

Penyakit Hati pada Anak

Ilmu Dasar dan Aplikasi Klinis

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Penyakit Hati pada Anak

Ilmu Dasar dan Aplikasi Klinis

Bagus Setyoboedi
Sjamsul Arief
Rendi Aji Prihaningtyas
Anindya Kusuma Winahyu
Fauziah Pratiwi



PENYAKIT HATI PADA ANAK
Ilmu Dasar dan Aplikasi Klinis

Bagus Setyoboedi ... [et al.]

ISBN 978-602-473-995-9 (PDF)

© 2023 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Redaktur (Zadina Abadi)
Layout (Achmad Tohir S.)
Cover (Roy Wahyudi)
AUP (1352/08.23)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Prakata

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Swt. atas limpahan rahmat yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan buku yang berjudul Penyakit Hati pada Anak. Penulis merupakan pengajar Divisi Gastrohepatologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo yang sudah lama berkecimpung, terutama pada penyakit hepatologi anak.

Buku ini berisi bahasan mengenai gambaran umum tentang penyakit hati pada anak. Buku ini didedikasikan untuk para mahasiswa kedokteran dan pada tenaga kesehatan, seperti dokter umum, bidan, perawat, yang diharapkan dapat memahami tentang penyakit hati pada anak sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan klinis terhadap anak dengan penyakit hati yang dipercayakan kepada mereka.

Penyakit hati pada anak merupakan hal yang jarang dibahas. Pada buku ini akan dibahas beberapa penyakit hati yang sering ditemukan pada anak. Penjelasan yang mudah dan aplikatif, serta aspek klinis disajikan secara komprehensif merupakan keunggulan buku ini. Buku ini dapat digunakan untuk mempermudah pemahaman, diagnosis dan terapi tentang suatu penyakit hati guna memperbaiki prognosis penyakit hati pada anak jika ditemukan secara dini.

Surabaya, 11 April 2023

Bagus Setyoboedi, dkk.

Daftar Isi

V

Prakata

1

Bab 1 - Infeksi Virus Hepatitis

HEPATITIS A, 2

Definisi Hepatitis A, 2

Epidemiologi Hepatitis A, 2

Manifestasi Klinis Hepatitis A, 2

Patogenesis Virus Hepatitis A, 4

Tata Laksana dan Pencegahan Hepatitis A, 7

HEPATITIS B, 9

Definisi Hepatitis B, 9

Epidemiologi Hepatitis B, 9

Manifestasi Klinis Hepatitis B, 9

Patogenesis Virus Hepatitis B, 13

Tata Laksana dan Pencegahan Hepatitis B, 17

HEPATITIS C, 19

Definisi Hepatitis C, 20

Epidemiologi Hepatitis C, 20

Manifestasi Klinis Hepatitis C, 21

Patogenesis Hepatitis C, 22

Tata Laksana dan Pencegahan Hepatitis C, 25

HEPATITIS D, 27

Definisi Hepatitis D, 27

Manifestasi Klinis Hepatitis D, 28

Patogenesis Hepatitis D, 28

Tata Laksana dan Pencegahan Hepatitis D, 29

HEPATITIS E, 31
 Definisi Hepatitis E, 31
 Manifestasi Klinis Hepatitis E, 32
 Patogenesis Hepatitis E, 33
 Tata Laksana dan Pencegahan Hepatitis E, 36

39

Bab 2 - Hepatitis Autoimun

DEFINISI HEPATITIS AUTOIMUN PADA ANAK, 39
KLASIFIKASI AUTOIMUN HEPATITIS PADA ANAK, 39
 Hepatitis Autoimun (HA) Tipe 1, 40
 Hepatitis Autoimun (HA) Tipe 2, 40
EPIDEMIOLOGI, 40
PATOGENESIS, 41
MANIFESTASI KLINIS, 44
DIAGNOSIS, 46
 Kriteria Diagnosis, 46
 Pemeriksaan Laboratorium, 47
 Histologi, 48
TATA LAKSANA, 48
PROGNOSIS HEPATIS AUTOIMUN PADA ANAK, 50

51

Bab 3 - Abses Hati pada Anak

DEFINISI ABSES HATI PADA ANAK, 51
ETIOLOGI ABSES HATI PADA ANAK, 51
PATOGENESIS ABSES HATI PADA ANAK, 53
GEJALA ABSES HATI PADA ANAK, 53
PENEGAKAN DIAGNOSIS ABSES HATI PADA ANAK, 54
TATA LAKSANA ABSES HATI PADA ANAK, 56
KOMPLIKASI ABSES HATI PADA ANAK, 57
PROGNOSIS ABSES HATI PADA ANAK, 57

59

Bab 4 - Hepatoblastoma

DEFINISI HEPATOBLASTOMA, 59
EPIDEMIOLOGI HEPATOBLASTOMA, 60
DIAGNOSIS HEPATOBLASTOMA, 60
PRETEXT PADA HEPATOBLASTOMA, 62

71

TATA LAKSANA HEPATOBLASTOMA, 65

1. Pembedahan, 66
2. Kemoterapi, 66
3. Transplantasi Hati, 67

PROGNOSIS HEPATOBLASTOMA, 69

Bab 5 - Karsinoma Hepatoseluler

DEFINISI KARSINOMA HEPATOSELULER/

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC), 71

EPIDEMIOLOGI KARSINOMA HEPATOSELULER/

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC), 72

ETIOLOGI KARSINOMA HEPATOSELULER/

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC), 73

PATOFISIOLOGI KARSINOMA HEPATOSELULER/

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC), 73

KLASIFIKASI KARSINOMA HEPATOSELULER/

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC), 77

MANIFESTASI KLINIS KARSINOMA HEPATOSELULER/

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC), 79

DIAGNOSIS KARSINOMA HEPATOSELULER/

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC), 80

DIAGNOSIS BANDING KARSINOMA HEPATOSELULER/

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC), 82

TATA LAKSANA KARSINOMA HEPATOSELULER/

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC), 82

Prognosis Karsinoma Hepatoseluler/

Hepatocellular Carcinoma (HCC), 87

91

Daftar Pustaka

101

Daftar Penulis

Daftar Gambar

GAMBAR 1.1

Manifestasi Klinis
Hepatitis A, 4

GAMBAR 1.2

Patogenesis Hepatitis A, 5

GAMBAR 1.3

Perjalanan penanda serologi penyakit
Hepatitis A, 6

GAMBAR 1.4

Perbandingan kadar antibodi HAV
setelah pemberian imunoglobulin,
vaksinasi, dan infeksi natural, 8

GAMBAR 1.5

Perjalanan klinis beserta petanda
serologi pada Hepatitis B akut, 10

GAMBAR 1.6

Perjalanan klinis beserta petanda
serologi pada Hepatitis B
kronis, 12

GAMBAR 1.7

Struktur *Dane particle* HBV, 13

GAMBAR 1.8

Siklus Replikasi HBV, 14

GAMBAR 1.9

Distribusi HCV dengan variasi
genotipe di seluruh dunia, 21

GAMBAR 1.10

Patofisiologi Infeksi Virus
Hepatitis C, 24

GAMBAR 1.11

Serologi Infeksi HBV/HDC
koinfeksi, 29

GAMBAR 1.12

Manifestasi Klinis Heparitis E, 32

GAMBAR 1.13

Replikasi Hepatitis E, 34

GAMBAR 1.14

Perjalanan infeksi HEV akut, 35

GAMBAR 2.1

Mekanisme imunologi Hepatitis
Autoimun, 43

GAMBAR 2.2

Gambaran Histologi Hepatitis
Autoimun, 48

GAMBAR 3.1

Alur penegakan diagnosis abses hati
pada anak, 54

GAMBAR 3.2

Abses pada hati, 55

GAMBAR 4.1

Hepatoblastoma dari pemeriksaan CT-*scan* Abdomen dengan kontras, 61

GAMBAR 4.2

Pretext 1 tumor hanya melibatkan salah satu dari (A) bagian posterior kanan atau (B) bagian lateral kiri., 62

GAMBAR 4.3

Pretext 2 tumor melibatkan salah satu bagian berikut atau kombinasi, 63

GAMBAR 4.4

Tumor *pretext* III melibatkan salah satu dari kombinasi beberapa bagian, 64

GAMBAR 4.5

Tumor *Pretext* IV terjadi pada salah satu kombinasi beberapa bagian, 65

GAMBAR 5.1

Faktor risiko karsinoma hepatoseluler pada anak, 74

GAMBAR 5.2

Histopatologi HCC pada Anak berdasarkan Kriteria WHO, 78

GAMBAR 5.3

Gambar radiologi HCC pada anak, 81

GAMBAR 5.4

Alur tata laksana penderita HCC, 84

Daftar Tabel

TABEL 1.1

Manifestasi Klinis Atipikal dan
Komplikasi Infeksi Virus
Hepatitis A, 3

TABEL 1.2

Dosis rekomendasi Ledipasvir/
Sofosbuvir pada anak ≥ 3 tahun, 26

TABEL 1.3

Dosis rekomendasi Glecaprevir/
Pibrentasvir pada anak ≥ 3
tahun, 26

TABEL 1.4

Dosis rekomendasi Sofosbuvir/
Velpatasvir pada anak ≥ 3 tahun, 26

TABEL 1.5

Tata Laksana Hepatitis D, 30

TABEL 2.1

Manifestasi klinis dan hasil
laboratorium hepatitis autoimun
pada anak, 45

TABEL 2.2

Sistem skoring hepatitis
autoimun, 46

TABEL 2.3

Gambaran biokimia pada Hepatitis
autoimun anak, 47

TABEL 2.4

Regimen terapi Hepatitis Autoimun
anak, 49

TABEL 5.1

klasifikasi HCC pada anak
berdasarkan Klasifikasi WHO, 78

TABEL 5.2

Modalitas terapi yang digunakan
pada penderita anak dengan HCC
dan *survival rate*, 87



Infeksi Virus Hepatitis

Infeksi virus hepatitis adalah infeksi yang terutama memengaruhi hati tetapi dapat juga menimbulkan manifestasi klinis sistemik (WHO, 2017). Sebagian besar kasus hepatitis disebabkan oleh salah satu dari lima virus hepatotropik: *Hepatitis A Virus* (HAV); *Hepatitis B Virus* (HBV); *Hepatitis C Virus* (HCV); *Hepatitis D Virus* (delta) (HDV); dan *Hepatitis E Virus* (HEV). HBV, HCV, dan HDV dapat menyebabkan hepatitis kronis, sedangkan HAV tidak menyebabkan hepatitis kronis. HEV menyebabkan hepatitis akut namun dapat menyebabkan hepatitis kronis pada penderita dengan imunokompromis (Dienstag dan Delemos, 2015).

Manifestasi klinis akut yang disebabkan oleh lima virus hepatitis (A-E) biasanya asimtomatis, tetapi dapat juga menyebabkan kondisi yang fatal. Infeksi kronis yang disebabkan oleh HBV, HCV, dan HDV dapat bersifat subklinis hingga menyebabkan penyakit hati kronis yang progresif yaitu sirosis dan meningkatkan risiko terjadinya karsinoma hepatoseluler (*Hepatocellular Carcinoma/HCC*) (Dienstag dan Delemos, 2015).

Infeksi virus hepatitis merupakan masalah kesehatan dunia yang penting, dapat menyebabkan infeksi akut dan sekuel kronis (Patel dkk., 2012). Meskipun jumlah pasti infeksi virus hepatitis akut tidak diketahui, setidaknya 1,4 juta kasus hepatitis A terjadi di seluruh dunia setiap tahunnya (Dienstag dan Delemos, 2015). Diperkirakan sebanyak 400 juta orang menderita infeksi virus hepatitis kronis. Oleh karena itu, hepatitis merupakan penyebab paling umum dari penyakit hati kronis (WHO, 2017).

