

## Hepatitis C: Epidemiologi, Etiologi, dan Patogenitas

**Alhawaris**

Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda  
Email: [waris\\_borneo@yahoo.com](mailto:waris_borneo@yahoo.com)

### Abstract

Hepatitis is an inflammatory disease of the liver caused by various factors, one of which is a viral infection. Hepatitis C Virus (HCV) is a virus with the RNA genome that can cause infection in liver cells (hepatocytes) that can be transmitted through the blood (blood-borne disease). HCV has various genotypes spread in various parts of the earth that have been identified and classified. HCV is composed of various proteins which are the result of HVC RNA expression. These proteins consist of structural and non-structural proteins that have their respective functions, especially when infecting host cells. HCV proteins can initiate immune system. Thus, it can trigger immune response to HCV. The HCV genome can mutate so that it can avoid the host's immune response. Failure of the body's immune response to eliminate HCV causes damage to hepatocytes and potentially cirrhosis even cancer. Co-infection of HCV with other microorganisms or other substances that can reduce the normal function of the liver can worsen the course of liver disease. Genetic variations and the speed at which HCV mutates make it difficult to obtain the right vaccine for the virus, so it has the potential to become a silent epidemic disease.

**Keywords:** Hepatitis C, HCV, Genome, Immune Response

### Abstrak

Hepatitis merupakan penyakit peradangan pada organ hati yang disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah infeksi virus. Virus Hepatitis C (VHC) merupakan salah satu virus dengan genom RNA yang dapat menyebabkan infeksi pada sel-sel hati (hepatosit) yang dapat menular melalui darah. VHC memiliki berbagai genotipe yang tersebar di berbagai belahan bumi yang telah teridentifikasi dan terklasifikasi. VHC tersusun atas berbagai protein yang merupakan hasil ekspresi RNA VHC. Protein tersebut terdiri atas protein struktural maupun non-struktural yang memiliki fungsi masing-masing, khususnya pada saat menginfeksi sel inang. Protein-protein VHC tersebut dapat menginisiasi sistem pertahanan tubuh sehingga timbul respon imun tubuh terhadap VHC. Genom VHC dapat mengalami mutasi sehingga mampu menghindari respon imun inangnya. Kegagalan respon imun tubuh untuk mengeliminasi VHC menyebabkan kerusakan pada sel-sel hati hingga berpotensi mengalami sirosis bahkan kanker. Ko-infeksi VHC dengan infeksi mikroorganisme lainnya atau bahan-bahan lainnya yang dapat menurunkan fungsi normal organ hati dapat memperparah perjalanan penyakit hati. Variasi genetik dan kecepatan VHC untuk bermutasi menyebabkan sulitnya memperoleh vaksin yang tepat untuk virus tersebut, sehingga berpotensi menjadi penyakit yang bersifat *silent epidemic*.

**Kata Kunci:** Hepatitis C, VHC, Genom, Respon Imun

**Submitted:** 05 Agustus 2019

**Accepted:** 06 November 2019

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i2.132>

## ■ Pendahuluan

Hepatitis merupakan penyakit peradangan pada hati yang dapat disebabkan oleh berbagai kausa, termasuk infeksi virus. Infeksi virus tersebut dapat menyebabkan timbulnya cedera, peradangan, bahkan kematian sel-sel yang terinfeksi pada organ hati [1]. Virus Hepatitis C (VHC) merupakan salah satu virus penyebab hepatitis dan dianggap menimbulkan dampak yang paling besar di antara virus-virus lain penyebab hepatitis. Kebanyakan orang yang terinfeksi virus hepatitis C tidak menunjukkan adanya gejala. Kenyataannya, banyak orang yang tidak tahu bahwa mereka telah terinfeksi virus hepatitis C hingga muncul kerusakan yang fatal pada organ hati mereka (*silent epidemic*). Kerusakan tersebut dapat berupa kegagalan fungsi hati, sirosis, atau kanker hati yang dapat muncul beberapa tahun setelah infeksi (hepatitis C kronis) [2]. Sejumlah penelitian juga membuktikan bahwa kejadian karsinoma hepatoselular (HCC=Hepatocellular Carcinoma) berkaitan erat dengan infeksi virus hepatitis C [3].

Virus hepatitis C (VHC) pertama kali dikenal pada tahun 1989, namun misteri mengenai virus tersebut masih belum terpecahkan dengan jelas pada saat itu. Sekitar sepuluh tahun sebelumnya, sejumlah korban bermunculan yang diduga disebabkan oleh infeksi virus hepatitis. Namun ketika diperiksa, tes untuk hepatitis A dan B menunjukkan hasil yang negatif sehingga penyakit ini dikenal sebagai hepatitis non-A, non-B (NANB). Pada tahun 1990 dikembangkan sebuah tes untuk mengidentifikasi virus hepatitis C. Hasilnya membuktikan bahwa sejumlah besar kasus hepatitis yang terjadi saat itu disebabkan oleh virus hepatitis C [4].

Artikel ini akan memaparkan pemahaman dasar mengenai virus hepatitis C yang secara garis besar meliputi penyebaran, genom, serta patogenitasnya. Pada bagian pertama akan dibahas mengenai epidemiologi virus hepatitis C yang secara spesifik akan memaparkan mengenai penyebarannya di berbagai belahan negara dan faktor-faktor risiko penularan. Bagian kedua akan

menjelaskan virus hepatitis C dari segi etiologi yang akan membahas lebih dalam tentang struktur fisik, organisasi genom dan genotipenya. Pada bagian terakhir akan dibahas mengenai patogenitas virus Hepatitis C yang akan memaparkan respon imun tubuh terhadap infeksi virus Hepatitis C serta progresivitasnya di dalam inangnya.

## ■ Epidemiologi

Sekitar 150 juta orang di dunia yang menderita hepatitis kronis terinfeksi virus hepatitis C dan lebih dari 350 ribu orang meninggal setiap tahun karena penyakit hati yang berhubungan dengan infeksi virus hepatitis C tersebut. Virus hepatitis C dapat ditemukan di seluruh dunia. Adapun negara-negara dengan tingkat penyakit hepatitis C kronis yang cukup tinggi antara lain Mesir (15%), Pakistan (4,8%), dan China (3,2%). Cara penularan (transmisi) virus hepatitis C di negara-negara tersebut umumnya berhubungan dengan penggunaan peralatan injeksi (alat suntik) yang telah terkontaminasi VHC. Sekitar 75-85% orang yang baru terinfeksi VHC dapat menderita penyakit kronis dan 60-70% dari penderita tersebut dapat berkembang menjadi penderita hepatitis C kronis. Sekitar 5-20% penderita hepatitis C kronis berkembang menjadi sirosis dan sekitar 1-5% dilaporkan meninggal karena sirosis maupun kanker hati. Sekitar 25% penderita kanker hati, penyebabnya adalah infeksi virus hepatitis C [5].

