HBs populasi maksimum (65,7%) berada dalam rentang 0≤10 mIU/mL dan hanya 14,3% yang memiliki seroproteksi (>100 mIU/mL).
Bias	Bias seleksi	Bias seleksi	Bias seleksi

Tabel 3. Telaah kritis studi observasional

Artikel	Molle dkk. ²⁹	Shah dkk. ³⁰	Mogahed dkk. ³¹
Desain penelitian	Potong lintang	Kohort retrospektif	Kohort prospektif
<i>Level of evidence</i>	3b	2b	2b
PICO	Anak dan remaja (tidak menyebutkan batasan usia).	Anak dan remaja berusia kurang dari 18 tahun.	Anak berusia 3 hingga 18 tahun.
P	Mengalami PGK stadium akhir.	Mengalami PGK stadium akhir	Mengalami PGK stadium akhir yang rutin menjalani hemodialisis.
I/E	-	-	-
C	Prevalensi infeksi VHC pada anak dengan ESRD, faktor risiko infeksi, dan baku emas penegakkan diagnosis VHC.	Primer: frekuensi infeksi Hepatitis B dan C; sekunder: etiologi, usia, dan gender yang paling dominan terinfeksi.	Keamanan dan kemanjuran pengobatan dengan monoterapi PEG IFN-a 2b.
O			
Pendahuluan	Studi bertujuan untuk mengetahui tingkat prevalensi infeksi VHC pada anak dengan ESRD, faktor risiko yang menyertainya, dan pemeriksaan laboratorium untuk skrining maupun diagnosis VHC yang akurat pada populasi pediatrik dengan ESRD.	Studi bertujuan untuk menentukan beban infeksi HBV dan VHC, menentukan etiologi penyebaran infeksi terutama pada anak-anak dengan PGK, mengidentifikasi daerah dengan endemisitas tinggi, serta memahami faktor risiko terkait dengan penularannya. Tujuan dinyatakan secara jelas pada bagian pendahuluan	Studi bertujuan untuk menilai efikasi dan tolerabilitas dari monoterapi PEG IFN-a2b pada anak yang terinfeksi VHC dengan PGK yang rutin menjalani hemodialisis. Tujuan dinyatakan secara jelas pada bagian pendahuluan
Metode	<ul style="list-style-type: none"> Jenis studi potong lintang tidak dinyatakan secara tersirat dalam studi ini. Jumlah sampel penelitian adalah 55 anak dan remaja, dengan 37 diantaranya menjalani dialisis atau transplantasi ginjal serta 18 diantaranya mengalami gagal ginjal kronis. Pembagian sampel penelitian sudah jelas. Lokasi penelitian adalah pada divisi Nefrologi Pediatrik, sehingga sesuai dengan peruntukannya. Faktor risiko dan parameter luaran sudah sesuai dengan tujuan studi ini. Studi ini menyajikan data numerik dalam bentuk <i>mean ± standard deviation</i> dan data prevalensi dalam bentuk proporsi. Penjelasan mengenai metode cukup jelas tetapi data yang terkumpul berasal dari 10 tahun yang lalu, sehingga kurang dapat menjadi panduan untuk mengulang studi ini di masa depan. 	<ul style="list-style-type: none"> Jenis studi kohort retrospektif dinilai sesuai dengan tujuan studi ini. Jumlah subjek penelitian adalah 444 anak, yang diperoleh melalui metode <i>total sampling</i> dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang jelas. Lokasi penelitian adalah pada rumah sakit di tengah kota, sehingga sampel yang datang dan dirujuk dari berbagai daerah dirasa cukup representatif. Faktor risiko dan parameter luaran sudah sesuai dengan tujuan studi ini. Studi ini menyajikan data numerik dalam bentuk <i>mean ± standard deviation</i>. Penjelasan mengenai metode cukup jelas sehingga dapat menjadi panduan untuk mengulang studi ini di masa depan. 	<ul style="list-style-type: none"> Jenis studi kohort prospektif dinilai sesuai dengan tujuan studi ini. Jumlah subjek penelitian adalah 17 pasien, tetapi tidak dijelaskan dasar perhitungan jumlah tersebut. Kriteria inklusi dan eksklusi dalam pemilihan pasien cukup jelas. Studi ini menyajikan data numerik dalam bentuk <i>mean ± standard deviation</i> untuk data berdistribusi normal dan median (<i>interquartile range</i>) untuk data berdistribusi tidak normal. Penilaian efikasi dan profil keamanan dari monoterapi ini dijabarkan dengan jelas. Penjelasan mengenai metode cukup jelas sehingga dapat menjadi panduan untuk mengulang studi ini di masa depan.