HEPATITIS A

Berikut dijelaskan definisi, epidemiologi, manifestasi klinis, patogenesis, dan tatalaksana hepatitis A.

Definisi Hepatitis A

Hepatitis A adalah bentuk hepatitis akut yang ditularkan secara enterik melalui jalur *fecal-oral* dan merupakan penyebab utama hepatitis virus akut dan disebabkan oleh virus hepatitis A, yang dapat menyebabkan gagal hati akut dan kematian pada kasus yang parah (Lemon dkk., 2018; Shin dan Jeong, 2018).

Hepatitis A Virus (HAV) adalah virus *nonenveloped positive-strand* yang berdiameter 27 hingga 28 nm dan merupakan genus *Hepatovirus* dalam famili *Picornaviridae*. HAV relatif stabil dalam berbagai kondisi lingkungan tetapi dapat dinonaktifkan dengan bahan kimia desinfektan yang biasa digunakan, termasuk hipoklorit dan pemutih (Dienstag dan Delemos, 2015).

Epidemiologi Hepatitis A

WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2016, 7134 orang meninggal akibat hepatitis A di seluruh dunia (terhitung 0,5% dari kematian akibat virus hepatitis). Hepatitis A terjadi secara sporadis dan menjadi epidemi di seluruh dunia. Epidemi yang berhubungan dengan makanan atau air yang terkontaminasi dapat terjadi dengan cepat, seperti epidemi di Shanghai pada tahun 1988 yang berdampak pada sekitar 300.000 orang (WHO, 2022).

Manifestasi Klinis Hepatitis A

Manifestasi klinis infeksi HAV sering asimtomatis hingga menyebabkan *acute liver failure* (ALF), tetapi tidak dapat berkembang menjadi hepatitis kronis. Gejala dapat

bervariasi tergantung usia penderita, pada anak usia < 6 tahun sekitar < 30% yang muncul gejala dan beberapa penderita menunjukkan gambaran atipikal seperti hepatitis rekuren atau hepatitis kolestatik yang berkepanjangan, serta manifestasi ekstrahepatik (Tabel 1.1) (Shin dan Jeong, 2018).

TABEL 1.1 Manifestasi Klinis Atipikal dan Komplikasi Infeksi Virus Hepatitis A

<p><i>Relapsing Hepatitis A</i> Hepatitis A fulminan Manifestasi ekstrahepatik Ruam atau artralgia Akrodermatitis papular pada masa kanak-kanak Vaskulitis kulit <i>Cryoglobulinemia</i> Sindrom <i>Guillain-Barré</i> Gangguan neurologis lainnya (misalnya, <i>myeloradiculopathy</i>, mononeuritis, vertigo, <i>meningoencephalitis</i>) Sindroma ginjal (gagal ginjal akut, sindrom nefrotik, glomerulonefritis akut) Pankreatitis Hematologi (termasuk anemia aplastik dan trombositopenia) Hepatitis A kolestatik Hepatitis A memicu autoimun hepatitis</p>

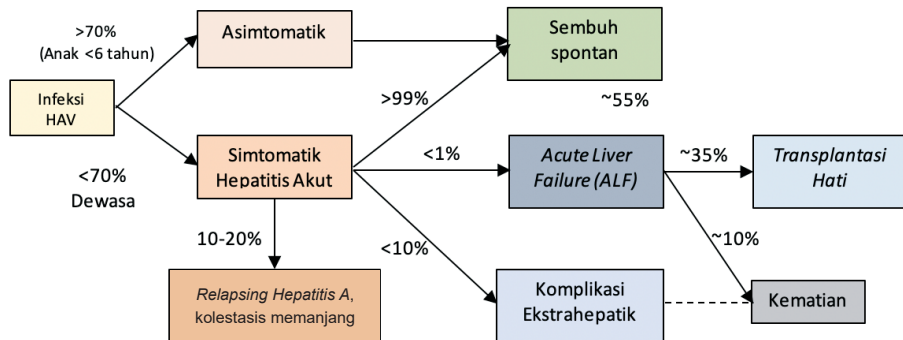
(Averhoff, Khudyakov dan Nelson, 2018)

Masa inkubasi hepatitis A biasanya 14–28 hari (hingga 50 hari). Gejala hepatitis A berkisar dari ringan hingga berat, dan dapat berupa demam, malaise, kelelahan, kehilangan nafsu makan, diare, mual, nyeri perut, anoreksia, mialgia, artralgia, sakit kepala, urine berwarna gelap, dan ikterik (Lemon dkk., 2018; Shin dan Jeong, 2018).

Hepatitis A selama kehamilan umumnya menyebabkan gejala yang ringan. Namun, kontraksi uterus prematur umumnya terkait dengan infeksi HAV, terutama selama trimester kedua dan ketiga. Ini mungkin terkait dengan sitokin proinflamasi atau hiperbilirubinemia (Shin dan Jeong, 2018). Secara keseluruhan, terdapat lima pola klinis yang dikenali pada infeksi HAV (Lemon, 2022).

1. Infeksi HAV asimtomatik, sering muncul pada anak di bawah usia 5 tahun.
2. Infeksi HAV simtomatik dengan munculnya urine berwarna gelap dan terkadang feses berwarna seperti dempul, sering disertai atau diikuti oleh penyakit kuning.
3. Hepatitis kolestatik yang ditandai dengan pruritus, peningkatan alkali fosfatase yang berkepanjangan, peningkatan *gamma glutamyl transpeptidase*, bilirubinemia, dan penurunan berat badan.

4. *Relapsing Hepatitis A* dimanifestasikan dengan munculnya kembali penanda klinis, biokimia dan virologi dari hepatitis A akut setelah resolusi awal.
5. Hepatitis fulminan, yang dapat sembuh secara spontan tetapi seringkali membutuhkan transplantasi hati.



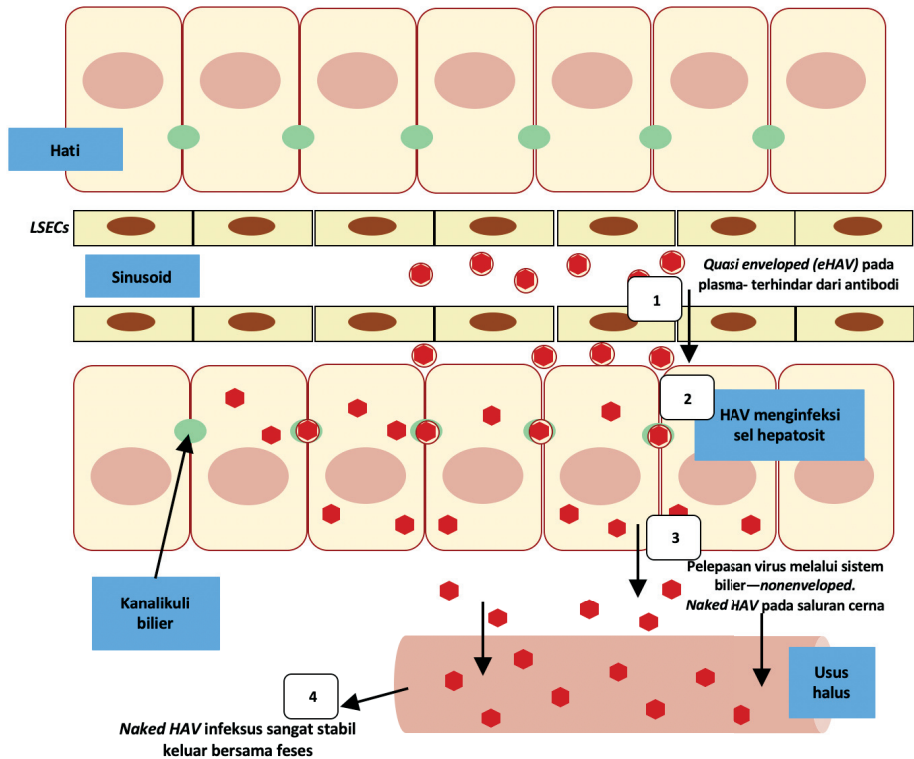
GAMBAR 1.1 Manifestasi Klinis Hepatitis A (Shin dan Jeong, 2018)

Manifestasi klinis infeksi virus hepatitis A tergantung pada usia penderita. Sebagian besar penderita dewasa berkembang menjadi gejala hepatitis, sedangkan mayoritas pada anak tidak bergejala, terutama anak usia yang lebih muda. Gejala hepatitis yang umum adalah demam, malaise, mual atau muntah, nyeri perut, urine gelap, dan penyakit kuning. Komplikasi ekstrahepatik yang dilaporkan termasuk gangguan ginjal akut, kolesistitis akalkulus, pankreatitis, efusi pleura atau perikardial, hemolisis, hemofagositosis, aplasia sel darah merah, artritis reaktif akut, ruam kulit, dan manifestasi neurologis seperti mononeuritis, sindrom *Guillain-Barré*, dan *transverse myelitis* (Gambar 1.1) (Shin dan Jeong, 2018).

Patogenesis Virus Hepatitis A

Sebuah studi menyebutkan bahwa bentuk *quasi-enveloped* HAV (*eHAV*) terdeteksi dalam serum dan plasma inang yang terinfeksi, sedangkan bentuk *non-enveloped* HAV dikeluarkan melalui feses dengan mempertahankan infektivitasnya (Feng dkk, 2013). *eHAV* dilepaskan dari hepatosit dan kemudian kehilangan selubung lipidnya setelah terpapar garam empedu konsentrasi tinggi di kanalikulus bilier. Dengan memanfaatkan karakteristik spesifik *eHAV* dan *non-eHAV*, virus hepatitis

A dapat menghindari antibodi alamiah inang dengan menyelubungi kapsid dan sekuestrasi dari antibodi target protein (Hirai-Yuki dkk., 2016; Lemon dkk., 2018; Shin dan Jeong, 2018).