Adapun negara-negara dengan prevalensi infeksi virus hepatitis C yang relatif rendah yaitu Jerman (0,6%), Kanada (0,8%), Perancis (1,1%), dan Australia (1,1%). Sedangkan negara-negara dengan tingkat prevalensi yang relatif rendah namun sedikit lebih tinggi dilaporkan di Amerika Serikat (1,8%), Jepang (1,5-2,3%), dan Italia (2,2%). Di Indonesia, pada tahun 2004 dilaporkan bahwa perkiraan tingkat prevalensi penderita hepatitis C adalah sekitar 2,1%. Perkiraan tersebut hanya berdasarkan jumlah pendonor yang positif menderita hepatitis C [6]. Pada tahun yang sama, yakni tahun 2004, berdasarkan peta distribusi infeksi hepatitis C di dunia yang dipaparkan oleh

WHO menunjukkan tingkat prevalensi hepatitis C di Indonesia berkisar antara 1-2,5% [7].

Virus hepatitis C dapat menyebar melalui darah. Apabila darah orang yang terinfeksi virus hepatitis C masuk ke dalam tubuh orang yang sehat, maka orang sehat tersebut dapat menderita hepatitis C juga [8].

#### **Faktor Risiko Penularan [9,10,11,12]**

##### **a) Penyalahgunaan Obat-Obatan Menggunakan Alat Suntik.**

Transmisi virus hepatitis C sangat berhubungan erat dengan penggunaan alat suntik, terutama di kalangan para pengguna narkoba. Sebuah badan penelitian penyakit hepatitis C di Eropa, yaitu HENCORE (*The Hepatitis C European Network for Cooperative Research*) melaporkan bahwa prevalensi hepatitis C di kalangan pengguna narkoba yang menggunakan alat suntik adalah sekitar 80%. Survei jangka panjang terhadap pengguna narkoba usia muda yang menggunakan alat suntik menunjukkan tingkat prevalensi terinfeksi VHC sekitar 70 % hingga 90%.

##### **b) Transfusi Darah**

Transfusi darah (produk-produk darah) merupakan media yang sangat penting dalam penularan infeksi virus Hepatitis C. Banyak kasus hepatitis yang terjadi setelah proses transfusi darah diidentifikasi telah terinfeksi virus hepatitis C. Sekitar 1 per 100.000 atau 0,001% unit darah yang digunakan untuk transfusi beresiko terkontaminasi virus hepatitis C. Tingkat rata-rata prevalensi infeksi VHC pada pasien yang memperoleh transfusi sel darah merah pekat (packed red cell) atau plasma adalah sekitar 19% dan lebih dari 95% pada pasien hemophilia yang mendapatkan terapi faktor VIII atau IX. Meskipun risiko penularan hepatitis C sangat tinggi melalui transfusi darah, namun hal tersebut dapat dihindari dengan meningkatkan *screening* terhadap para pendonor sebelum transfusi darah. Hal ini terbukti dengan penurunan tingkat insiden hepatitis C di negara maju melalui peningkatan *screening* terhadap para pendonor.

##### **c) Transplantasi Organ**

Sejumlah laporan penelitian menunjukkan adanya risiko infeksi VHC pada pasien yang memperoleh transplantasi organ (jantung, hati, sumsum tulang belakang, dan lain-lain). Laporan dari berbagai pusat transplantasi organ di seluruh dunia menunjukkan bahwa sekitar 34% para penerima transplantasi organ (resipien) yang

berasal dari pendonor dengan anti-HCV positif menderita hepatitis setelah transplantasi. Sekitar 50% resipien tersebut menunjukkan hasil positif untuk pemeriksaan anti-HCV dan sekitar 75% menunjukkan hasil positif untuk pemeriksaan RNA VHC.

##### **d) Hemodialisis**

Faktor risiko penularan infeksi hepatitis melalui hemodialisis diperkirakan sekitar 10% pertahun. Berbagai studi secara umum menyimpulkan bahwa infeksi virus hepatitis C pada pasien hemodialisis berhubungan dengan infeksi nosocomial, dimana faktor penyebabnya terutama karena kurangnya teknik sterilisasi dan kebersihan pada alat dialysis. Menurut pedoman dari CDC (Centers of Disease Control and Prevention), untuk pengendalian infeksi hepatitis C di bagian dialysis dapat dilakukan dengan pemeliharaan kebersihan memperketat sterilisasi peralatan untuk dialisis.

##### **e) Hubungan Seksual**

Faktor risiko infeksi VHC yang berhubungan dengan transmisi melalui hubungan seks belum sepenuhnya diketahui. Faktor risiko ini merupakan salah satu faktor risiko yang sangat kontroversial dalam studi epidemiologi penyakit hepatitis C. Berdasarkan pengamatan, prevalensi yang cukup tinggi untuk infeksi VHC melalui hubungan sex banyak terjadi di kalangan penderita penyakit menular seks, seperti penderita HIV, penderita sifilis, homoseksual, dan lain-lain, dimana infeksi VHC terjadi bersamaan dengan infeksi penyakit-penyakit tersebut. Transmisi VHC dari laki-laki ke perempuan tampaknya lebih mudah terjadi ketimbang transmisi dari perempuan ke laki-laki. Meskipun demikian, berbagai studi menjelaskan bahwa infeksi VHC sangat kurang terjadi pada pasangan monogami. Hingga saat ini, masih diperlukan banyak penelitian untuk membuktikan berbagai hal tersebut.

##### **f) Faktor Risiko Lain**

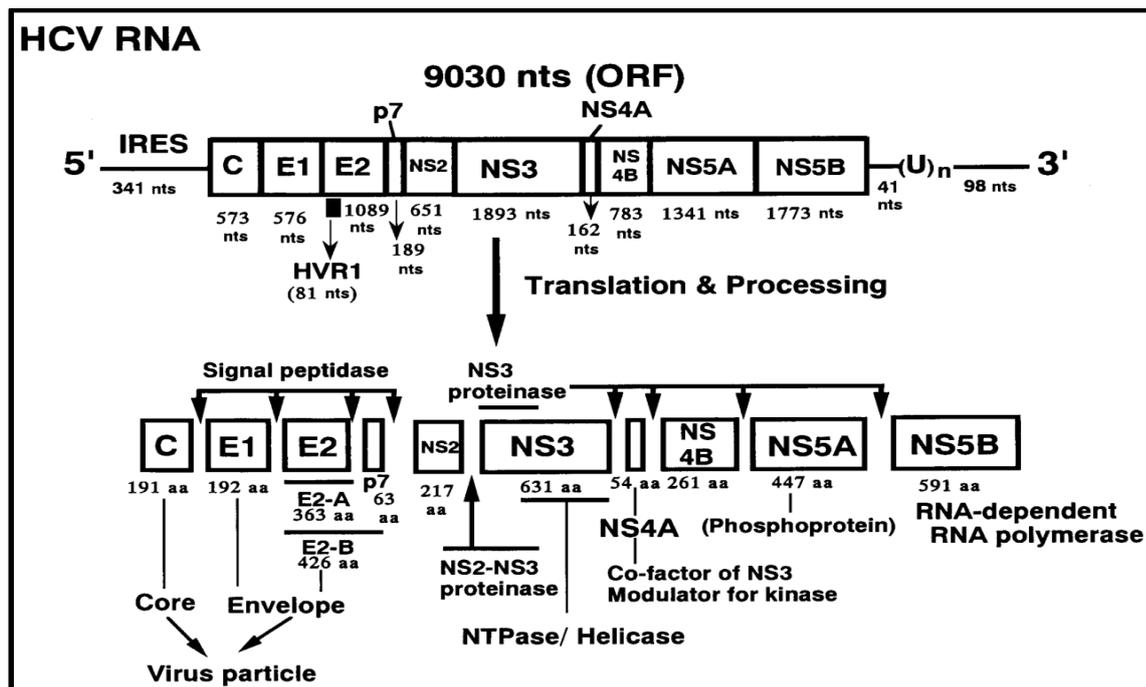
Sebuah studi di Amerika Serikat memperkirakan bahwa orang-orang yang beresiko untuk tertular VHC antara lain tenaga kesehatan, tuna wisma, bayi yang ibunya terinfeksi VHC, dan lain-lain. Pada tahun 1990-an, dilaporkan bahwa prevalensi infeksi VHC dikalangan tenaga kesehatan 3 kali lebih banyak ketimbang tenaga kerja non-medis. Hingga saat ini masih dibutuhkan banyak penelitian untuk membuktikan adanya penularan VHC melalui ASI.