Artikel	Molle dkk. ²⁹	Shah dkk. ³⁰	Mogahed dkk ³¹
Hasil	<ul style="list-style-type: none"> Data demografis dan status klinis responden dijabarkan cukup baik tetapi kurang lengkap pada penelitian ini. Studi ini hanya menggunakan nilai <i>p-value</i> untuk menilai kemaknaan secara statistik. Studi ini tidak melakukan <i>matching</i> berdasarkan usia dan jenis penyakit pasien. Hasil yang diperoleh sebagian sesuai dengan rencana analisis pada bagian metode. 	<ul style="list-style-type: none"> Data demografis dan status klinis responden dijabarkan cukup baik pada penelitian ini. Studi ini tidak menggunakan nilai <i>p value</i> dan <i>confidence interval</i> untuk menilai kemaknaan secara statistik. Hasil yang diperoleh sesuai dengan rencana analisis yang telah dijelaskan pada metode. 	<ul style="list-style-type: none"> Data demografis dan status klinis responden kurang dijabarkan pada penelitian ini. Data laboratoris sebelum intervensi, tren gejala gastrointestinal sepanjang terapi, dan efek samping pengobatan dipaparkan dengan baik pada penelitian ini. Hasil yang diperoleh sesuai dengan rencana analisis yang telah dijelaskan pada metode.
Diskusi	<p>Pada bagian studi, dijelaskan bahwa data yang terkumpul dari 10 tahun yang lalu menunjukkan bahwa infeksi VHC masih menjadi masalah klinis yang penting pada anak-anak ESRD. Terdapat korelasi antara infeksi VHC dan lamanya waktu HD, meskipun mekanisme yang mendasari fenomena ini masih belum jelas.</p>	<p>Pada bagian diskusi, dijelaskan keunggulan dari studi ini yaitu memiliki ukuran sampel yang jauh lebih besar dan dilakukan pada pusat studi ginjal anak. Akan tetapi, kelemahan dari studi ini adalah sifatnya yang retrospektif, sehingga setiap kasus yang terjadi sebelum atau sesudah tahun 2013 tidak diperhitungkan.</p>	<p>Pada studi ini dijelaskan beberapa keterbatasan yaitu tingginya angka putus berobat (<i>drop out</i>). Akibat komplikasi yang terkait dengan kondisi ginjal pasien dan efek samping dari terapi IFN.</p>
PICO			
P	Anak berusia 5-15 tahun	Anak berusia 3-18 tahun	Anak berusia 6 bulan hingga 18 tahun. Mengalami PGK dalam berbagai tingkat keparahan.
I/E	Mengalami PGK yang tidak sedang menjalani hemodialisis.	Mengalami PGK dengan GFR < 75 ml/menit/ 1,73m ²	-
C	-	-	Terjadinya serokonversi Hepatitis B dan C yang diukur dalam bentuk titer anti-HBs (mIU/mL) di antara berbagai tingkat keparahan PGK.
O	Usia, durasi penyakit, morbiditas yang mencakup efek pada tekanan darah, perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR), kadar hemoglobin, kadar urea dan kreatinin serum.	Terjadinya serokonversi infeksi Hepatitis B dan C.	
Pendahuluan	<p>Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi infeksi VHC pada anak dengan PGK yang belum menjalani hemodialisis (HD) sehubungan dengan frekuensi kejadian, usia, durasi penyakit, dan morbiditasnya, yaitu mencakup efek pada tekanan darah, estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR), kadar hemoglobin, ureum, dan kadar kreatinin serum. Tujuan dinyatakan secara jelas pada bagian pendahuluan</p>	<p>Studi ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi hepatitis anak di antara wilayah geografis Iran yang berbeda beserta faktor risikonya. Tujuan dinyatakan secara jelas pada bagian pendahuluan.</p>	<p>Studi ini bertujuan untuk mengetahui PGK sebagai faktor risiko munculnya infeksi hepatitis B dan C. Tujuan dinyatakan secara jelas pada bagian pendahuluan.</p>