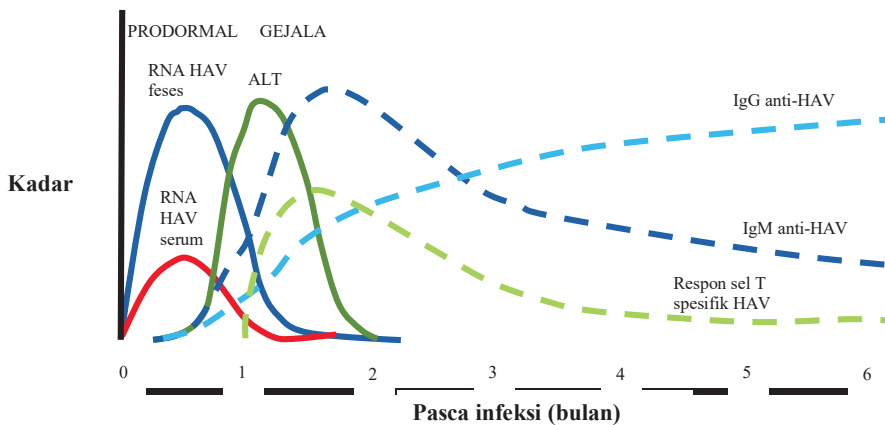


GAMBAR 1.2 Patogenesis Hepatitis A (Shin dan Jeong, 2018)

Quasi-enveloped HAV (eHAV) terdeteksi dalam serum dan plasma inang yang terinfeksi, sedangkan *non-enveloped HAV* dikeluarkan melalui tinja. (1) Virus progeni baru yang bereplikasi dilepaskan dari sel hepatosit dalam bentuk eHAV. (2) Sel eHAV melewati sel endotel sinusoid hati (LSECs) dan kemudian kehilangan selubung lipidnya setelah terpapar garam empedu di kanalikulus bilier. Kapsid virus di dalam virion eHAV yang terselubung terlindung dari antibodi inang. (3) Terjadi pelepasan *naked HAV* tanpa pembungkus yang sangat stabil ke saluran cerna. (4) Sel *naked HAV* dikeluarkan bersama feses melalui usus dan mempertahankan

infektivitasnya di lingkungan (Gambar 1.2) (Feng dkk, 2013; Shin dan Jeong, 2018; Lemon, 2022)

HAV bereplikasi di hepatosit dan kemudian disekresikan ke dalam empedu dan dengan demikian kembali ke saluran pencernaan. HAV diekskresikan melalui feces atau ditransfer ke hati melalui siklus enterohepatik sampai terjadi netralisasi virus. Masa inkubasi HAV adalah 15–50 hari (rata-rata 30 hari). Virus dalam tinja didapatkan sejak 21 hari sebelum sampai 8 hari setelah timbulnya *jaundice*. Konsentrasi virus tertinggi dalam tinja adalah 2 minggu sebelum muncul ikterik. Setelah infeksi HAV, gejala hepatitis akut mulai tampak dengan diikuti peningkatan kadar *Aspartate Aminotransferase (AST)/Alanine Aminotransferase (ALT)* di dalam serum. Sebelum munculnya gejala tersebut, terlebih dahulu terjadi gelombang viremia dan pelepasan virus ke dalam tinja dalam jumlah yang banyak. Tinja adalah sumber utama penularan HAV karena *viral load*-nya yang tinggi. Pelepasan virus dalam tinja mungkin lebih lama pada anak-anak dibandingkan pada orang dewasa. Meskipun pelepasan HAV yang kronis tidak terjadi, namun pelepasan virus dapat berulang selama penyakit hepatitis A rekuren (Dienstag dan Delemos, 2015; Lemon dkk., 2018; Shin dan Jeong, 2018; Lemon, 2022).



Keterangan: HAV-RNA, Hepatitis A virus- ribonucleic acid; ALT, Alanine aminotransferase; IgM, Immunoglobulin M; IgG, Immunoglobulin G.

GAMBAR 1.3 Perjalanan penanda serologi Hepatitis A (Shin dan Jeong, 2018)

Setelah masa inkubasi 3 sampai 5 minggu setelah infeksi *Hepatitis A Virus (HAV)*, muncul gejala hepatitis dengan peningkatan kadar ALT pada serum.

Pelepasan virus pada tinja dan viremia terjadi dan memuncak selama masa inkubasi. Antibodi anti-HAV pertama kali muncul dalam serum sebagai IgM dan selanjutnya sebagai IgG. Respons sel T spesifik virus terjadi bersamaan dengan peningkatan kadar ALT pada serum (Gambar 1.3) (Shin dan Jeong, 2018).

Tata Laksana dan Pencegahan Hepatitis A

Hepatitis A adalah penyakit yang dapat dicegah dengan vaksin. Untuk infeksi HAV akut pada anak, tidak ada terapi spesifik yang diberikan. Intervensi dini menggunakan terapi antiviral belum direkomendasikan secara khusus. Hepatitis A adalah penyakit yang dapat dicegah dengan vaksin. Perlindungan terhadap infeksi HAV dilakukan dengan cara sebagai berikut.

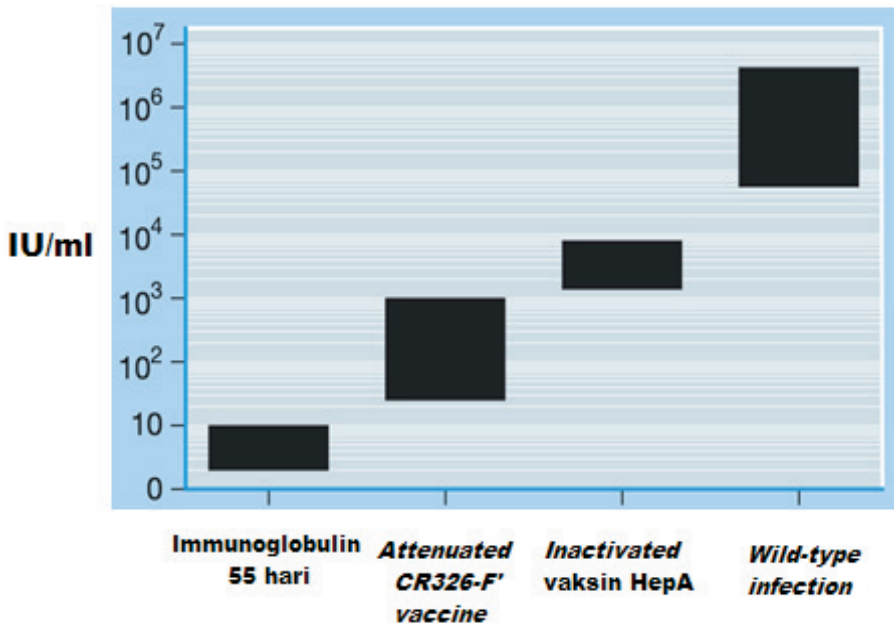
1. Sanitasi yang memadai dan menjaga kebersihan diri
HAV tahan terhadap suhu dingin dan panas sedang, serta pH rendah, dapat bertahan di feses, dan tanah untuk waktu yang lama. Sanitasi yang baik dapat mencegah penularan HAV karena penularannya secara *fecal-oral* yaitu kontak feses-oral dengan makanan dan air yang tercemar (Lemon dkk., 2018).
2. Profilaksis pasif sebelum dan sesudah pajanan dengan imunoglobulin (IG) *Human immunoglobulin* (IG), diproduksi oleh fraksinasi etanol dari kumpulan sampel plasma manusia, telah digunakan untuk profilaksis pra dan pasca pajanan jangka pendek terhadap infeksi HAV. Profilaksis pra pajanan melalui injeksi IG intra-muskular (i.m.) efektif dalam beberapa jam setelah injeksi untuk jangka waktu 12-20 minggu dengan dosis masing-masing 0,02–0,06 ml/kg berat badan. Profilaksis pasca pajanan (PEP) juga dicapai dalam beberapa jam setelah injeksi dan 80–90% efektif bila diberikan tidak lebih dari 14 hari pasca pajanan (Esser-Nobis dkk., 2015; Lemon dkk., 2018).
3. Imunisasi aktif sebelum atau sesudah pajanan dengan vaksin HAV
Semua vaksin hepatitis A dibuat menggunakan *strain* HAV yang telah diproses dan tumbuh pada kultur sel mamalia. Adaptasi kultur sel tersebut pada umumnya menyebabkan pelemahan patogenisitas virus, dan hal ini berhubungan dengan sejumlah kecil mutasi pada protein nonstruktural virus (Lemon dkk., 2018).
 - a. *Inactivated hepatitis A vaccine* (hepa-I)
Populasi sasaran HepA-I adalah pada usia 1 tahun ke atas. HepA-I untuk pemberian intramuskular dalam 2 dosis dengan interval antara

dosis pertama dan dosis kedua (dari 6 bulan hingga 4–5 tahun, rata-rata 6–18 bulan). Imunogenisitas tinggi dapat dideteksi bahkan jika interval antara dua dosis HepA-I mencapai 2 tahun (Averhoff, Khudyakov dan Nelson, 2018; Lemon dkk, 2018; Zhang, 2020).

b. *Attenuated live hepatitis A vaccine* (hepa-L)

Populasi sasaran vaksinasi HepA-L adalah usia 18 bulan. Pemberian *Attenuated live hepatitis A vaccine* (hepa-L) adalah dosis tunggal dan merupakan virus yang dilemahkan atau hidup (Lemon dkk., 2018; Zhang, 2020).

Pada orang dewasa, antibodi pelindung terhadap HAV didapatkan selama masa kanak-kanak melalui infeksi HAV. HepA biasanya diberikan kepada anak-anak untuk vaksinasi rutin, tetapi sering digunakan sebagai profilaksis pasca pajanan (PEP) untuk orang dewasa (Zhang, 2020).



GAMBAR 1.4 Perbandingan kadar antibodi HAV setelah pemberian imunoglobulin, vaksinasi, dan infeksi natural (Averhoff, Khudyakov dan Nelson, 2018)

Gambar 1.4 menunjukkan perbandingan kadar antibodi terhadap HAV setelah pemberian imunoglobulin, satu dosis vaksin hepatitis A yang dilemahkan, dua dosis vaksin hepatitis A yang dilemahkan, dan infeksi alami. Batas deteksi uji antibodi virus hepatitis A adalah sekitar 100 mIU/mL (Averhoff, Khudyakov dan Nelson, 2018).

HEPATITIS B

Berikut dijelaskan definisi, epidemiologi, manifestasi klinis, patogenesis, dan tatalaksana hepatitis B.

Definisi Hepatitis B

Hepatitis B adalah penyakit peradangan hati yang disebabkan oleh *Hepatitis B Virus* (HBV). HBV adalah virus DNA untai ganda parsial dalam famili Hepadnaviridae, yang bereplikasi melalui perantara RNA. Partikel HBV berdiameter 42 nm, dan memiliki partikel subviral sferis dan berserabut 22 nm. HBV dibagi menjadi 10 genotip (A-J) dan beberapa subgenotip. *Host* utama untuk HBV adalah manusia, tetapi protein selubung dan antigen permukaan hepatitis B (HBsAg), telah terdeteksi pada primata bukan manusia. Sel utama untuk replikasi HBV adalah hepatosit, meskipun sistem kultur *in vitro* yang kuat belum terbentuk. HBV tidak langsung bersifat sitopatik ke hepatosit. Cedera hati yang terjadi dimediasi oleh respons imun seluler dan humoral spesifik terhadap virus tersebut (Dienstag dan Delemos, 2015).

Epidemiologi Hepatitis B

HBV menginfeksi lebih dari 350 juta orang di seluruh dunia. Ini adalah penyebab utama hepatitis kronis, sirosis, dan karsinoma hati. Sekuel infeksi kronis menyebabkan lebih dari 1 juta kematian setiap tahun (Dienstag dan Delemos, 2015; Thio dan Hawkins, 2015).

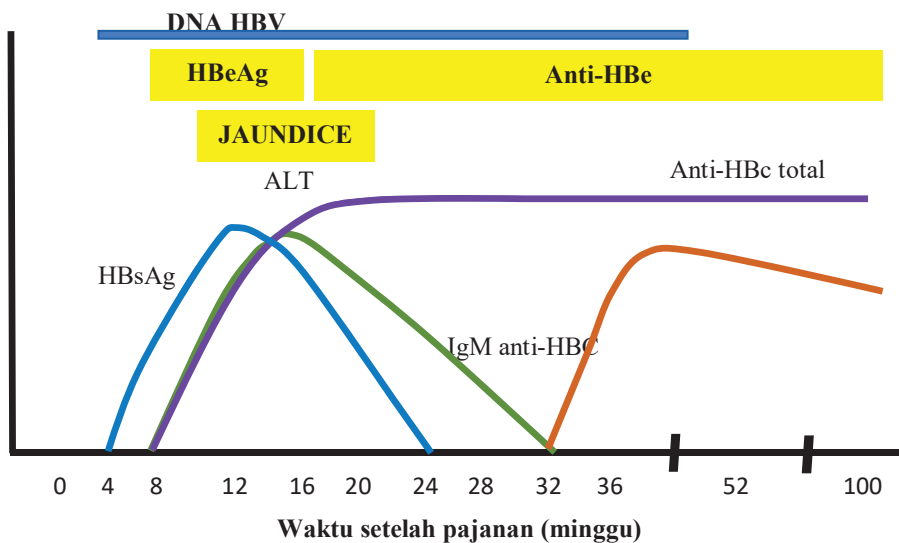
Manifestasi Klinis Hepatitis B

Hepatitis B akut adalah peradangan hati akibat infeksi virus hepatitis B dengan manifestasi klinis serta perbaikan klinis dan laboratorium terjadi pada kurun waktu

< 6 bulan. Sementara itu, dikatakan Hepatitis B kronis bila gejala tersebut menetap, tidak ada perbaikan secara klinis atau laboratorium atau pada gambaran patologi anatomi selama 6 bulan (Molla, Munshea dan Nibret, 2015).