## Etiologi

Virus Hepatitis C merupakan penyebab penyakit hepatitis non-A dan non-B (NANB). Virus ini memiliki selubung (envelope) dan RNA yang berupa untai positif. Partikel virus hepatitis C berukuran antara 30-60 nm (nanometer). Genom dari virus hepatitis C memiliki 9.600 pasangan basa yang mengkode pembentukan 10 protein [13]. Virus hepatitis C berada dalam famili Flaviviridae dan genus Hepacivirus. Virus hepatitis C memiliki 6 genotipe yang berbeda serta beberapa sub tipe yang diduga memiliki pengaruh yang berbeda-beda terhadap respon imun maupun terapi. Meskipun RNA VHC dapat terdeteksi dalam serum, ginjal, maupun nodus limpa pada pasien yang menderita hepatitis C, namun percobaan secara *in vivo* dan *in vitro* membuktikan bahwa VHC adalah virus hepatotropik yang hanya bereplikasi dalam sel-sel hati (*hepatocyte*) [14].

## Genom

Pada tahun 1989, Choo dkk. untuk pertama kalinya berhasil mengisolasi bagian genom VHC yang berasal dari plasma simpans dengan menggunakan immunoscreening. Pada bulan Agustus tahun 1990, dua kelompok peneliti dari Jepang berhasil melakukan kloning terhadap genom regio struktural virus hepatitis C dan pada bulan Desember pada tahun yang sama, sekelompok peneliti yang dipimpin oleh Nobuyuki Kato berhasil melakukan kloning terhadap seluruh genom VHC (9413 nukleotida) yang berasal dari pasien yang menderita hepatitis kronik di Jepang. Sejak adanya penjelasan mengenai genom VHC tersebut, maka telah banyak dilaporkan hasil penelitian yang menjelaskan struktur lengkap genom VHC beserta genotipenya [15].



Gambar 1 Struktur Genom VHC dan Ringkasan Pembentukan Poliprotein VHC

Genome virus hepatitis C tersusun atas molekul RNA untai positif dengan berat sekitar 9,6 kb dan setiap genotype VHC memiliki panjang genome yang berbeda-beda. Protein precursor yang dimiliki VHC (terdiri dari 3008 - 3037 asam amino) berasal dari ORF (Open Reading Frame) genom VHC yang tersusun lebih dari 9024 nukleotida (nt). Protein

struktural VHC terdiri atas protein core dan 3 protein envelope, yaitu E1, E2 (E2-A), dan E2-p7 (E2-B). Sedangkan protein nonstruktural terdiri atas NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, dan NS5B. Jadi, jumlah keseluruhan protein yang dibentuk adalah sepuluh dengan urutan: NH<sub>2</sub>-Core-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH

**(Gambar 1)** [3]. Genome VHC memiliki 2 regio noncoding, yakni regio 5'-NC (5'-Noncoding Region) dan regio 3'-NC. Daerah sequencing untuk regio 5'-NC memiliki 341 hingga 344 nukleotida. Meskipun regio ini tidak mengkode pembentukan protein, namun regio ini memiliki kodon AUG yang menginisiasi pembentukan asam amino metionin. Selain itu regio ini juga berfungsi menginisiasi perlekatan RNA VHC pada ribosom sel host. Regio 5'NC memiliki bagian yang dikenal dengan nama IRES (*Internal Ribosomal Entry Site*) yang berfungsi memfasilitasi translasi RNA VHC saat berlekatan dengan ribosom host. Regio 3'-NC terdiri atas sebuah regio yang dapat berubah-ubah (polyuridine-polypirimidine yang tersusun sekitar 40 nukleotida) dan regio terakhir yang tersusun atas 98 nukleotida. Kedua regio tersebut diduga memegang peranan yang sangat penting untuk menentukan tingkat infeksius VHC. Hal ini telah dibuktikan secara eksperimental pada seekor simpanse yang terinfeksi VHC. Regio 3'-NC dapat meningkatkan efisiensi proses translasi genom VHC serta sintesis RNA VHC [16]

### Protein Struktural [16,17,18]

#### 1. Core.

Core merupakan bagian yang sangat mendasar pada VHC dan merupakan protein yang multifungsional. Protein ini membentuk komponen struktural partikel virus hepatitis C. Protein core berperan dalam proses apoptosis, transkripsi, metabolisme lipid, transformasi sel host (inang), serta merangsang terjadinya respon imun pada host. Protein core VHC berinteraksi dengan genom VHC untuk membentuk nukleokapsid. Protein ini bersal dari poliprotein yang disandi oleh genom VHC dan diproses oleh protease di retikulum endoplasma (RE). Sebuah penelitian terbaru yang dilakukan oleh Ait-Goughoulte dkk. pada tahun 2006 menunjukkan bahwa protein core dapat merakit dirinya sendiri dalam partikel menyerupai VHC (HCVLPs=HCV-like particles) dalam membran retikulum endoplasma. Sebuah regio precore yang menyandi 112-152 asam amino bersifat sangat esensial untuk berhubungan dengan retikulum endoplasma serta membran luar mitokondria. Protein core HCV yang meninggalkan RE menuju mitokondria dapat menyebabkan munculnya sinyal apoptosis.