Artikel	Molle dkk. ²⁹	Shah dkk. ³⁰	Mogahed dkk. ³¹
Metode	<ul style="list-style-type: none"> Jenis studi potong lintang dinilai sesuai dengan tujuan studi. Jumlah subjek penelitian adalah 50 anak, tetapi tidak dijelaskan perhitungan jumlah tersebut. Studi dilakukan pada unit Nefrologi khusus di <i>Zagazig University Children Hospital</i>, sehingga penanganan PGK bersifat komprehensif. Studi ini menyajikan data numerik dalam bentuk <i>mean ± standard deviation</i>. Penjelasan mengenai metode cukup jelas sehingga dapat menjadi panduan untuk mengulang studi di masa depan. 	<ul style="list-style-type: none"> Jenis studi kohort retrospektif dinilai sesuai dengan tujuan studi. Jumlah subjek penelitian adalah 355 anak, tetapi tidak dijelaskan dasar perhitungan jumlah tersebut. Studi dilakukan di <i>Children's Medical Center</i> di Tehran, Iran. Studi ini menyajikan data numerik dalam bentuk <i>mean ± standard deviation</i>. Penjelasan mengenai metode cukup jelas sehingga dapat menjadi panduan untuk mengulang studi di masa depan. 	<ul style="list-style-type: none"> Jenis studi potong lintang dinilai sesuai dengan tujuan studi. Jumlah subjek penelitian adalah 35 anak, yang diperoleh berdasarkan <i>purposive random sampling</i>. Studi dilakukan di Departemen Nefrologi Anak, Rumah Sakit Dhaka Shishu, Bangladesh yang merupakan rumah sakit besar dan khusus nefrologi. Studi ini menyajikan data numerik dalam bentuk <i>mean ± standard deviation</i>. Penjelasan mengenai metode cukup jelas sehingga dapat menjadi panduan untuk mengulang studi di masa depan.
Hasil	<ul style="list-style-type: none"> Data demografis dan status klinis responden dijabarkan dengan baik pada penelitian ini. Studi ini tidak menggunakan nilai <i>p value</i> dan <i>confidence interval</i> untuk menilai kemaknaan secara statistik. Hasil yang diperoleh sesuai dengan rencana analisis yang telah dijelaskan pada metode. 	<ul style="list-style-type: none"> Data demografis dan status klinis responden pada awal penelitian dijabarkan dengan baik pada penelitian ini. Studi ini menggunakan nilai <i>p value</i> dan <i>confidence interval</i> untuk menilai kemaknaan secara statistik. Uji multivariat menampilkan data <i>effect size</i> dalam bentuk rasio odds (OR). Hasil yang diperoleh sesuai dengan rencana analisis yang telah dijelaskan pada metode. 	<ul style="list-style-type: none"> Data demografis dan status klinis responden pada awal penelitian dijabarkan dengan baik dalam bentuk persentase (%) Studi ini menggunakan nilai <i>p value</i> dan <i>confidence interval</i> untuk menilai kemaknaan secara statistik. Uji multivariat dilakukan dengan ANOVA dengan variasi antar sampel dinilai dengan nilai F. Hasil yang diperoleh sesuai dengan rencana analisis yang telah dijelaskan pada bagian metode.
Diskusi	Data AST dan ALT serta hubungannya dengan parameter laboratois lain dijelaskan dengan baik, akan tetapi kelemahan penelitian tidak disebutkan dalam penelitian ini.	Keterbatasan dalam penelitian ini adalah desain kohort yang bersifat retrospektif, sehingga terdapat beberapa <i>missing data</i> dan tidak semua luaran penelitian ditampilkan sebab tidak semua faktor risiko berhasil diperoleh.	Etiologi tersering PGK dan tingkat serokonversi hepatitis B dan C pada pasien PGK telah dijelaskan dengan baik dengan membandingkannya dengan temuan penelitian lain. Akan tetapi kelemahan penelitian tidak disebutkan dalam penelitian ini.

Tabel 4. Telaah VIA (*validity, importance, applicability*)