Manifestasi klinis infeksi HBV pada anak antara lain *acute self-limited hepatitis*, namun juga dapat berupa nekrosis hepatic yang berlanjut hingga terjadinya gagal hati akut (Yeung dan Roberts, 2001). Hepatitis B secara umum dibagi menjadi hepatitis akut yang jarang menyebabkan gagal hati fulminan, dan hepatitis kronis (dengan HBV bertahan selama > 6 bulan) (Tai dkk, 2009; Chen dkk, 2012; Rajoriya dkk, 2017).

Pada infeksi akut, perjalanan penyakit infeksi HBV kurang dari 6 bulan (Molla, Munshea dan Nibret, 2015). Gejala klasik yang terjadi pada Hepatitis B akut antara lain: ikterik, anoreksia, muntah dan mual, sesak nafas, demam, kelelahan, mialgia, diare, dan *jaundice* (Yeung dan Roberts, 2001; Pan dan Zhang, 2005).



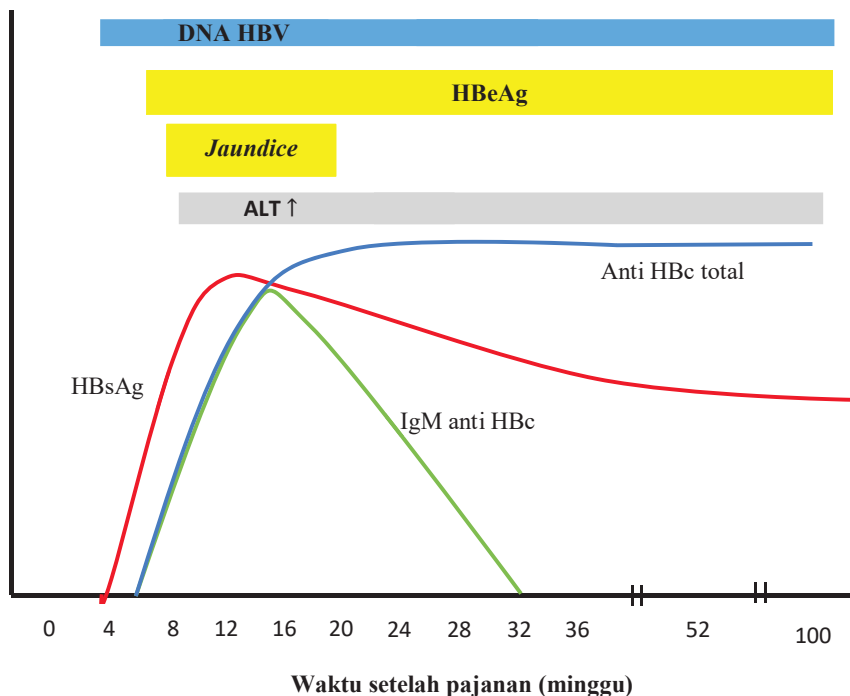
Keterangan: HBV-DNA, Hepatitis B virus-deoxyribo Nucleic Acid; HBsAg, Hepatitis B surface Antigen ; IgM, Immunoglobulin M; anti-HBc, Hepatitis B core antibody; anti-HBs, Hepatitis B surface antibody ; anti-HBe, Hepatitis B envelope antibody; HBeAg, Hepatitis B envelope Antigen; ALT, Alanine aminotransferase.

GAMBAR 1.5 Perjalanan klinis beserta petanda serologi pada Hepatitis B akut (Liang, 2009)

DNA HBV yang diikuti segera setelahnya oleh HBsAg dan HBeAg adalah penanda virus pertama yang terdeteksi dalam serum. HBsAg dapat dideteksi sejak dini mulai 1–2 minggu atau hingga 11–12 minggu setelah paparan, dan kemunculannya yang menetap merupakan penanda kronisitas. HBeAg berkorelasi dengan adanya replikasi. Dalam beberapa minggu setelah penanda virus terdeteksi, kadar ALT pada serum mulai meningkat dan gejala kuning (*jaundice*) dapat muncul. HBeAg biasanya menurun terlebih dahulu, sedangkan HBsAg biasanya bertahan dalam serum selama manifestasi klinis masih terjadi dan tidak terdeteksi seiring pemulihan yang terjadi. Antibodi terhadap protein HBV muncul dalam pola yang berbeda selama hepatitis B akut. Antibodi terhadap HBcAg (anti-HBc) umumnya muncul sesaat sebelum timbulnya manifestasi klinis. Antibodi awal sebagian besar adalah kelas immunoglobulin M (IgM), yang kemudian titernya menurun dan muncul IgG anti-HBc. Antibodi terhadap HbeAg (anti-HBe) biasanya muncul segera setelah pembersihan HBeAg, seringkali pada puncak manifestasi klinis yang terjadi. Dengan demikian, hilangnya HBeAg dan munculnya anti-HBe adalah penanda serologis yang menunjukkan inisiasi pemulihan. Antibodi terhadap HBsAg muncul terlambat selama infeksi, biasanya selama pemulihan atau pemulihan setelah pembersihan HBsAg (Gambar 1.5) (Liang, 2009).

Hepatitis B kronik seringkali terjadi tanpa gejala atau asimtomatis, namun beberapa penderita anak menunjukkan gejala nefrotik seperti glomerulonephritis. Manifestasi klinis lain pada anak dengan infeksi HBV kronik antara lain atralgia, efusi pleura, somnolen, asites, koma, pendarahan gastrointestinal, hingga berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hati (HCC) (Yeung dan Roberts, 2001; Pan dan Zhang, 2005).

Prevalensi anak yang terinfeksi HBV cukup tinggi pada anak dengan ibu yang mengonsumsi alkohol selama kehamilan. Hal ini disebabkan karena sumber penularan HBV dapat dari berbagai macam jalur seperti menyusui, mastikasi, air seni, air liur, dan tinja. Infeksi HBV kronis lebih sering dialami bayi dan anak-anak dibanding orang dewasa. Individu dengan infeksi HBV kronik dapat menularkan HBV pada orang lain, sekalipun mereka tidak tampak sakit. Selain itu, anak-anak yang tidak divaksin hepatitis B memiliki risiko lebih tinggi untuk terinfeksi virus hepatitis B. Faktor risiko lain seperti taraf pendidikan keluarga, kondisi sosioekonomi, dan penggunaan alat-alat tajam yang tidak steril seperti jarum suntik meningkatkan risiko infeksi HBV (Kolawole dkk., 2012; Shedain dkk., 2017).



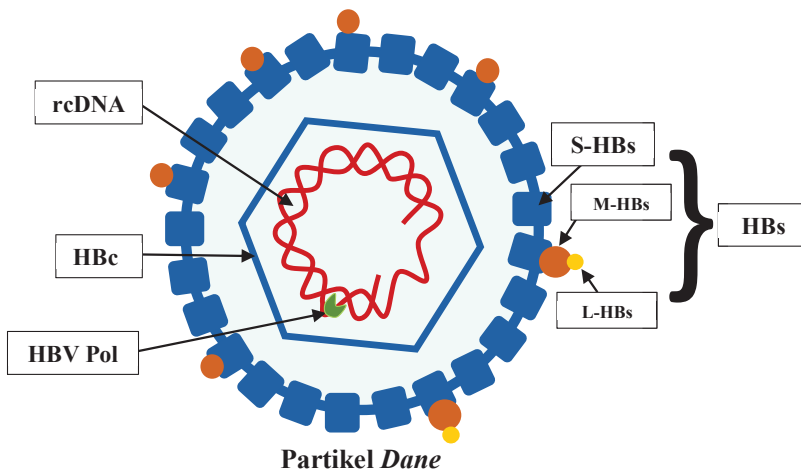
Keterangan: HBV-DNA, Hepatitis B virus-deoxyribo Nucleic Acid; HBsAg, Hepatitis B surface Antigen; IgM, Immunoglobulin M; anti-HBc, Hepatitis B core antibody; anti-HBs, Hepatitis B surface antibody; anti-HBe, Hepatitis B envelope antibody; ALT, Alanine aminotransferase.

GAMBAR 1.6 Perjalanan klinis beserta petanda serologi pada Hepatitis B kronis (Liang, 2009)

Hepatitis B kronis memiliki pola awal yang serupa di mana muncul penanda serologis, antara lain: DNA HBV, HBsAg, HBeAg, dan anti-HBc. Kadar ALT pada serum mulai meningkat dan selanjutnya *jaundice* dapat muncul. Namun pada hepatitis B kronis, replikasi virus akan tetap berlangsung. DNA HBV, HBsAg, dan HBeAg dapat terus terdeteksi dalam serum. Perjalanan selanjutnya dari hepatitis B kronis cukup bervariasi. Kebanyakan penderita tetap dengan kondisi HBsAg-positif selama bertahun-tahun jika tidak seumur hidup dan memiliki beberapa tingkat kerusakan hati yang kronis (hepatitis kronis) yang dapat menyebabkan fibrosis dan sirosis. Temuan HBsAg tanpa IgM anti-HBc menunjukkan adanya hepatitis B kronis (Gambar 1.6) (Liang, 2009).

Patogenesis Virus Hepatitis B

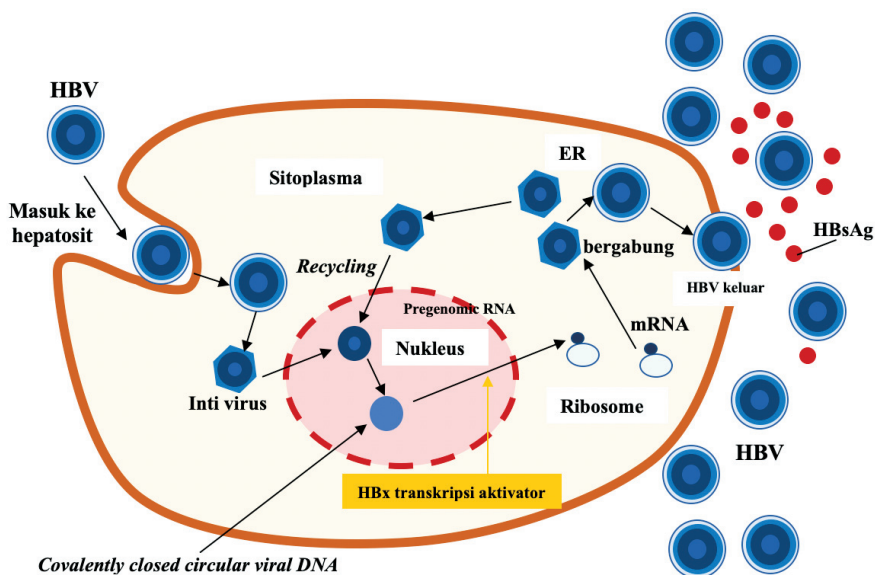
Hepatitis B Virus (HBV) adalah virus DNA yang hanya menginfeksi manusia dan sangat menular jika dibandingkan dengan HCV atau human immunodeficiency virus (HIV) (Te dan Jensen, 2010). HBV diklasifikasikan menjadi delapan genotipe, genotipe A, hingga H. Setiap genotipe memiliki perbedaan distribusi geografis. Tiga jenis partikel virus divisualisasikan dalam serum yang terinfeksi oleh mikroskop elektron. Dua partikel virus berbentuk bola yang lebih kecil dengan diameter 20 nm dan filamen panjang variabel dengan lebar 22 nm. Bola dan filamen terdiri atas antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) dan lipid yang berasal dari inang tanpa asam nukleat virus sehingga tidak menular. HBV virion yang menular (partikel Dane) memiliki struktur bulat, bercangkang ganda dengan diameter 42 nm, terdiri atas selubung lipid yang mengandung HBsAg yang mengelilingi nukleokapsid bagian dalam yang terdiri atas antigen inti hepatitis B (HBcAg) kompleks dengan virus yang menyandikan polimerase dan genom DNA virus (Gambar 1.7) (Liang, 2009; Chisari, Isogawa dan Wieland, 2010; Tsukuda dan Watashi, 2020).