#### 2. Glikoprotein

Envelope. VHC memiliki dua glikoprotein, yaitu E1 dan E2 yang masing-masing memiliki berat molekul 33-36 kDa dan 70-72 kDa. E1 dan E2 merupakan komponen envelope VHC yang esensial

dan berfungsi sebagai jalan bagi partikel virus hepatitis C agar dapat masuk ke dalam sel host dengan cara berikatan pada reseptor sel host, salah satunya E2 berikatan dengan reseptor CD81 sel host. E2 yang berikatan dengan reseptor CD 81 menyebabkan induksi agregasi limfosit, aktivasi sel natural killer (NK), serta produksi sitokin. Tidak adanya glikoprotein VHC pada membran plasma dapat menghambat respon imun. Penelitian yang dilakukan oleh Harada dkk pada tahun 1995 menunjukkan bahwa sekitar 93% pasien yang menderita hepatitis C memiliki antibodi terhadap protein E2.

#### 3. Protein p7.

p7 merupakan protein berukuran kecil yang tersusun atas 63 asam amino. Beberapa literature menganggap protein ini termasuk bagian dari protein struktural dan ada pula literatur yang menjelaskan bahwa protein ini tergolong protein non-struktural VHC karena posisinya yang berada di antara regio protein struktural dan non-struktural. Protein p7 dalam ilmu virology dikenal dengan istilah viroporin yang berfungsi membentuk saluran ion. Hasil studi invitro yang dilakukan oleh Griffin dkk pada tahun 2003 menunjukkan bahwa protein p7 berperan dalam pengangkutan ion kalsium. Aktivitas protein p7 dapat dihambat oleh amantadine. Protein p7 bersifat sangat hidrofobik di alam dan lokasi protein ini setelah ditranslasikan berada di retikulum endoplasma sel host. Kebutuhan VHC terhadap ion-ion yang disediakan oleh protein p7 saat menginfeksi, dapat menjadi target untuk penentuan terapi antiviral dalam hal menghambat aktivitas protein p7.

### Protein Nonstruktural [18,19,20,21]

#### 1. NS2.

NS2 (*Non-Structural Protein 2*) merupakan protein transmembran yang bersifat hidrofobik dengan berat molekul 23 kDa dan berperan dalam pengikatan dengan membran retikulum endoplasma sel host. Membran NS2 berhubungan dengan protease cysteine yang dibutuhkan bagi infeksi virus hepatitis C. NS2 bersama dengan domain N-terminal dari NS3 akan membentuk NS2-NS3 protease, yaitu enzim protease yang diduga berikatan dengan zinc yang berfungsi memisahkan protein NS2 dengan protein NS3. Hipotesis yang mengatakan bahwa NS2-NS3 protease merupakan sebuah protease zinc didukung oleh hasil observasi yang ditunjukkan dengan adanya aktivitas proteolitik

yang dihambat dengan EDTA namun dapat distimulasi oleh  $ZnCl_2$ .

## 2. NS3.

Protein NS3 merupakan anggota dari superfamily 2 DExH/D-box dengan berat molekul 67 kDa dan merupakan protein tri fungsional yang terlibat dalam aktivitas enzim serine protease, RNA helicase, dan NTPase. Karena fungsinya tersebut, maka protein NS3 menjadi target terpenting bagi senyawa-senyawa dalam antiviral. NS3 bersama dengan kofaktornya yaitu NS4A membentuk 'NS3-NS4A protease' dimana ikatan ini bertanggung jawab dalam pemisahan protein NS3 dengan NS4A, NS4A dengan NS4B, NS4B dengan NS5A, dan NS5A dengan NS5B.

## 3. NS4A.

Protein NS4A merupakan kofaktor untuk aktivitas serin protease NS3. Bagian terminal N dari 4A berperan penting pada pembentukan membran kompleks NS3-4A. NS4A berhubungan dengan protein-protein VHC yang lain pada jaringan membran retikulum endoplasma, tempat dimana terjadinya pengemasan kompleks replikasi dari VHC. Selain berlokasi di RE, NS4A juga dapat berlokasi di mitokondria sel host. Dengan demikian, NS4A tidak hanya berperan dalam proses replikasi VHC, namun NS4A juga terlibat dalam patogenitas VHC yaitu dapat mempengaruhi fungsi seluler dari sel host.

## 4. NS4B.

Beberapa data hasil studi menunjukkan bahwa NS4B merupakan protein transmembran yang memiliki ujung genom dengan gugus karboksil pada sitoplasma sel host dan ujung yang lain dengan gugus amino pada lumen retikulum endoplasma sel host. Protein NS4B bersifat hidrofobik dengan berat 27kDa–30kDa. Fungsi dari NS4B belum sepenuhnya diketahui. Meskipun demikian, ekspresi NS4B dapat menginduksi terbentuknya formasi "jaringan membran (membranous web)" yang berasal dari retikulum endoplasma sel host bersama protein-protein VHC yang lain. Diduga jaringan membran tersebut merupakan tempat replikasi RNA VHC pada sel yang terinfeksi, sebagaimana yang terjadi pada virus dari famili Flaviviridae yang lain.

## 5. NS5A.

Protein NS5A merupakan protein non-struktural VHC yang bersifat hidrofilik dan memiliki aktivitas berikatan dengan RNA. Protein NS5A dapat ditemukan dalam bentuk fosforilasi basal (56kDa) dan hyperfosforilasi (58kDa) di dalam sel. Protein NS5A berperan dalam menghambat induksi interferon, terutama interferon gamma. Sebuah studi yang dilakukan dengan menggunakan

tikus transgenik NS5A menunjukkan bahwa protein NS5A dapat merusak respon imun alamiah maupun respon imun adaptif. Protein NS5A memiliki regio yang terletak di antara residu asam amino 2209 dan 2248 yang dikenal dengan nama ISDR (Interferon Sensitivity Determining Region) yang berhubungan dengan molekul antiviral PKR (PKR merupakan efektor utama dari pertahanan antiviral sel host yang dapat mengurangi dan menghambat translasi virus melalui fosforilasi subunit alfa eIF2). Protein NS5A VHC diduga mampu menekan jalur PKR sel host. Seseorang dengan mutant VHC pada NS5A-ISDR memiliki tingkat SVR yang tinggi dibandingkan dengan seseorang yang terinfeksi "wild-type" VHC (VHC yang tidak mengalami mutasi pada genomnya).

## 6. NS5B.

NS5B merupakan protein VHC yang bersifat hidrofilik (68kDa) serta merupakan RdRp (RNA-dependent RNA-polymerase) yang memiliki motif GDD (motif katalisis) yang aktif. Aktivitas biokimia RdRp VHC bergantung pada kation-kation divalent ( $Mn^{2+}$  atau  $Mg^{2+}$ ). Adanya mutasi pada sisi aktif RdRp VHC dapat menyebabkan berhentinya replikasi subgenomic RNA VHC baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. NS5B menginisiasi sintesis RNA VHC komplementer untai negatif menggunakan genom VHC (untai/kutub positif) sebagai template yang selanjutnya menghasilkan RNA untai positif dari template RNA VHC untai negatif tersebut.

## Genotipe

Virus hepatitis C diklasifikasikan ke dalam sebelas genotype besar (1-11). Selain itu, VHC juga memiliki banyak sub tipe yang diberi kode a, b, c, dan seterusnya. Berdasarkan heterogenitas hasil sequencing genom VHC, diperkirakan terdapat sekitar 100 strain virus hepatitis C [22].