Judul/Parameter	Validity	Importancy	Applicability
<p><i>Safety and Efficacy of Pegylated Interferon Alpha-2b Monotherapy in Hepatitis C Virus-Infected Children with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis</i> (Mogahed et al., 2016)³¹</p>	<p>Kriteria inklusi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Berusia 3 hingga 18 tahun Jumlah leukosit total (TLC) >3000/mm³ Jumlah neutrofilik absolut (ANC) ≥1500/mm³ Kadar hemoglobin >7g/dL Jumlah trombosit ≥ 75.000/mm³ Albumin serum >3,5 g/dL PT ≤3 detik di atas normal, TSH normal ANA <1/40 HBsAg negatif. <p>Kriteria eksklusi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Indeks massa tubuh ≥ persentil-95 (dihitung menggunakan berat badan kering segera setelah sesi HD). Memiliki diabetes yang tidak terkontrol, penyakit jantung dekompensasi, kondisi neurologis signifikan yang memerlukan pengobatan, gangguan kejiwaan, retinopati, penyakit autoimun. Menggunakan steroid atau terapi immunosupresif. Pasien penyalahgunaan zat. Menggunakan terapi IFN dalam satu tahun sebelumnya. Memiliki penyakit hati dekompensata (gagal hati), atau penyebab lain selain VHC. 	<p>Penelitian ini berguna bagi kalangan tenaga kesehatan, khususnya yang bekerja di unit nefrologi pediatrik untuk mengetahui keamanan dan efikasi dari pengobatan monoterapi PEG IFN-a2b pada anak dengan Hepatitis C yang rutin menjalani hemodialisis.</p>	<p>Hasil penelitian ini dapat diterapkan untuk mencari pengobatan terbaik bagi anak dengan hepatitis C yang menjalani hemodialisis, agar tercapai <i>early virological response</i> (EVR) dalam tingkat yang diharapkan dan efek samping pengobatan yang minimal.</p>
	<p>Validitas seleksi: penelitian terdiri atas 17 pasien anak dengan PGK dan ESRD yang terinfeksi VHC kronis di unit Hepatologi Pediatrik, Universitas Kairo. Tidak terdapat perhitungan besar sampel minimal maupun pernyataan seleksi populasi dilakukan secara random atau non-random.</p>		
	<p>Validitas informasi: Pasien diberikan <i>informed consent</i>, dijelaskan mengenai evaluasi pra-penelitian, rangkaian pemeriksaan laboratorium yang harus dijalani, dan pemantauan efek samping serta keamanan obat.</p>		
	<p>Validitas pengontrol perancu: Tidak dijelaskan lebih lanjut mengenai variabel perancu dalam penelitian ini.</p>		
	<p>Validitas analisis: Uji statistik yang digunakan dalam studi ini adalah uji T berpasangan dan tidak berpasangan untuk data berdistribusi normal, dan uji Mann Whitney serta uji Wilcoxon untuk data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan secara statistik ditentukan dengan p-value <0.05.</p>		
	<p>Validitas temporal: pasien dengan VHC kronis dan ESRD yang mengalami <i>dropout</i> hanya 2 pasien (11.8%).</p>		
	<p>Validitas kekuatan hubungan: Terdapat peningkatan yang signifikan secara statistik dari ALT setelah 12 dan 24 minggu, penurunan TLC yang signifikan secara statistik setelah 12 minggu, dan penurunan jumlah trombosit setelah 24 minggu pengobatan dengan IFN.</p>		
	<p>Validitas efek dosis: Dosis PEG IFN-a2b adalah 60 sampai 40 mg/m², diberikan dalam bentuk suntikan subkutan seminggu sekali. Pada minggu ke-12, sebanyak 13 pasien (76,5%) mencapai <i>early virological response</i> (EVR) dini dan 3 pasien tidak memberi respon. Sembilan pasien memiliki VHC RNA negatif pada minggu ke-24, kecuali satu pasien. Lima dari 8 pasien menjalani transplantasi ginjal setelah 24 minggu terapi. Efek samping pengobatan dianalisis hingga minggu ke-28 dengan manifestasi gejala berupa demam (82,4%), anoreksia (76,5%), nyeri otot (75%), dan kelelahan (64,7%).</p>		

Pembahasan

Infeksi VHC adalah infeksi sistemik pada hati berupa inflamasi dan atau nekrosis hepatosit serta infiltrasi lobular oleh sel mononuklear yang disebabkan oleh VHC yang merupakan virus RNA beruntai tunggal dari genus *Hepacivirus* dalam famili *Flaviviridae*. Virus hepatitis C memiliki 6 genotipe, yaitu genotipe 1-6 dengan beberapa sub-tipe yang diberi kode dengan huruf terkait respons terhadap terapi. Genotipe yang paling sering ditemukan adalah genotip 1a, 1b, 2a, dan 2b.^{9,15} Kasus pertama mengalami infeksi oleh genotipe 1a, sedangkan kasus kedua tidak dapat ditentukan genotipe yang masih mungkin terjadi akibat mutasi gen. Infeksi VHC pada anak umumnya memiliki progresivitas lambat menjadi fibrosis, bahkan sebagian kasus dapat mengalami resolusi spontan.¹⁶ Karsinoma hepatoseluler (KHS) memerlukan jangka waktu yang lama sejak terinfeksi VHC dan jarang terjadi pada anak.^{9,15-17}