Keterangan: HBV pol, *Hepatitis B polymerase*; rcDNA, *relaxed circular DNA*; HBs, *Hepatitis B surface*; S-HBs, *small-Hepatitis B surface*; M-HBs, *Middle-Hepatitis B surface*; L-HBs, *Large-Hepatitis B surface*.

GAMBAR 1.7 Struktur *Dane particle* HBV (Tsukuda dan Watashi, 2020)

Virion HBV menempel pada hepatosit, menginvasi sitoplasma hepatosit, bergerak ke inti hepatosit dan mengubah DNA menjadi *covalently closed circular DNA* (cccDNA) - struktur DNA beruntai ganda. DNA sangat stabil dan dapat bertahan di inti inang selama berbulan-bulan pada penyakit kronis. cccDNA berperan sebagai *minichromosome* yang berasosiasi dengan protein virus dan faktor inang (Gambar 1.8) (Liang, 2009; Chisari, Isogawa dan Wieland, 2010; Bhopale, 2016). Partikel HBV baru dilepaskan ke dalam aliran darah, menyerang hepatosit lain kemudian mengulang proses replikasi (Chisari, Isogawa dan Wieland, 2010).



Keterangan: HBV, Hepatitis B virus; RNA, Ribo-nucleic acid; HBx, Hepatitis B x protein; mRNA, messenger-RNA; ER, Endoplasmic reticulum.

GAMBAR 1.8 Siklus Replikasi HBV (Bhopale, 2016)

Infeksi HBV melibatkan respons imun. Mekanisme masuknya HBV belum sepenuhnya diketahui, namun diduga adanya interaksi pada regio preS1 pada selubung polipeptida dengan reseptor hepatosit yang mengakibatkan terjadinya penempelan HBV (Baumert, Thimme dan von Weizsäcker, 2007).

Setelah virus masuk ke dalam sel, proses sintesis DNA terjadi dan partikel nukleokapsid mengirimkan genom viral pada inti sel yang terdiri atas empat faktor transkripsi yaitu S, C, P dan X. S memiliki fungsi pengkodean protein pada selubung permukaan virus dan dibagi menjadi daerah preS1, preS2, dan S. Faktor transkripsi C berfungsi untuk pengkodean HbC_{Ag} dan HBe_{Ag}. Faktor X memiliki fungsi untuk pengkodean HBX_{Ag} yang merupakan onkogen. Faktor P memiliki fungsi untuk pengkodean protein besar yang merangsang aktivitas polimerase dan RNase H. Setelah itu, daerah yang memiliki celah *single-stranded* pada genom viral diperbaiki oleh protein dan DNA viral tersirkulasi melalui cccDNA. Replikasi HBV kemudian terjadi dengan melibatkan transkripsi *reverse* yang dilakukan dengan memproduksi DNA *strand* negatif. *Strand* negatif ini nantinya digunakan untuk *template strand* DNA positif yang digunakan untuk replikasi (Sokal dkk., 2013).

Virus hepatitis B berinteraksi dengan sel imun inang. Limfosit CD4⁺ dan CD8⁺ merespons peptida turunan HBV pada permukaan hepatosit sehingga menimbulkan gejala klinis dan membentuk antibodi antara lain anti-HBs, anti-HBc, dan anti-HBe. Anti-HBs memiliki peran untuk mencegah HBV menginvasi sel organ (Jiang dkk, 2021). Siklus hidup alami infeksi HBV pada anak dibagi menjadi 5 fase yaitu fase imun toleran, fase imun reaktif, fase infeksi imun kronik inaktif, fase kronik, dan fase penyembuhan (Livingston dkk., 2007).

1. Fase imun toleran

Fase pertama ditandai dengan peningkatan kadar serum HBe_{Ag}, DNA HBV, dan ALT yang dapat berlangsung lebih dari beberapa dekade pada anak yang terinfeksi secara perinatal. Oleh karena itu, pada anak, sistem tubuh relatif toleran terhadap hepatitis B sehingga meskipun titer HBs_{Ag} tinggi, tidak terjadi peradangan hati yang berarti atau asimtomatis. Namun, hepatokarsinogenesis diperkirakan sudah berlangsung pada fase awal infeksi ini dan penderita sangat menular karena tingginya tingkat DNA HBV (Kennedy dkk., 2012; Mason dkk., 2016).

2. Fase imun reaktif

Fase ini ditandai dengan keberadaan *Hepatitis B envelope Antigen* (HBe_{Ag}), fluktuasi tingkat DNA HBV di serum dan menurun secara bertahap, serta adanya proses nekroinflamasi pada hati yang ditandai dengan kenaikan kadar ALT persisten atau intermiten (Livingston dkk., 2007). Kebanyakan penderita dapat mencapai serokonversi HBe_{Ag} dan DNA HBV. Beberapa penderita mungkin berlanjut ke hepatitis B kronik dengan HBe_{Ag} negatif

selama beberapa tahun. Fase imun aktif dapat terjadi selama 3–4 minggu pada penderita dengan infeksi akut dan selama satu dekade pada infeksi kronik (Lampertico dkk., 2017).

3. Fase infeksi kronik inaktif atau replikatif

Fase ini terjadi serokonversi HBeAg menjadi *anti-HBe antibody* ditandai dengan kadar DNA HBV yang rendah, atau bahkan tidak terdeteksi (< 2.000 IU/mL), dan ALT yang normal. Kelompok ini memiliki risiko berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler dengan risiko sirosis yang rendah tetapi perkembangan menjadi hepatitis B kronik dapat terjadi (Doo dan Ghany, 2010). Beberapa penderita dalam fase ini memiliki tingkat DNA HBV > 2.000 IU/ml (biasanya < 20.000 IU/ml) disertai ALT yang normal, aktivitas nekroinflamasi hati minimal dan progresi menjadi fibrosis yang rendah (Lampertico dkk., 2017). Hilangnya HBsAg dan atau serokonversi dapat terjadi secara spontan dalam 1–3% kasus per tahun dan penderita tersebut memiliki kadar serum HBsAg yang rendah (< 1.000 IU/ml) (Cornberg dkk., 2017).

4. Fase kronik

Fase kronik terjadi karena adanya peningkatan HBeAg negatif pada serum. Namun, pada beberapa penderita, HBV dapat bereplikasi kembali, berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler dan sirosis. Fase reaktivasi biasanya ditandai dengan adanya anti-HB, peningkatan kadar ALT, dan terdeteksinya DNA HBV pada serum (> 2.000 IU/mL). Reaktivasi replikasi virus kadang dapat menyebabkan HBeAg positif kembali (Lampertico dkk., 2017).

5. Fase penyembuhan

Fase ini ditandai dengan tidak terdeteksinya DNA virus maupun HBsAg dalam darah penderita, antibodi positif terhadap HBcAg (anti-HBc), dengan atau tanpa antibodi yang terdeteksi terhadap HBsAg (anti-HBs). Dalam kasus yang jarang terjadi, tidak adanya HBsAg dapat dikaitkan dengan sensitivitas tes yang digunakan untuk mendeteksi (Yang dkk., 2016). Penderita dalam fase ini memiliki nilai ALT yang normal dan DNA HBV (cccDNA) dapat sering dideteksi di hati. Jika sirosis telah berkembang sebelum serokonversi HBsAg, penderita tetap memiliki risiko menjadi karsinoma hepatoseluler. Oleh karena itu, surveilans karsinoma hepatoseluler harus dilanjutkan. Kondisi immunosupresi juga dapat menyebabkan reaktivasi HBV (Lampertico dkk., 2017).

Selama fase awal infeksi virus akut, sel-sel pembunuh alami (NK) diaktifkan dan dapat mengurangi *viral load* melalui sekresi sitokin. Di hati, jumlah sel NK

lebih tinggi daripada organ lain. Aktivasi sel NK ini dengan cepat ditekan oleh interleukin IL-10 yang mengindikasikan bahwa peran sel NK pada regulasi HBV masih terbatas. Selama fase imun aktif pada infeksi kronis, HBV dapat menyebabkan sitotoksik langsung yang menimbulkan jejas di hati. Jejas hati yang terkait HBV pada umumnya dianggap berhubungan dengan mekanisme lisis yang dimediasi oleh *Cytotoxic T lymphocyte* (CTL) dari hepatosit yang terinfeksi. Kejadian yang meningkatkan *clearance* imun seperti pada terapi antivirus yang menginduksi serokonversi HBeAg sering disertai oleh eksaserbasi penyakit hati. Penderita hepatitis B kronis dengan HBeAg negatif memiliki kadar interleukin-12 (IL-12) yang lebih tinggi, dan proliferasi CTL antigen-spesifik yang lebih banyak dibandingkan penderita dengan HBeAg positif. Penderita yang menderita hepatitis B fulminan sering kali tidak memiliki gejala klinis akibat adanya replikasi HBV; hepatitis fulminan terjadi akibat *clearance* imun yang cepat dan agresif (Lok, 2000).

Tata Laksana dan Pencegahan Hepatitis B

Untuk infeksi HBV akut pada anak, tidak ada terapi spesifik yang diberikan. Intervensi dini menggunakan terapi antiviral belum direkomendasikan secara khusus. Vaksin hepatitis B adalah program utama dalam pencegahan hepatitis B. WHO merekomendasikan bahwa semua bayi menerima vaksin hepatitis B sesegera mungkin setelah lahir, kurang lebih dalam waktu 24 jam pasca kelahiran. Imunisasi bayi rutin terhadap hepatitis B telah meningkat secara global dengan perkiraan cakupan (dosis ketiga) 84% pada 2017. Rendahnya prevalensi infeksi HBV kronis pada anak di bawah 5 tahun, diperkirakan 1,3% pada 2015, berhubungan dengan pemberian vaksin hepatitis B. Berikut ini merupakan jadwal pemberian vaksin hepatitis B.

1. Jadwal 3 dosis vaksin hepatitis B, dengan dosis pertama (monovalen) diberikan saat lahir dan dosis kedua dan ketiga (vaksin monovalen atau kombinasi) diberikan bersamaan dengan dosis pertama dan ketiga *diphtheria*, pertusis (batuk rejan), dan tetanus (vaksin DPT).
2. Jadwal 4 dosis, di mana dosis lahir monovalen diikuti oleh 3 dosis vaksin monovalen atau kombinasi, biasanya diberikan dengan vaksin bayi rutin lainnya.