Berbagai ahli memiliki cara masing-masing untuk mengklasifikasikan genotype VHC, namun cara pengklasifikasian VHC yang lebih banyak direkomendasikan adalah cara yang diungkapkan oleh Simmonds dan kawan-kawan (**Tabel 1**). Genotype 1-3 terdistribusi hampir di seluruh dunia, namun genotip tersebut memiliki prevalensi yang berbeda-beda antara wilayah geografis satu dengan yang lainnya (**Gambar 2**). Subtype 1a dan 1b merupakan genotype yang sangat umum terdapat di wilayah Amerika Serikat dan Eropa. Di Jepang, subtype 1b bertanggung jawab pada lebih dari 72% kasus infeksi VHC. Subtype 2a dan 2b secara umum terdapat di

Amerika Utara, Eropa, dan Jepang sedangkan 2c secara umum ditemukan di wilayah Italia bagian utara. Genotype 3a memiliki prevalensi yang tinggi di kalangan pengguna narkoba dengan jarum suntik khususnya di wilayah Eropa dan Amerika Serikat. Genotype 4 banyak terdapat di wilayah Afrika dan Timur Tengah. Genotype 5 memiliki prevalensi yang terbatas di wilayah Afrika Selatan dan genotype 6 di wilayah Hong Kong. Genotype 7, 8, dan 9 hingga saat ini telah teridentifikasi hanya pada pasien di negara Vietnam, sedangkan genotype 10 dan 11 telah teridentifikasi pada pasien di negara Indonesia.

Beberapa pendapat mengungkapkan bahwa genotype 7 hingga 11 sebaiknya dimasukkan dalam group yang sama, yakni pada genotype 6. Distribusi geografis dan keanekaragaman genotype virus hepatitis C dapat memberi petunjuk tentang riwayat VHC. Kehadiran berbagai subtype VHC pada beberapa wilayah di dunia, seperti Afrika dan Asia Tenggara, mengindikasikan bahwa VHC dapat berkembang menjadi endemik dalam waktu yang lama [23].

Tabel 1. Sistem Klasifikasi Genotipe Virus Hepatitis C

Okamoto et al. (96)	Enomoto et al. (38)	Simmonds et al. (115)	Cha et al. (17)	Consensus <sup>a</sup> (Simmonds et al, Letter)	Examples isolates
I	PT	1a	I	1a	HCV-1, HCV-H
II	K1	1b	II	1b	HCV-J, HCV-JT, HCV-BK
				1c	HC-G9, YS-117
III	K2a	2a	III	2a	HC-J6, HC-J5, HCV-K2a
IV	K2b	2b	III	2b	HC-J8, HC-J7, HCV-K2b
				2c	S-83, T-983
V		3	IV	3a	HCV-K3a, T-1, T-7
VI		4	IV	3b	HCV-TR, T-9, T-10
				4a	Z4, Z8, Z5, Syr1, Syr2, N5, Cam600, Z1, N1, N2, DK13
					SA-1, SA-7
			V	5a	HK-2
				6a	

<sup>a</sup> Telah direkomendasikan bahwa klasifikasi ini digunakan dalam semua publikasi berikutnya



Gambar 2 Distribusi Geografis Genotipe dan Subtipe Virus Hepatitis C di Dunia

## ■ PATOGENITAS

Sistem imun tubuh manusia berfungsi sebagai pelindung terhadap infeksi virus maupun bakteri, dimana sel-sel khusus di dalam tubuh berinteraksi bersama menghancurkan berbagai virus maupun bakteri asing yang dapat mengancam tubuh manusia. Sistem imun tersebut memiliki struktur fisik dan fungsional. Secara fisik, sistem imun terbentuk oleh sel-sel tubuh, reseptor, dan bahan kimia. Sedangkan secara fungsional, komponen-komponen sistem imun tubuh membentuk pertahanan yang sangat kuat melawan invasi sel-sel yang abnormal maupun organisme asing seperti virus. Karena fungsinya tersebut, maka sistem imun tubuh sudah semestinya dapat mengeliminasi virus hepatitis C saat menginfeksi tubuh. Beberapa orang dengan penyakit infeksi VHC yang persisten, dapat terjadi karena virus hepatitis C yang mampu menghindari, merusak, bahkan memperlemah sistem imun tubuh. Akibatnya dapat timbul infeksi kronis dengan kerusakan hati yang memungkinkan untuk berkembang menjadi sirosis, kegagalan fungsi hati, kanker hati, bahkan kematian [24].

Respon imun tubuh terhadap infeksi virus hepatitis C meliputi respon imun nonspesifik/alami/innate (sel dendritik, sel natural killer (NK), dan sel kupffer) dan respon imun spesifik/didapat/adaptif (sel T CD4+ dan sel TCD8+). (29) Virus hepatitis C yang menginfeksi tubuh dapat mempengaruhi seluruh aspek sistem interferon, seperti induksi interferon  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) pada sel-sel yang terinfeksi, induksi sinyal IFN- $\alpha/\beta$  melalui jalur Jak-STAT (Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription), dan induksi IFN karena pemberian antiviral [25]. Aktivasi Sel NK (Natural Killer) selama fase awal infeksi, turut terlibat dalam pemusnahan partikel-partikel VHC di dalam tubuh. Jika terjadi penekanan terhadap aktivasi sel NK tersebut, maka dapat berimplikasi terjadinya infeksi kronis VHC yang persisten [26].

Sel kupffer (KCs=*Kupffer Cells*) merupakan makrofag yang terdapat pada organ hati, mewakili 15-20% dari total keseluruhan sel-sel hati. Seluruh makrofag, termasuk makrofag pada sel hati dapat meningkatkan ekspresi MHC-II beratus kali lipat. Pada infeksi VHC, sel kupffer dapat mengekspresikan molekul MHC-II dalam kadar yang sangat tinggi. Seperti halnya MHC-II, makrofag juga memungkinkan terjadinya presentasi antigen pada sel T CD4. Tidak hanya itu, makrofag juga dapat mempresentasikan epitope virus pada sel CD8. Sel-sel yang berikatan dengan antigen virus

ataupun RNA virus akan ditangkap oleh makrofag, kemudian didegradasikan di fagosom dan dipresentasikan melalui MHC-I. Dari proses tersebut, selanjutnya antigen virus tersebut dipresentasikan pada sel T oleh makrofag yang belum terinfeksi VHC. Dengan kata lain, proses tersebut dapat menginduksi imunitas spesifik atau memfasilitasi aktivasi sel T spesifik terhadap VHC [27]. IFN- $\beta$  merupakan respon awal pada sel hati (hepatocyte) yang terinfeksi virus hepatitis C. Interferon  $\beta$  juga berperan pada awal infeksi VHC. Interferon  $\beta$  yang disekresikan dapat menjadi antiviral yang dapat menyebar ke sel-sel tetangga yang belum terinfeksi VHC [28].