Penularan VHC pada pasien risiko tinggi seperti PGK dapat berkaitan dengan transfusi darah atau proses dialisis yang tidak steril.^{18,19} Berdasarkan rekomendasi *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), setiap pasien PGK stadium-5 yang akan mulai menjalani hemodialisis atau pindah ke unit hemodialisis lain perlu menjalani pemeriksaan ada tidaknya infeksi VHC.^{20,21} Prevalensi pasien anak dengan PGK yang terinfeksi VHC adalah sebesar 18% (9 dari 50 anak), dan prevalensi VHC pada pasien anak dengan PGK yang menjalani hemodialisis adalah 25% (4 dari 16 anak). Persentase serokonversi ini meningkat seiring pertambahan usia, seperti yang ditemukan sebesar 1,1% pada kelompok 1-9 tahun, 2,8% pada kelompok 10-14 tahun, dan 2,9% pada kelompok 15-19 tahun.

Pada kasus ini, kedua pasien telah menjalani pemeriksaan anti VHC dengan hasil non-reaktif sebelum menjalani hemodialisis rutin di rumah sakit. Pasien pertama tidak memiliki riwayat transfusi darah sehingga transmisi VHC diduga berkaitan dengan hemodialisis, sedangkan pada kasus kedua masih mungkin disebabkan oleh transfusi darah. Namun, sulit untuk membuktikan sumber infeksi VHC yang pasti pada kedua kasus ini. Prosedur hemodialisis pada kedua pasien tidak pernah menggunakan dialiser yang dipakai berulang (*dialyzer reuse*). Namun demikian, penularan infeksi VHC pada hemodialisis biasanya memang bukan diakibatkan oleh mesin maupun selang

hemodialisis, melainkan dari kepatuhan terhadap protokol pembersihan yang tidak baik selama proses hemodialisis ataupun pada proses pergantian antar *shift* hemodialisis sehingga menyebabkan terjadi transmisi atau kontaminasi dari sampel darah yang mengandung VHC.

Penelitian yang dilakukan oleh Molle dkk²⁹ pada tahun 2002 menunjukkan bahwa infeksi VHC berkorelasi dengan lama durasi HD. Lebih lanjut, tidak terdapat korelasi signifikan antara infeksi VHC dengan usia, jenis kelamin, ras, atau jumlah unit darah yang ditransfusikan. Akan tetapi, pada penelitian yang dilakukan oleh Ataei dkk pada tahun 2018, risiko hepatitis B atau C adalah 5,9 kali lipat lebih tinggi pada anak perempuan dibandingkan anak laki-laki.³² Lebih lanjut, pada penelitian oleh Shah dkk pada tahun 2015, faktor risiko terjadi serokonversi hepatitis B dan C pada anak dengan ESRD adalah adanya batu ginjal, sindrom nefrotik, uropati obstruktif, sindrom nefritik (glomerulonefritis), sindrom VUR (refluks vesikoureteral), dan SSK (*small shrunken kidneys*).³⁰

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mengeluarkan berbagai instrumen yang dapat membantu memastikan prosedur pencegahan infeksi, khususnya VHC di fasilitas hemodialisis.²² Hal sederhana seperti mencuci tangan sebelum, dan sesudah tindakan atau terpapar pasien mampu mencegah transmisi infeksi VHC. *European Renal Best Practice* (ERBP) menyarankan isolasi pasien terinfeksi VHC dalam pelaksanaan hemodialisis, tetapi hal tersebut belum dinyatakan dalam rekomendasi KDIGO 2018.^{21,23} Studi tahun 2018 menemukan adanya peningkatan kejadian infeksi VHC pada pasien dewasa yang menjalani hemodialisis di sebuah fasilitas di Indonesia yang tidak menerapkan isolasi pasien VHC dibandingkan dengan sebuah fasilitas di Malaysia yang menerapkan isolasi pasien VHC.²⁴