Pemberian vaksin hepatitis B monovalen ataupun kombinasi memiliki efektivitas yang sama tingginya dalam mencegah penularan infeksi HBV dari ibu

dengan hepatitis B (Lee dkk., 2019). Pemberian vaksin lengkap secara serial dapat menginduksi tingkat antibodi pelindung di lebih dari 95% bayi, anak-anak, dan dewasa muda. Perlindungan berlangsung setidaknya 20 tahun dan mungkin seumur hidup. Dengan demikian, WHO tidak merekomendasikan vaksinasi *booster* untuk orang yang telah menyelesaikan jadwal vaksinasi 3 dosis (Bruce dkk., 2016).

Semua anak-anak dan remaja di bawah 19 tahun dan tidak divaksinasi sebelumnya harus menerima vaksin jika mereka tinggal di negara-negara yang endemisitasnya rendah atau sedang (Schillie dkk., 2018). Orang-orang dalam kelompok risiko tinggi memiliki risiko tertular lebih besar dan mereka juga harus divaksinasi, antara lain sebagai berikut:

1. orang yang sering mendapatkan transfusi darah atau produk darah, penderita dialisis dan penerima transplantasi organ padat;
2. orang-orang di penjara;
3. orang yang menyuntikkan narkoba;
4. kontak rumah tangga dan seksual dari orang dengan infeksi HBV kronis;
5. orang dengan banyak pasangan seksual;
6. petugas kesehatan dan orang lain yang mungkin terpapar darah dan melalui pekerjaan mereka; dan
7. turis yang belum menyelesaikan seri HBV mereka, yang harus menerima vaksin sebelum berangkat ke daerah endemis.

Sementara itu, pemberian vaksin hepatitis B pada saat lahir (khusus vaksin HepB monovalen) diberikan dengan kriteria sebagai berikut.

1. Ibu adalah HBsAg negatif: 1 dosis dalam 24 jam setelah kelahiran untuk semua bayi yang stabil secara medis dengan berat badan lahir ≥ 2.000 gram. Bayi dengan berat badan lahir ≤ 2.000 gram: berikan 1 dosis pada usia kronologis 1 bulan atau keluar dari rumah sakit.
2. Jika ibu adalah HBsAg-positif, tata laksana bayi lahir dari Ibu dengan HBsAg positif dijelaskan sebagai berikut (Schillie dkk, 2018).
 - a. Berikan vaksin HepB dan 0,5 mL imunoglobulin hepatitis B (di lokasi anatomi terpisah) dalam waktu kurang dari 12 jam setelah lahir, terlepas dari berat lahir. Untuk bayi dengan berat badan lahir ≤ 2.000 gram, berikan 3 dosis vaksin tambahan (total 4 dosis) mulai usia 1 bulan.
 - b. Dilakukan pemeriksaan HBsAg dan anti-HBs berkala pada usia 7 bulan (dilakukan 1 bulan setelah penyuntikan vaksin hepatitis B yang ketiga), 1, 3, 5 tahun dan selanjutnya setiap 1 tahun.

- c. Jika didapatkan anti-HBs positif pada usia 7 bulan, pemeriksaan ulangan anti-HBs dan HBsAg dilakukan anti pada usia 1, 3, 5, dan 10 tahun.
 - d. Jika didapatkan pemeriksaan anti-HBs negatif dan HBsAg positif pada usia 7 bulan, dilakukan pemeriksaan HBsAg ulangan 6 bulan kemudian. Jika masih didapatkan hasil yang positif, maka bayi dianggap menderita hepatitis kronis dan dilakukan pemeriksaan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) atau *Aspartate Aminotransferase* (AST) dan *Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase* (SGPT) atau *Alanine Transaminase* (ALT), ultrasonografi hati, alfa fetoprotein, HBsAg, dan secara ideal juga dilakukan pemeriksaan DNA HBV setiap 1–2 tahun.
 - e. Jika didapatkan anti-HBs dan HBsAg negatif, diberikan satu kali tambahan dosis vaksinasi dan satu bulan kemudian diulang pemeriksaan anti-HBs. Jika didapatkan anti-HBs positif, dilakukan pemeriksaan yang sama pada usia 1, 3, dan 5 tahun, dan selanjutnya setiap 1 tahun.
 - f. Jika setelah dilakukan vaksinasi tambahan tersebut pemeriksaan anti-HBs dan HBsAg tetap menunjukkan hasil negatif, maka bayi dinyatakan sebagai *non responders* dan memerlukan pemeriksaan lanjutan. Bila bayi dengan status HBsAg positif selama 6 bulan, maka dilakukan pemeriksaan AST/ALT setiap 2–3 bulan sekali dan dievaluasi secara rutin.
3. Jika bayi lahir dari ibu dengan status HBsAg ibu tidak diketahui, dilakukan tata laksana sebagai berikut (Schillie dkk., 2018).
 - a. Berikan vaksin HepB dalam waktu kurang dari 12 jam setelah kelahiran, berapa pun berat lahirnya.
 - b. Untuk bayi dengan berat badan lahir ≤ 2.000 gram, berikan 0,5 mL imunoglobulin hepatitis B selain vaksin HepB dalam waktu 12 jam setelah kelahiran. Berikan 3 dosis tambahan vaksin (total 4 dosis) mulai usia 1 bulan. Tentukan status HBsAg ibu sesegera mungkin. Jika ibu positif HBsAg, berikan 0,5 mL imunoglobulin hepatitis B untuk bayi dengan berat badan lahir ≥ 2.000 gram sesegera mungkin, tetapi paling lambat usia 7 hari.

HEPATITIS C

Berikut dijelaskan definisi, epidemiologi, manifestasi, patogenesis, dan tata laksana hepatitis C.

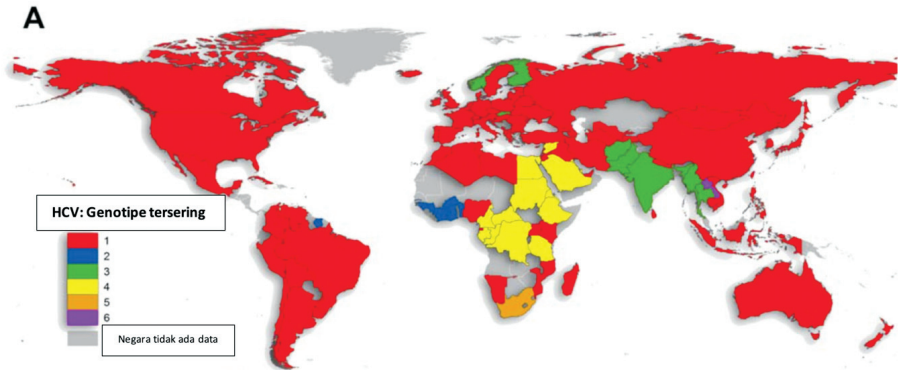
Definisi Hepatitis C

Hepatitis C adalah peradangan hati yang disebabkan oleh Hepatitis C Virus (HCV). HCV adalah virus asam ribonukleat atau *Ribonucleic acid* (RNA) *strain* positif berbentuk bulat, berselubung, dengan diameter sekitar 55 nm. HCV adalah anggota famili *Flaviviridae*, genus *Hepacivirus*. HCV memiliki genotipe sangat beragam. HCV adalah patogen yang ditularkan melalui darah yang paling umum dan penyebab utama morbiditas dan mortalitas (Dienstag dan DeLemos, 2015; Basit, Tyagi dan Koirala, 2022).

Epidemiologi Hepatitis C

Hepatitis C pertama kali didiagnosis pada tahun 1989, *Hepatitis C Virus* (HCV) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang memengaruhi 185 juta orang di seluruh dunia. Persentase orang yang seropositif untuk antibodi anti-HCV di seluruh dunia diperkirakan meningkat dari 2,3% menjadi 2,8% antara tahun 1990 hingga 2005. Sebagian besar penderita (80–85%) yang terinfeksi secara akut dapat berkembang menjadi kronis. Infeksi kronis HCV dapat menyebabkan sirosis, hipertensi portal, dekompensasi hati dengan ensefalopati, dan karsinoma hepatoseluler (Basit, Tyagi dan Koirala, 2022).

Di Indonesia, prevalensi infeksi HCV ditemukan sangat bervariasi mengingat kondisi geografis yang sangat luas (Gambar 1.9). Enam genotipe HCV utama terlibat dalam infeksi HCV pada manusia. Seseorang dapat terinfeksi satu *strain* atau lebih pada satu waktu. Genotipe 1, 2, dan 3 ditemukan di seluruh dunia, genotipe 1 adalah *strain* yang paling umum di benua Amerika. Di Afrika Utara termasuk Mesir, sebagian besar (90%) infeksi HCV adalah disebabkan oleh genotipe 4, sedangkan genotipe 5 banyak ditemukan di Afrika Selatan. Genotipe 6 adalah *strain* yang banyak menyebabkan infeksi HCV di Asia. Genotipe dapat memengaruhi tingkat respons tubuh terhadap terapi yang diberikan pada infeksi HCV. Penderita dengan genotipe 1 adalah yang paling tidak memberikan respons yang baik terhadap pemberian terapi peginterferon dan ribavirin konvensional, tetapi mendapat manfaat dari terapi kombinasi obat antivirus (Messina dkk., 2015; El-Guindi, 2016; Basit, Tyagi dan Koirala, 2022).



GAMBAR 1.9 Distribusi HCV dengan variasi genotipe di seluruh dunia (Messina dkk., 2015)

Manifestasi Klinis Hepatitis C

Masa inkubasi infeksi HCV berkisar 2 minggu hingga 6 bulan. Seperti pada hepatitis lainnya, infeksi HCV pada anak-anak sering kali asimtomatis (Basit, Tyagi dan Koirala, 2022). Infeksi HCV menyebabkan gejala yang minimal, bersifat nonspesifik, dan durasi yang singkat, yang dapat ditemukan pada sekitar 15% anak. Gejala tersebut berupa hiperpireksia, lesu, anoreksia, mual, muntah, dan kolik perut. Selain itu, didapatkan urine berwarna gelap, feses akolik, artralgia dan ikterik pada kulit, serta sklera. Hanya 10% dari bayi yang terinfeksi HCV kronis menunjukkan hepatomegali dan peningkatan aminotransferase (El-Guindi, 2016).

Terdapat 10% hingga 20% anak yang terinfeksi HCV dengan sirosis akan mengalami dekompensasi secara klinis dalam waktu lima tahun, sebagaimana dibuktikan dengan munculnya manifestasi klinis hipertensi portal, varises esofagus, asites, koagulopati, ensefalopati, atau karsinoma hepatoseluler. Pada tahap ini, dapat terjadi manifestasi klinis yang merupakan stigmata penyakit hati kronis, antara lain caput-medusae, spider angioma, eritema palmar, dan asites anasarca (Akhter dan Said, 2015; Squires dan Balistreri, 2017; Cozzani dkk., 2021). Selain itu, tanda dan gejala manifestasi ekstrahepatik lainnya dapat terjadi, seperti *cryoglobulinemia* campuran, glomerulonefritis membranoproliferatif, lichen planus, perubahan neurokognitif, resistansi insulin, dan gangguan limfoproliferatif sel B (Hegab dan Sweilam, 2015). Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan tanda-tanda penyakit hati stadium akhir, antara lain sebagai berikut.

1. Atrofi otot temporal, sianosis, ikterus, pembesaran kelenjar parotis.
2. Eritema palmaris, asteriks, *clubbing*, dan kontraktur Dupuytren.
3. Ginekomastia, testis kecil.
4. Fetor hepaticus.
5. Edema pada pergelangan kaki, spider nevi, *petechiae*, sedikit rambut tubuh.
6. Caput medusa, hernia paraumbilikalis, hepatosplenomegali.