Sebagian besar infeksi virus hepatitis C dapat berubah menjadi kronis. Meski demikian, sekitar 25% hingga 30% individu yang terinfeksi VHC secara spontan dapat sembuh dari infeksi VHC. nAbs (*neutralizing Antibodies*) merupakan salah satu respon humoral yang spesifik terhadap infeksi VHC. Disamping perannya dalam pengendalian infeksi selama fase akut, nAbs juga dapat memberi perlindungan terhadap infeksi ulang oleh VHC. Sebuah penelitian telah dilakukan Osburn dkk pada tahun 2011 untuk melihat peranan nAbs terhadap infeksi ulang VHC. Follow-up yang dilakukan oleh Osburn dkk selama sebulan terhadap kelompok yang memiliki resiko tinggi terjadinya infeksi ulang VHC, yakni 22 orang pengguna narkoba suntikan yang sebelumnya secara spontan terbebas dari infeksi VHC, 11 orang menunjukkan adanya infeksi ulang VHC. Diantara pasien tersebut, sekitar 83% orang yang secara spontan berhasil terbebas dari infeksi virus. Selain itu, ada tidaknya infeksi sekunder pada pasien tersebut ditandai dengan viremia yang relatif berkurang pada infeksi primer. Dengan menggunakan pemeriksaan netralisasi menunjukkan bahwa sekitar 60% pasien dengan nAbs dalam serumnya secara spontan dapat terbebas dari infeksi ulang VHC, sebaliknya kadar nAbs dalam serum yang mengalami penurunan ditunjukkan pada pasien kronis. Pembersihan secara spontan terhadap infeksi ulangan VHC dapat dikaitkan dengan respon humoral melalui nAbs yang dapat menurunkan bahkan mengendalikan viremia. Namun, perlu diingat bahwa dalam analisa ini nAbs bukanlah satu-satunya faktor yang terlibat dalam perlindungan terhadap infeksi ulang VHC. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Barth dkk pada tahun 2011 terhadap simpanse menunjukkan bahwa ikatan yang kompleks antara respon imun bawaan dengan respon imun adaptif mampu

memerikan perlindungan yang baik terdapat infeksi ulang virus hepatitis C [29].

Sel CD4<sup>+</sup> sangat penting sebagai pembangkit dan pemelihara respon imun terhadap infeksi virus karena sel T CD4<sup>+</sup> dapat mensekresikan sitokin-sitokin yang meningkatkan produksi antibodi oleh sel B serta dapat merangsang kinerja sel CD8<sup>+</sup> yang spesifik untuk sel yang terinfeksi virus. Tanpa sel CD4<sup>+</sup>, maka induksi respon imun yang baru dapat terganggu dan memori limfosit T sitotoksik (CTL=Cytotoxic T Lymphocyte) tidak mampu bekerja dengan baik. Eksperimen yang dilakukan terhadap sampel manusia dan simpanse menunjukkan bahwa eliminasi total terhadap infeksi virus hepatitis C berhubungan dengan respon yang kuat dan berkelanjutan oleh sel CD4<sup>+</sup>. Infeksi hepatitis C akut yang terjadi pada sampel simpanse menunjukkan adanya hubungan antara respon yang tetap dari sel T CD4<sup>+</sup> dengan penurunan yang cukup besar pada kejadian viremia. Selain itu, akumulasi sel T CD4<sup>+</sup> di dalam organ hati yang spesifik terhadap VHC menunjukkan eliminasi total terhadap VHC. Seseorang yang memiliki respon sel CD4<sup>+</sup> poliklonal yang spesifik terhadap VHC memungkinkan untuk mengeliminasi partikel VHC di dalam tubuh dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki respon tersebut dapat berkembang menjadi infeksi VHC yang persisten [30]

Sebagaimana halnya respon sel CD4<sup>+</sup> terhadap infeksi VHC, CTL CD8<sup>+</sup> poliklonal dan multispesifik juga berhubungan dengan eliminasi total terhadap infeksi VHC. Hasil penelitian yang dilakukan dengan menggunakan simpanse sebagai model eksperimen menunjukkan bahwa simpanse yang telah sembuh dari infeksi VHC ditemukan memiliki respon CTL hepatic awal terhadap berbagai protein target pada VHC, sedangkan simpanse yang berkembang menjadi hepatitis C kronis memberikan respon yang sangat kecil pada saat terjadi infeksi akut oleh VHC. IFN- $\gamma$  spesifik VHC yang disekresikan oleh sel T CD8<sup>+</sup> kadarnya sangat banyak ditemukan pada simpanse yang telah pulih dari infeksi VHC dibandingkan dengan simpanse yang berkembang menjadi infeksi VHC kronis.. Pada simpanse yang telah pulih, perlindungan terhadap infeksi ulang diatur oleh sel T CD8<sup>+</sup> memori [30].

### Progresivitas Penyakit Hepatitis C

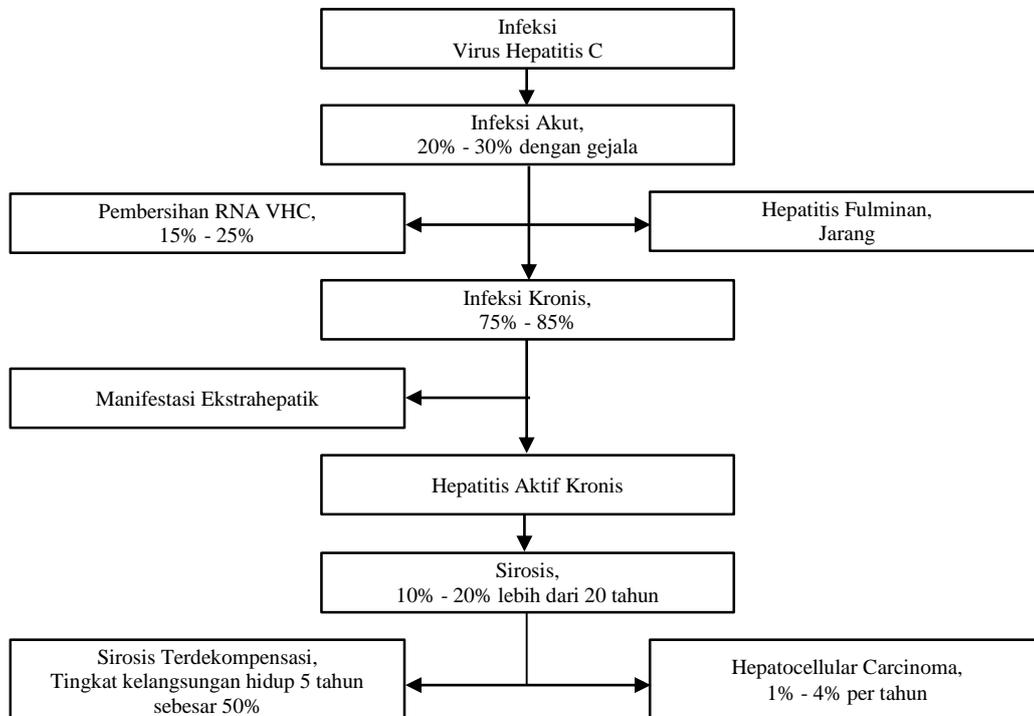
Infeksi kronis yang terjadi akibat virus hepatitis C biasanya dapat menginduksi terjadinya luka maupun peradangan pada organ hati, dimana hal tersebut terkait dengan kejadian fibrogenesis.