Pada umumnya infeksi VHC pada anak bersifat asimtomatik atau hanya memiliki gejala ringan yang tidak spesifik, maka diagnosis infeksi VHC hanya dapat ditegakkan dengan pemeriksaan awal laboratorium, fungsi hati, dan uji serologi hepatitis C. Pasien dengan risiko tinggi, seperti PGK yang menjalani hemodialisis pada unit dialisis dengan prevalensi VHC yang tinggi perlu menjalani uji molekuler berupa *enzyme linked immunosorbant assay* (ELISA) atau *polymerase chain reaction* (PCR) sebelum mulai hemodialisis, dan sebaiknya pemeriksaan tersebut rutin diulang tiap enam bulan.²⁵ Studi oleh Molle dkk²⁹ tahun 2002

menunjukkan bahwa peningkatan serum enzim transaminase kurang sesuai untuk digunakan sebagai prediktor infeksi VHC pada anak dengan ESRD, mengingat hampir semua anak yang terinfeksi VHC memiliki kadar serum transaminase yang normal. Dengan demikian, uji ELISA dan PCR diperlukan untuk memaksimalkan sensitivitas diagnostik pada VHC. Kedua pasien ini tidak pernah terlihat kuning secara klinis, tidak ada peningkatan kadar bilirubin yang signifikan, dan tidak ada keluhan spesifik yang berkaitan dengan infeksi VHC sehingga diagnosis hepatitis C baru diketahui melalui pemeriksaan rutin tiap enam bulan berupa reaktivitas anti VHC dan kadar RNA VHC yang tinggi

Tujuan pengobatan infeksi VHC adalah eliminasi virus dan mencegah progresivitas penyakit menjadi sirosis maupun karsinoma hepatoselular.¹⁷ Indikasi pengobatan diantaranya adalah peningkatan kadar AST terus menerus, ditemukan VHC RNA, dan terjadinya fibrosis portal atau inflamasi pada biopsi hati.²⁶ Kontraindikasi penggunaan interferon antara lain adalah kondisi depresi berat, gagal hati, dan penyakit autoimun. Pengobatan VHC pada usia anak seringkali tidak mencapai respons yang diharapkan seperti pada pasien dewasa dan efek samping terjadi lebih sering dan berat sehingga masih menjadi kontroversi. Efek samping yang dapat terjadi diantaranya demam, nyeri kepala, penurunan berat badan, gangguan neurologis, gangguan gastrointestinal, gangguan fungsi tiroid serta dermatitis.^{11,12}

Pengobatan hepatitis C pada anak usia tiga tahun atau lebih menggunakan PEG-interferon α -2b dikombinasi dengan ribavirin telah disetujui oleh FDA dan EMA di Amerika Serikat dan Eropa sejak Desember 2008 dan September 2009. Pada tahun 2019, FDA menyetujui penggunaan kombinasi ledipasvir dan sofosbuvir pada anak usia 3 tahun atau lebih yang terinfeksi VHC genotip 1, 4, 5, dan 6 tanpa sirosis atau dengan sirosis yang terkompensasi. Namun belum ada penelitian lebih lanjut penggunaan terapi tersebut pada pasien dengan gangguan ginjal tahap akhir atau hemodialisis.^{11,27} Pengobatan antivirus dengan interferon (IFN) dikontraindikasikan setelah transplantasi ginjal karena risiko adanya reaksi penolakan, sehingga pengobatan dianjurkan sebelum menjalani transplantasi.

Anak dengan infeksi VHC disertai PGK yang menjalani hemodialisis diberikan terapi kombinasi dengan dosis reduksi, yaitu PEG-interferon α -2b

dengan dosis $45 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{minggu}$ sub-kutan, dan ribavirin dengan dosis $2,5\text{-}3,75 \text{ mg}/\text{kg}/\text{hari}$ dibagi dua dosis. Respons pasien terhadap terapi VHC dinyatakan dengan *sustained virological response* (SVR), yaitu tidak terdeteksinya VHC RNA dalam darah pada enam bulan pasca-penghentian terapi antivirus. Pemberian terapi kombinasi PEG-interferon- α dan ribavirin memiliki angka *sustained virological response* (SVR) sebesar 64%, dibandingkan monoterapi interferon dengan angka SVR sebesar 33%, sehingga terapi kombinasi dilaporkan lebih superior dibandingkan monoterapi. Pada kasus ini, kedua pasien diberi terapi kombinasi PEG-interferon α -2b dan ribavirin dengan dosis reduksi, yaitu PEG-interferon α -2b $45 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{minggu}$ sub-kutan, dan ribavirin dengan dosis $3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{hari}$. Alasan pemilihan terapi ini karena *pegylated*-interferon mempunyai waktu paruh yang lebih lama karena bersihan ginjal yang lebih rendah, memberikan perlindungan terhadap proteolisis serta mengurangi toksisitas dan antigenisitas. Ribavirin menyebabkan molekul virus mengalami mutasi dan tidak dapat menginfeksi lebih lanjut.^{12,14} Pemberian ribavirin pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis membutuhkan pemantauan yang intensif. Ribavirin memiliki efek samping berupa anemia hemolitik yang dapat sangat berbahaya pada pasien PGK, sementara pasien PGK memiliki kecenderungan mengalami anemia renal akibat defisiensi eritropoetin dan kehilangan darah melalui sesi hemodialisis.^{6,7} Lama pengobatan VHC genotipe 1 adalah 48 minggu, sedangkan genotipe 2, dan 3 adalah 24 minggu. Kedua pasien ini mula-mula direncanakan untuk mendapatkan terapi selama 48 minggu, tetapi kasus kedua mengalami demam, kejang, dan diare yang diduga merupakan efek samping terapi sehingga interferon dihentikan. Keluhan pada pasien kedua mereda setelah penghentian terapi.