Infeksi HCV akut dan kronis didiagnosis melalui pengenalan RNA HCV. Antibodi HCV dapat dideteksi dengan *enzim immunoassay* pada infeksi HCV kecuali pada hepatitis C akut stadium awal dan pada penderita dengan immunosupresi yang berat. Antibodi HCV akan tetap ada meskipun RNA HCV tak terdeteksi akibat *self-limiting* atau eradikasi oleh pengobatan (El-Guindi, 2016).

Patogenesis Hepatitis C

Di negara maju, hepatitis C pada anak-anak terjadi terutama melalui transmisi vertikal saat persalinan, sedangkan di negara berkembang infeksi HCV sebagian besar terjadi karena transmisi horizontal (Pawlowska dkk., 2015; El-Guindi, 2016).

Penularan horizontal dipelajari secara masif di Mesir sebagai daerah yang paling terinfeksi di dunia. Dari studi tersebut diketahui bahwa beberapa penggunaan jarum suntik yang tidak disterilkan dengan benar merupakan penyebab utama penularan HCV di wilayah tersebut. Setelah pengenalan jarum suntik sekali pakai, mode transmisi horizontal ini telah berkurang secara drastis (El-Guindi, 2016).

Penularan vertikal pada bayi dan anak dapat memengaruhi 4% sampai 10% bayi yang lahir dari ibu yang terinfeksi HCV. Risiko penularan vertikal meningkat ketika ibu memiliki *viral load* yang tinggi dan ketika ibu koinfeksi dengan *human immunodeficiency virus* (HIV) (Tosone dkk., 2014; Yeung dkk., 2014; El-Guindi, 2016).

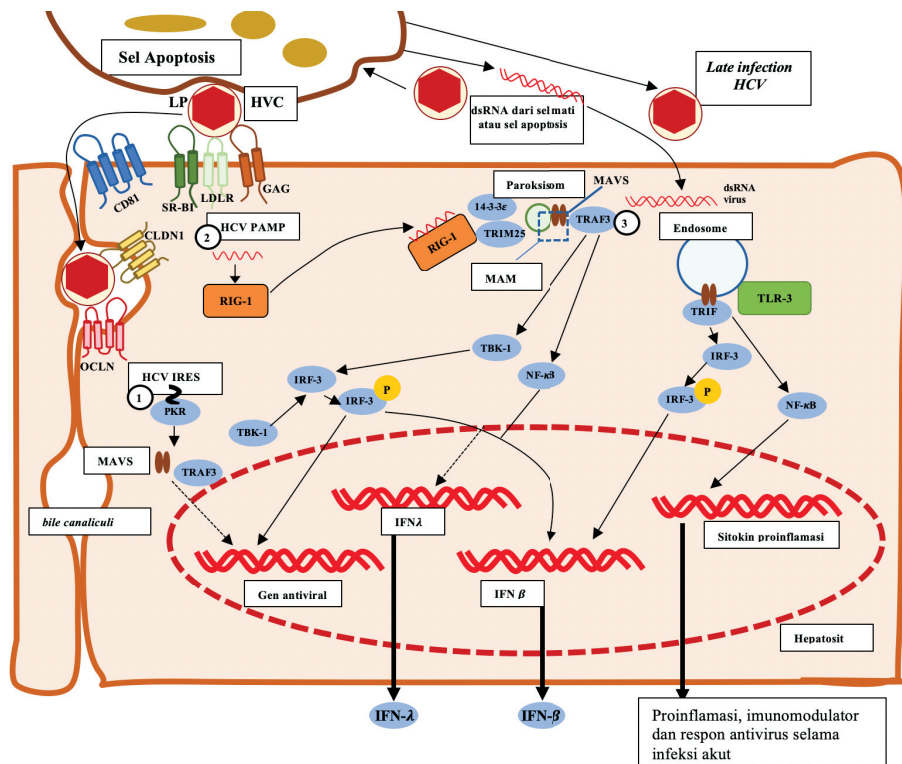
Replikasi HCV terjadi di sel hepatosit. Selain itu, replikasi HCV secara ekstrahepatik terjadi pada sel mononuklear darah perifer. Hal ini menjelaskan bahwa tingginya tingkat gangguan imunologis dan manifestasi sistemik pada pasien HCV kronis. Sebanyak satu triliun virion diperkirakan diproduksi setiap hari karena setiap sel yang terinfeksi menghasilkan sekitar lima puluh partikel virus (El-Guindi, 2016).

Masuknya virus hepatitis C ke dalam sel inang melalui interaksi kompleks antara virion dan reseptor sel CD81, *scavenger receptor class B member 1* (SR-BI), *low-density lipoprotein receptor* (LDLR), *claudin-1* (CLDN-1), dan *occluding* (OCLN). HCV yang dilapisi lipoprotein kemudian masuk ke dalam sel inang, dan terjadi proses *signaling* di dalam ribosom menghasilkan protein panjang asam amino (Horner dan Gale, 2013; El-Gundi, 2016).

Selama proses replikasi, HCV dikenali sebagai benda asing oleh *pattern recognition receptor* (PRR) pada sel hepatosit dan berikatan dengan *pathogen associated molecular pattern* (PAMPs) dan merangsang aktivasi respon imun alamiah dan adaptif (Rehermann, 2013). Berbagai macam PRR seperti *protein kinase R* (PKR), *retinoic acid inducible gene* (RIG) 1 dan *Toll like receptor* (TLR) 3 mengenali partikel HCV sebagai benda asing. RIG-1 *like receptor* mengenali RNA-HCV melalui pengenalan PAMPs spesifik HCV (McAllister and Samuel, 2009).

Protein kinase R (PKR) bersama dengan HCV *double stranded* (ds)RNA-*binding activity* melalui *mitochondrial antiviral signaling protein* (MAVS) mengaktifkan *kinase independent signal transduction cascade* merangsang pembentukan imunitas alamiah, ISGs dan IFN (McAllister dan Samuel, 2009). Virus hepatitis C dikenali oleh *retinoic acid inducible gene* (RIG) 1 melalui PAMP RNA kemudian mengaktifkan *downstream signaling* antibodi alami. Gabungan antara *chaperone protein 14-3-3*, *ubiquitin ligase* TRIM25 dan RIG-1 di dalam peroksisom berinteraksi dengan MAVS, bersama-sama merangsang pembentukan *interferon regulatory factor* (IRF) 3, *nuclear factor* (NF)-B dan berbagai macam sitokin proinflamasi lainnya (Loo dan Gale, 2011; Horner dan Gale, 2013).

Toll like receptor (TLR) 3 merupakan sensor endosomal dsRNA yang mengenali berbagai sel hati, termasuk sel hepatosit dan sel kupfer. TLR3 memediasi pengenalan virus di dalam endosomal yang menyebabkan aktivasi *signaling* untuk membentuk antibodi alamiah dan respons inflamasi. Sinyal TLR3 ditransmisikan melalui protein adaptor *TIR-domain-containing adaptor inducing interferon* (TRIF) mengaktifkan IRF3 dan NF-B yang menghasilkan IFN-1, sitokin inflamasi, kemokin, dan sel apoptosis (Takeuchi dan Akira, 2009; Horner dan Gale, 2013).



Keterangan: LP: lipoprotein; SR-B1: scavenger receptor class B member 1; LDLR: low-density lipoprotein receptor; CLDN1: claudin-1; OCLN: occluding; TBK1: Tank-binding kinase 1; TRAF3, TNF receptor–associated factor 3; GAG: glycosaminoglycans; PKR: Protein kinase R; MAVS: mitochondrial antiviral signalling protein; TRIF: TIR-domain-containing adaptor inducing interferon; P: phosphorylase; IFN: interferon; TLR: Toll like receptor; PAMPs: pathogen associated molecular pattern; RIG-1: retinoic acid inducible gene-1; ISGs: IFN stimulated gene; IRF: interferon regulatory factor; HCV IRES: HCV internal ribosome entry site; nuclear factor (NF)-B

GAMBAR 1.10 Patofisiologi Infeksi Virus Hepatitis C (Horner dan Gale, 2013)

Pengenalan HCV dapat mengaktifkan sistem imun aliamiah melalui induksi IFN di hepatosit. Pengenalan HCV pada hepatosit yang terinfeksi terjadi melalui mekanisme gabungan dari PKR (1), RIG-I (2) dan TLR3 (3). Protein ini mengenali HCV secara spesifik, antara lain dsRNA di HCV IRES dan HCV PAMP awal selama infeksi, dan dsRNA yang terakumulasi setelah infeksi HCV (partikel virus yang dilapisi dengan apolipoprotein (LP)) atau dengan pengambilan dsRNA HCV dari sel yang mati (sel apoptosis) selama infeksi. Mekanisme tersebut menyebabkan induksi gen antivirus dan imunomodulator, IFN-β dan sitokin proinflamasi lainnya (Gambar 1.10) (Horner dan Gale, 2013).

RNA HCV dapat dideteksi dalam beberapa hari setelah paparan. Masa inkubasi hepatitis C adalah dari 15 hingga 160 hari (rata-rata 50 hari). Viremia memuncak 8 sampai 12 minggu setelah infeksi dan menetap pada 85–90% individu. Komplikasi utama infeksi HCV kronis adalah fibrosis hati, dan dapat berkembang menjadi sirosis yang mengancam jiwa dan meningkatkan risiko karsinoma hepatoseluler (Dienstag dan DeLemos, 2015).

RNA HCV dapat terdeteksi dalam darah, air liur, air mata, cairan mani, cairan asites, dan cairan serebrospinal. Namun, penyakit ini paling sering ditularkan melalui paparan darah perkutan. Di negara maju secara ekonomi, sebagian besar infeksi HCV baru terkait dengan penggunaan obat intravena. HCV juga dapat ditularkan melalui hubungan seksual dan transmisi perinatal (Dienstag dan DeLemos, 2015).

Perjalanan infeksi HCV akut dapat mengaktifkan respons imun adaptif untuk mengendalikan infeksi HCV. Selama fase akut infeksi HCV, replikasi virus tidak terkendali dan mencapai viremia yang tinggi dalam waktu singkat. Enzim hati, seperti ALT akan meningkat. Saat respons imun inang diaktifkan, terjadi eradikasi virus atau penurunan *viral load* dan bertahan pada kadar terendah selama fase kronis, hal ini dapat dikaitkan dengan peningkatan ALT. Strategi vaksin untuk menginduksi kekebalan bertujuan untuk mencegah infeksi akut. Mekanisme perlindungan yang dimediasi oleh antibodi yang diinduksi oleh vaksin menimbulkan viremia yang bersifat sementara dan berada di bawah batas deteksi. Sebaliknya, imunitas yang diperantarai sel imun sangat penting untuk eradikasi virus dalam kasus pemulihan atau pengendalian replikasi virus selama fase infeksi kronis (Liang, 2013).

Tata Laksana dan Pencegahan Hepatitis C

Untuk infeksi HCV akut pada anak, tidak ada terapi spesifik yang diberikan. Intervensi dini menggunakan terapi antiviral belum direkomendasikan secara khusus (El-Guindi, 2016). Pemberian terapi antivirus pada anak dan remaja direkomendasikan pada kondisi berikut.

1. Terapi *Direct-acting antiviral* (DAA) dengan regimen yang direkomendasikan untuk semua anak dan remaja dengan infeksi HCV usia ≥ 3 tahun memiliki keuntungan lebih tinggi dibandingkan efek samping yang diterima.
2. Ditemukan adanya manifestasi ekstrahepatal dan adanya fibrosis luas, yaitu pemberian antiviral bertujuan untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.