Fibrogenesis merupakan sebuah proses dinamis yang ditandai dengan sintesis bagian-bagian dari matriks ekstraseluler yang terdiri atas glikoprotein (kolagen, elastin, fibronectin, laminin) dan proteoglikan. Fibrogenesis merupakan sebuah mekanisme non-spesifik yang berlangsung selama terjadinya cedera pada organ hati dan diduga kuat berperan dalam membatasi perpanjangan reaksi inflamasi pada hati. Jadi, pada dasarnya fibrosis merupakan mekanisme fisiologi yang bermanfaat bagi tubuh kita, namun mekanisme tersebut dapat menjadi patologis (menyebabkan penyakit) jika terjadi infeksi VHC kronis dalam jangka waktu yang lama (persisten). Fibrosis ditandai dengan terjadinya deposisi (endapan) pada kolagen serta protein-protein pada matriks ekstraseluler yang terusun dalam polimer kompleks. Pada kasus hepatitis C kronis, tahap akhir dari fibrosis dapat berupa kejadian sirosis pada organ hati [31].

Sekitar 10-15% orang yang terinfeksi VHC kronis dapat berkembang menjadi sirosis. Beberapa faktor eksternal (konsumsi alkohol) dan internal (lama infeksi, jenis kelamin, biopsi, tingkat inflamasi dan fibrosis pada hati, serta ko-infeksi dengan HIV atau HBV) dapat meningkatkan progresi kerusakan pada organ hati akibat infeksi VHC. Berbagai hasil studi menunjukkan bahwa kecanduan akan alkohol merupakan faktor resiko eksternal terbanyak yang menyebabkan progresivitas hepatitis C untuk berkembang menjadi sirosis dan HCC. Kondisi komorbiditas seperti kasus immunosupresi, resisten insulin steatohepatitis non alkohol, hemokromatosis, dan schistosomiasis diduga pula dapat menyebabkan kenaikan resiko terjadinya kerusakan hati akibat infeksi VHC. Seseorang yang mengalami defisiensi immunoglobulin (hypogammaglobulinemic) atau kerusakan pada sistem imun selular, seperti pada kasus transplantasi organ, menunjukkan tingkatan yang signifikan terjadinya sirosis dibandingkan dengan seseorang yang imunokompeten. Adanya gangguan metabolisme seperti pada kasus resistensi insulin menunjukkan adanya hubungan dengan dengan kasus fibrosis pada organ hati dan menurunkan respon terhadap terapi untuk infeksi VHC. Progresi penyakit hepatitis C untuk berkembang menjadi kronis sering tak tampak, hingga pada akhirnya seseorang yang terinfeksi VHC tak menyadari bahwa telah terjadi komplikasi pada organ hatinya yang menyebabkan organ hatinya mengalami HCC (*Hepatocellular Carcinoma*=Kanker Hati) sebagai tahap akhir dari kerusakan pada hati (**Gambar 2**). Perkembangan

infeksi VHC menjadi sirosis tergantung oleh beberapa faktor dan tidak dapat diprediksi kejadiannya pada seseorang. Hampir seluruh kasus

HCC yang terkait dengan infeksi VHC terjadi pada pasien sirosis [32]



Gambar 2 Perkembangan Infeksi Virus Hepatitis C

Ko-infeksi VHC dengan HIV diketahui menjadi masalah karena dapat memperburuk perjalanan penyakit hati yang kronik, mempercepat terjadinya sirosis hati dan mungkin pula mempercepat penurunan sistem kekebalan tubuh, terutama infeksi oleh VHC genotip 1. Adanya ko-infeksi VHC dan HIV juga menyulitkan terapi dengan obat-obatan anti retrovirus karena memperbesar proporsi pasien yang menderita gangguan fungsi hati dibandingkan dengan mereka yang tidak terdapat ko-infeksi VHC-HIV. Di Indonesia permasalahan ko-infeksi VHC dan HIV banyak ditemukan pada pengguna narkotika suntik yang menggunakan alat suntik bergantian, yakni sekitar 80%. Ko-infeksi VHC dengan virus hepatitis B (VHB) juga memperburuk perjalanan penyakit pasien. Dilaporkan kejadian sirosis hati relatif lebih banyak ditemukan pada mereka yang menderita ko-infeksi VHC-VHB dibandingkan dengan VHC atau VHC saja. Selain itu, resiko terjadinya kanker hati meningkat menjadi sangat tinggi pada mereka yang menderita ko-infeksi ini dibandingkan hanya terinfeksi salah satu virus tersebut. Superinfeksi oleh

hepatitis A (VHA) pada pasien yang telah terinfeksi VHC dilaporkan dapat menjadi hepatitis akut yang berat maupun hepatitis fulminant. Untuk itu, pasien VHC yang belum pernah terinfeksi VHA (anti-HAV negatif) dianjurkan untuk vaksinasi terhadap infeksi VHA [33].

Hingga saat ini, belum ada vaksin yang tepat terhadap penyakit hepatitis C. Beberapa pendapat yang mendasari hal tersebut antara lain: [34, 35]

1. Virus hepatitis C memiliki banyak genotype. Virus hepatitis C memiliki setidaknya 6 genotype utama, sehingga untuk pembuatan vaksin diperlukan banyak jenis vaksin yang berbeda-beda untuk melindungi dari infeksi VHC setiap genotype.
2. Virus hepatitis C mudah bermutasi dengan cepat.

Hal ini bermakna bahwa beberapa kode genetik dari VHC dapat mengalami perubahan saat proses replikasi VHC berlangsung. Hasilnya adalah virus hepatitis C yang mempertahankan mutasi tersebut, sehingga dapat mempengaruhi vaksin.

3. Tidak adanya hewan percobaan atau sistem kultur sel yang efektif.

Hal ini menyebabkan perkembangan pembuatan vaksin menjadi sulit karena para peneliti vaksin hepatitis C tidak mampu melihat bagaimana virus hepatitis C benar-benar bekerja di alam. Para peneliti benar-benar tidak mampu memahami keseluruhan dari siklus hidup VHC yang menginfeksi sel-sel hati. Namun, pada bulan Juli tahun 2008 tim peneliti dari Universitas Kalifornia mengumumkan bahwa tim mereka telah mengembangkan sistem kultur yang dapat memperagakan infeksi VHC. Hal ini merupakan kabar yang baik bagi perkembangan vaksin terhadap virus hepatitis C.