Belum ada rekomendasi tata laksana infeksi VHC pada anak dengan PGK di Indonesia. Keberhasilan terapi VHC pada anak dengan gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Indonesia telah dilaporkan pada dua kasus menggunakan *direct acting antiviral agents* (DAAs) berupa sofosbuvir/ledipasvir setelah transplantasi ginjal dilakukan. Kedua kasus tersebut sebelumnya mengalami kegagalan terapi dengan interferon selama menjalani hemodialisis sehingga terapi DAAs diberikan pada satu tahun pasca-transplantasi ginjal ketika fungsi ginjal sudah normal dan stabil.¹⁴

Dalam memulai terapi interferon bagi pasien anak dengan hemodialisis, edukasi yang perlu diberikan meliputi kondisi pasien, kemungkinan perjalanan

penyakit, pengobatan, rencana evaluasi, biaya pengobatan, prognosis, dan penjelasan bahwa VHC tidak dapat bertransmisi melalui kontak sederhana sehingga tidak ada batasan bagi pasien anak dengan VHC untuk berpartisipasi dalam interaksi dengan anak sebaya. Pada kedua kasus ini prognosis *ad vitam* dan *ad functionam* adalah dubia. Prognosis *ad sanationam* adalah dubia *ad malam* karena pasien dengan hepatitis C masih memiliki risiko terjadinya reinfeksi, meskipun telah terjadi resolusi. Prognosis pasien hepatitis C dengan PGK kurang baik dibandingkan pasien hepatitis C tanpa disertai PGK. Target eliminasi hepatitis pada tahun 2030 hanya bisa tercapai apabila implementasi kebijakan terkait skrining diagnosis dini dan tindakan pencegahan dapat berjalan secara optimal terutama di negara dengan kejadian VHC yang tinggi.²⁸

Kesimpulan

Hepatitis C pada anak seringkali asimtomatik atau gejala yang ringan seperti pada kedua kasus sehingga penegakan diagnosis perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan molekular. Terapi infeksi VHC pada anak dengan PGK yang menjalani hemodialisis masih menjadi kontroversi, namun pemberian interferon dan ribavirin dengan penyesuaian dosis diharapkan dapat mencegah progresivitas penyakit dan KHS. Penting bagi klinisi untuk melakukan diagnosis dini dan tata laksana adekuat pada anak PGK dengan infeksi VHC sebagai upaya bersama untuk eliminasi penyakit hepatitis pada tahun 2030 sesuai dengan target WHO.

Daftar pustaka

1. Khaderi S, Shepherd R, Ross JA, Leung DH. Hepatitis C in the pediatric population: transmission, natural history, treatment and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014;20:1281-6.
2. Global hepatitis report. World Health Organization. 2017. Diunduh pada 1 Mei 2021. Didapat dari: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 150 ribu orang potensial alami hepatitis kronis. 2017. Diunduh pada 15 Mei 2021. Didapat dari: <https://www.kemkes.go.id/article/view/17072800006/150-ribu-orang-potensial-alami-hepatitis-kronis.html>.
4. Jonathan S, Jack W. Situation Analysis Of Viral Hepatitis In Indonesia: A Policy Report, July 2018. Diunduh pada 1 Mei 2021. Didapat dari: <http://cevhap.org/index.php/resources/cevhap-publications/item/29-situation-analysis-of-viral-hepatitis-in-indonesia-a-po>.
5. Menon S, Munshi R. Blood-borne viral infections in pediatric hemodialysis. *Ped Nephrol* 2019;34:1019-31.
6. Youssef DM, Abdo H, Alakhras A, Adham T, Mohamoud AH. Hepatitis C in children with chronic kidney disease: a single-center, Egypt. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28:102.
7. Khedmat H, Amini M, Chehreh MEG, Agah S. Hepatitis C virus infection in dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:1-8.
8. Nguyen D, Gutowski J, Ghiselli M, dkk. A Large Outbreak of Hepatitis C Virus Infections in a Hemodialysis Clinic. *Infect Control & Hospital Epidemiol* 2015;37:125-33.
9. Lee A, Rajanayagam J, Hady MA. Chronic hepatitis C infection in children: current treatment and new therapies. *J Clin Hepatol* 2015;3:36-41.
10. Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children?. *World J Gastroenterol* 2015;21:10783-9.
11. Liu CH, Huang CF, Liu CJ, dkk. Pegylated interferon α -2a with or without low dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:729-38.
12. Sluzewski W, Kowala-Piaskowska A, Wysocki J, dkk. Treatment of chronic hepatitis C in children with pegylated interferon α -2a and ribavirin a multi-center study. *Acta Pol Pharm* 2012;69:319-26.
13. Abdel Ghaffar TY, El Naghi S, Abdel Gawad M, dkk. Safety and efficacy of combined sofosbuvir/daclatasvir treatment of children and adolescents with chronic hepatitis C genotype 4. *J Viral Hepat* 2019;26:263-70.
14. Ambarsari CG, Hidayati EL, Hasan I, Grace A, Oswari H. Successful treatment of hepatitis C virus infection using direct-acting antiviral agents (DAAs) in children with kidney transplantation: a case series. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2020;13:139-46.
15. Yazigi N, Balisteri W. Viral Hepatitis. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-19. Philadelphia: Saunders; 2011.h.1400-5.
16. Wirth S. Current treatment options and response rate in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012;18:99-104.
17. Kimer N, Dahl EK, Gluud LL, Krag A. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2012;2:e001313.
18. Sreedharan R, Avner ED. Chronic kidney disease. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-19. Philadelphia: Saunders; 2011.h.1822-5.
19. Su Y, Norris JL, Zang C, Peng Z, Wang N. Incidence of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int* 2013;17:532-41.
20. Jadoul M, Berenguer M, Doss W, dkk. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney*

- Int 2018;94:663-73.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney International* 2008;73:S1-69.
 22. CDC Urging Dialysis Providers and Facilities to Assess and Improve Infection Control Practices to Stop Hepatitis C Virus Transmission in Patients Undergoing Hemodialysis. *Am J of Transplantation* 2016;16:1633-4.
 23. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.
 24. Ramatillah D, Syed Sulaiman S, Khan A. Hepatitis C infection become a common issue among hemodialysis patients in a hemodialysis center Jakarta, Indonesia, and survival comparison of hemodialysis patients with hepatitis infection between two hemodialysis centers in Jakarta, Indonesia, and Penang, Malaysia. *J of Global Infect Dis* 2018;10:37.
 25. Owens D, Davidson K, Krist A, dkk. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults. *JAMA* 2020;323:970.
 26. Druyts E, Thorlund K, Wu P, dkk. Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2a or alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescent: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:961-7.
 27. FDA Approves New Treatment for Pediatric Patients with Any Strain of Hepatitis C. U.S. Food and Drug Administration. 2020. Diunduh pada 1 Mei 2021. Didapat dari: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pediatric-patients-any-strain-hepatitis-c>.
 28. Heffernan A, Cooke G, Nayagam S, Thursz M, Hallett T. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *The Lancet* 2019;393:1319-29.
 29. Molle ZL, Baqi N, Gretch D, Hidalgo G, Tejani A, Rabinowitz SS. Hepatitis C infection in children and adolescents with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2002;17:444-9.
 30. Shah SR, Khan MS, Alam MT, Salim A, Hussain M, Altaf A. End Stage Renal Disease: Seroprevalence of Hepatitis B and C along with Associated Aetiology and Risk Factors in Children. *J Trop Med* 2015;2015:936094.
 31. Mogahed EA, Abdelaziz H, Helmy H, Ghita H, Abdel Mawla MA, Hassanin F, dkk. Safety and Efficacy of Pegylated Interferon Alpha-2b Monotherapy in Hepatitis C Virus-Infected Children with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *J Interferon Cytokine Res* 2016;36:681-8.
 32. Ataei N, Hosseini M, Yousefifard M, Oraii A, Ataei F, Abbasi A, dkk. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infection in children with chronic kidney diseases; a historical cohort study. *Int J Pediatr* 2018;6:6911-7.
 33. Ara J. Assessment of hepatitis B and hepatitis C status in children with chronic kidney disease. *Paediatric Nephrology J Bangladesh*. 2021;6:70-4.

Lampiran

Diagram Alur Pencarian Literatur