### ■ Kesimpulan

Pengetahuan dasar mengenai virus hepatitis C perlu dimiliki oleh semua pihak yang berkecimpung dalam bidang medis ataupun yang terkait dengan infeksi virus tersebut karena penyakit ini bersifat *silent epidemic* dan penyebarannya begitu mudah melalui perantaraan darah. Selain itu, sifat virus hepatitis C yang memiliki genom variatif dan mudah mengalami mutasi menjadi kendala tersendiri dalam hal pengobatan. Dengan memahami hal-hal dasar terkait virus Hepatitis C, diharapkan dapat menjadi bekal dalam pengembangan penelitian terkait virus Hepatitis C untuk tujuan diagnosis, pencegahan dan pengobatan.

### ■ Daftar Pustaka

- [1] Sheerwood L. *Human Physiology: From Cells to Systems*, 2nd ed. West. 1996. Edisi Bahasa Indonesia: *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*, Ed. 2. Penerjemah: Pendit BU. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 2001. hal. 570.
- [2] NDDIC. *What I Need to Know about Hepatitis C?*. National Digestive Diseases Information Clearinghouse: A service of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH). United States. 10 May 2012; [accessed 13 December 2012]. Available at: <http://digestive.niddk.nih.gov>.
- [3] Chen SL, Morgan TR. *The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection*. International Journal of Medical Sciences. Ivyspring International Publisher. 1 April 2006. pp. 49-50.
- [4] Anonim. *The Silent Epidemic: Hepatitis C*. Trustees of Dartmouth College. 2012; [accessed 13 December 2012]. Available at: <http://www.epidemic.org>.
- [5] WHO. *Hepatitis C Fact Sheet*. World Health Organization. July 2012; [accessed 13 December 2012]. Available at: <http://www.who.int>.
- [6] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. *Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection*. The Lancet Infectious Diseases. September 2005. pp. 558-560.
- [7] Lavanchy D. *The Global Burden of Hepatitis C*. John Wiley & Sons A/S. 2009. pp. 74-75.
- [8] CDC. *Hepatitis C FAQs for the Public*. Centers for Disease Control and Prevention. 22 October 2012; [accessed 13 December 2012]. Available at: <http://www.cdc.gov>.
- [9] Sy T, Jamal MM. *Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection*. International Journal of Medical Sciences. Ivyspring International Publisher. 2006. pp. 42-43.
- [10] Yen T, Keeffe EB, Ahmed A. *The Epidemiology of Hepatitis C Infection*. J Clin Gastroenterol. Lippincott Williams & Wilkins. 2003. pp. 48-51.
- [11] Chak E, Tahal AH, Sherman KE, Schiff ER, Saab S. *Hepatitis C Virus Infection in USA: An Estimate of True Prevalence*. Official Journal of The International Association for The Study of The Liver. John Wiley & Sons A/S. 2011. pp. 1091-1095.
- [12] Martins T, Narciso-Schiavon JL, de Lucca Sciacon L. *Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection*. Post-Graduation Course in Health Sciences of Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarao, SC. 2010. pp. 107-108.
- [13] Hunt R. *Virology Chapter Eighteen: Hepatitis Viruses*. Microbiology and Immunology On-line. University of South Carolina School of Medicine. 24 May 2011; [accessed 13 December 2012]. Available at: <http://pathmicro.med.sc.edu>.
- [14] Jae-Young-Jang, Chung RT. *Chronic Hepatitis C*. June 2011. pp. 118-120.
- [15] Kato N. *Molecular Virology of Hepatitis C Virus*. Acta Medica Okayama. 2001. pp. 133-136.
- [16] Krekulová L, Řehák V, Riley LW. *Structure and Functions of Hepatitis C Virus Proteins: 15 Years After*. Folia Microbiology. 2006. pp. 668-671.
- [17] Sharma SD. *Hepatitis C Virus: Molecular Biology & Current Therapeutic Options*. Indian Journal of Medical Research. 2009. pp. 19-22.

- [18] Thomas HC, Lemon S, Zuckerman A. *Viral Hepatitis*. ed. 3. Blackwell Publishing. 2005. pp. 383-386.
- [19] Gallin JI, Fauci AS. *Biomedical Research Reports: Hepatitis C*. Academic Press. 2000. pp. 11-15.
- [20] Appel N, Schaller T, Penin F, Bartenschlager R. *From Structure to Function: New Insight into Hepatitis C Virus RNA Replication*. The Journal of Biological Chemistry Vol.81, No.15. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc. USA. 14 April 2006. pp. 9833-9836.
- [21] Chevaliez S, Pawlotsky Jean-Michel. *HCV Genome and Life Cycle*. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology, edited by Seng-Lai Tan. Horizon Bioscience. 2006. pp. 12-15.
- [22] WHO. *Global Alert and Response (GAR): Hepatitis C*. World Health Organization. 2002; [accessed 13 December 2012]. Available at: <http://www.who.int>.
- [23] Zein NN. *Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes*. Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology. 2000. pp. 225-227.
- [24] Cooper S. Chapter 7: *The Immune System and The Hepatitis C Virus – Section 2: Immunology Takes on Hepatitis C*. Caring Ambassadors Program, Inc. 2008. pp. 81;87.
- [25] Heim MH. *HCV Innate Immune Responses*. Viruses. 30 November 2009. pp. 1073-1081.
- [26] Buonaguro L, Petrizzo A, Tornesello ML, Buonaguro FM. *Innate Immunity and Hepatitis C Virus Infection: a Microarray's View*. Buonaguro et al. Infectious Agents and Cancer. BioMed Central Ltd. 2012. pp. 5.
- [27] Heydtmann M. *Macrophages in Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infections*. Journal of Virology. American Society for Microbiology. 2009. pp. 2796-2799.
- [28] Rehermann B. *Hepatitis C Virus Versus Innate and Adaptive Immune Responses: A Tale of Coevolution and Coexistence*. The Journal of Clinical Investigation, Volume 119. July 2009. pp. 1746-1747.
- [29] Kremer SF et al. *Neutralizing Antibodies and Pathogenesis of Hepatitis C Virus Infection*. Viruses. 9 October 2012. pp. 2020-2021.
- [30] Koziel MJ. *Cellular Immune Responses against Hepatitis C Virus*. Infectious Diseases Society of America. 2005. pp. 25-27.
- [31] Marcellin P, Asselah T, Boyer N. *Fibrosis and Disease Progression in Hepatitis C*. American Association for the Study of Liver Disease. 2002. pp. 47-48.
- [32] Chen SL, Morgan TR. *The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection*. International Journal of Medical Sciences. Ivyspring International Publisher. 1 April 2006. pp. 49-50.
- [33] Gani RA. *Hepatitis C*. Buku Ajar: Ilmu Penyakit Dalam, jilid 1, ed. 4, diedit oleh Aru W. Sudoyo dkk. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 2006. pp. 440.
- [34] Daniel C. *Why is There no Vaccine for Hepatitis C?*. 31 July 2008; [accessed 13 December 2012]. Available at: <http://hepatitis.about.com>.
- [35] Sharma SD. *Why no Vaccine for Hepatitis C Virus yet?*. JK Science. 2009. pp. 99-101.