Pemberian obat *direct acting antiviral* terbaru memiliki kandungan regimen tanpa IFN dengan durasi yang lebih pendek dan efikasi yang lebih tinggi, baik pada pasien yang belum pernah melakukan pengobatan maupun yang telah mendapatkan pengobatan. Regimen obat baru yang direkomendasikan, antara lain (Tabel 1.2–1.4).

- a. Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni): kombinasi harian dosis tetap untuk genotipe 1a, 1b, 4, dan 6.

TABEL 1.2 Dosis rekomendasi Ledipasvir/Sofosbuvir pada anak ≥ 3 tahun

Berat Badan	Dosis Harian Ledipasvir/Sefosbuvir
< 17 kg	33,75 mg/150 mg
17– < 35 kg	45 mg/200mg
35 kg	90 g/400mg per hari

- b. glecaprevir/pibrentasvir: kombinasi harian untuk semua genotipe.

TABEL 1.3 Dosis rekomendasi Glecaprevir/Pibrentasvir pada anak ≥ 3 tahun

Berat Badan	Dosis Harian Gleocaprevir/Pibrentasvir
< 20 kg	150 mg/60 mg
20 kg– < 30 kg	200 mg/80 mg
30 kg– <45 kg	250 mg/100 mg
45 kg atau 12 tahun	300/120 mg per hari

- c. sofosbuvir/velpatasvir: kombinasi harian untuk semua genotipe.

TABEL 1.4 Dosis rekomendasi Sofosbuvir/Velpatasvir pada anak ≥ 3 tahun

Berat Badan	Dosis Harian Gleocaprevir/Pibrentasvir
<17 kg	150 mg/37,5 mg
17 - <30 kg	200 mg/50 mg
30 kg	400 mg/100 mg

Pada bulan April 2014, *World Health Organization* (WHO) mengeluarkan pedoman untuk skrining, perawatan, dan pengobatan orang dengan hepatitis C. Hal tersebut mencakup dua aspek, yang pertama adalah pencegahan primer untuk individu yang sehat dan yang kedua adalah untuk orang yang sudah terinfeksi dengan HCV antara lain sebagai berikut.

3. Pencegahan primer bagi individu yang sehat meliputi *hygiene* yang baik dengan cuci tangan dan penggunaan sarung tangan; penanganan dan pembuangan benda tajam dan sampah yang aman; mengatur aktivitas yang aman bagi individu yang menggunakan alat suntik dengan cara mensterilkan peralatan; pemeriksaan menyeluruh pada darah dan produknya untuk hepatitis C; mendidik tenaga kesehatan; dan mempromosikan penggunaan kondom secara terus menerus (El-Guindi, 2016).
4. Untuk orang yang sudah terinfeksi HCV, WHO merekomendasikan pencegahan sekunder melalui pendidikan dan konseling penderita dan pengasuh mereka tentang pilihan perawatan dan manajemen; imunisasi dengan vaksin hepatitis A dan B untuk mencegah koinfeksi dan memperburuk kondisi hati; manajemen awal menggunakan terapi optimal jika sesuai; dan pemantauan terus menerus untuk diagnosis dini penyakit hati kronis (El-Guindi, 2016).

HEPATITIS D

Berikut dijelaskan definisi, manifestasi, patogenesis, dan tata laksana pada hepatitis D.

Definisi Hepatitis D

Hepatitis D adalah penyakit gangguan peradangan hati akibat infeksi *Hepatitis D Virus* (HDV). HDV adalah virus RNA *strain* tunggal sirkular 32 nm (genus: Deltavirus) yang memerlukan HBV atau Hepadnavirus lain untuk replikasi. Oleh karena itu, ia dapat menginfeksi inang pada saat bersamaan dengan HBV, atau dapat menginfeksi inang yang sudah terinfeksi HBV secara superinfeksi. HDV memiliki selubung virus yang berasal dari HBV dan menyerupai hepatosit.

(Alvarado-Mora dkk., 2013; Dienstag dan Delemos, 2015). HDV dilapisi oleh selubung yang mengandung protein yang berasal dari virus lain yang bertindak sebagai *helper virus* dan dalam hal ini adalah antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) dari HBV (Alvarado-Mora dkk, 2013).

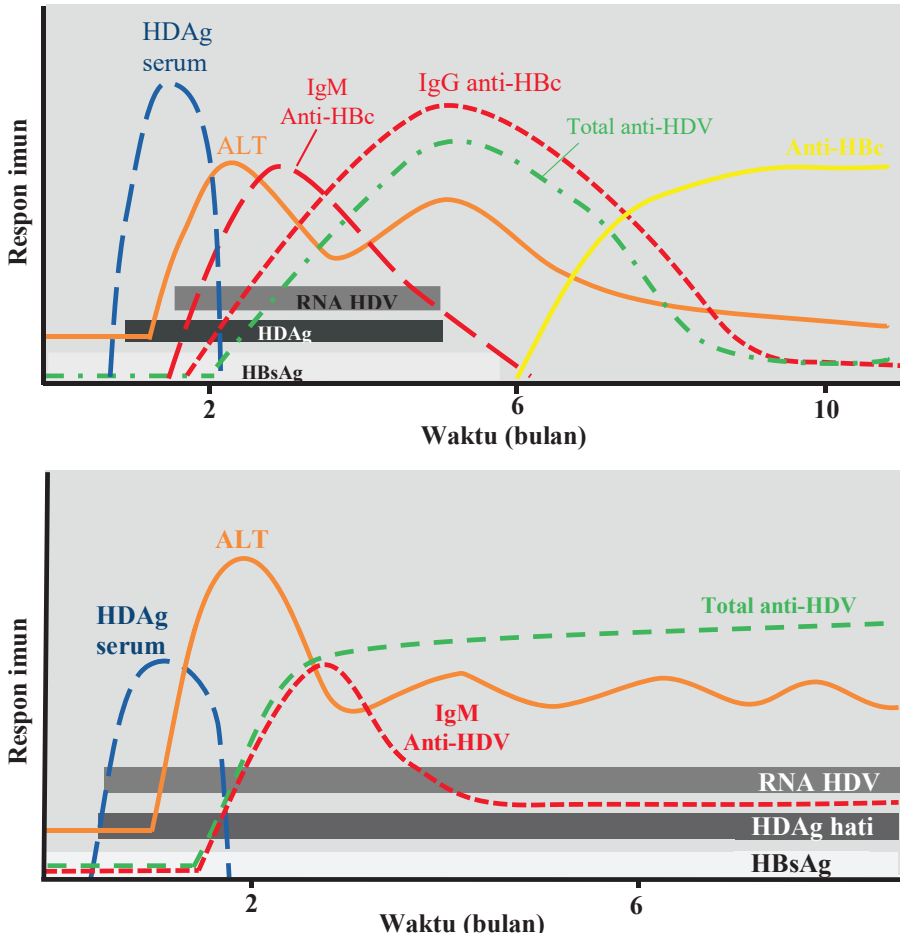
Manifestasi Klinis Hepatitis D

Di daerah endemik, manifestasi klinis hepatitis D seringkali bersifat asimtomatik. Sedangkan di daerah non-endemik, penyakit ini umumnya melibatkan kelompok yang memiliki risiko penularan melalui darah/seksual dengan manifestasi klinis yang cenderung berat. Namun, spektrum klinis dapat beragam karena perbedaan patogenisitas antara genotip dan *strain* virus yang berbeda. HDV juga dapat menyebabkan hepatitis akut berat atau hepatitis fulminan (Farci dan Niro, 2012; Alvarado-Mora dkk., 2013).

Patogenesis Hepatitis D

HDV bereplikasi hanya di hepatosit, yang memiliki sifat sitotoksik secara langsung dan menyebabkan kerusakan hati yang dimediasi oleh sistem kekebalan tubuh. Antibodi anti-HDV tidak selalu bertahan setelah infeksi akut teratasi (Gambar 1.11) (Negro, 2014; Xue, Glenn dan Leung, 2015).

Replikasi HDV membutuhkan sel inang di semua tahap siklus replikasi, antara lain penempelan, penetrasi, pelepasan, sintesis protein virus, perakitan dan pelepasan virion. HDV juga membutuhkan Hepadnavirus untuk menyediakan komponen protein untuk *envelop*. Infektivitas partikel HBV atau HDV bergantung pada keberadaan L-HBsAg dalam selubung virus. Setelah masuk ke dalam hepatosit, terjadi *uncoating* virus dan terjadi replikasi HDV. Replikasi HDV melibatkan tiga langkah, antara lain sintesis RNA, pembelahan RNA, dan ligasi RNA. Proses yang pertama kali terjadi adalah transkripsi yang dikatalisis oleh *DNA-dependent RNA polymerases* inang untuk menyalin template RNA. Kemudian terjadi pembelahan RNA di nukleus yang dikatalisis oleh ribozim; ribozim ini juga distimulasi oleh *specific RNA chaperone*: yaitu HDAG dan dimediasi oleh *cis-acting ribozyme*. Proses ligasi dikatalisis oleh enzim inang. HDAG dapat memodulasi aktivitas *self-cleaving* RNA HDV (Gambar 1.11) (Alvarado-Mora dkk, 2013).



Keterangan: ALT, Alanine transaminase; HDAg, Hepatitis D antigen; HDV, Hepatitis D virus, HBsAg, Hepatitis B surface antigen; IgM anti-HDV, Immunoglobulin M Hepatitis D virus antibody; IgM anti-HBc, Immunoglobulin M Hepatitis B core antibody.

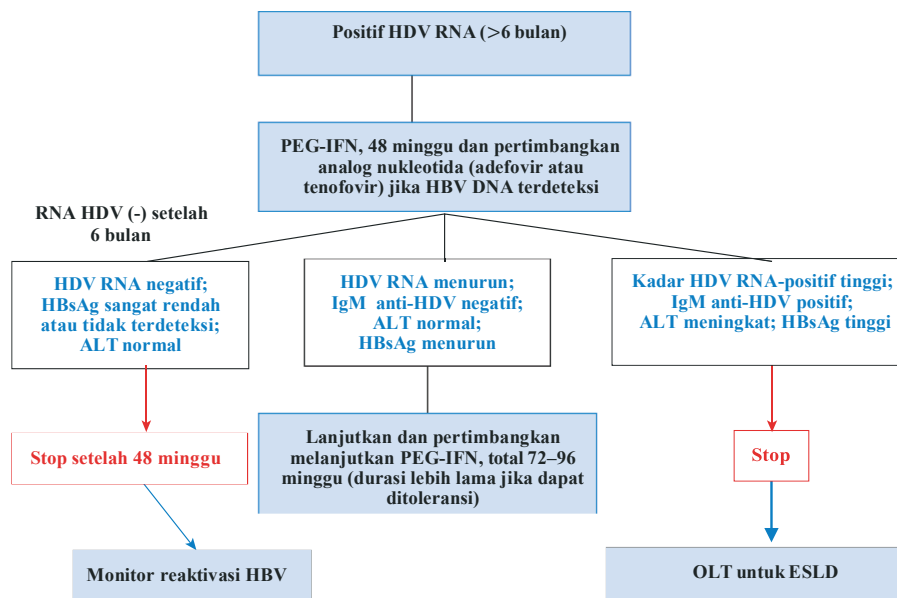
GAMBAR 1.11 Serologi Infeksi HBV/HDC koinfeksi (Xue, Glenn dan Leung, 2015).

Tata Laksana dan Pencegahan Hepatitis D

Infeksi HDV kronis umumnya menyebabkan penyakit hati yang lebih parah, dan dapat meningkatkan risiko karsinoma hepatoseluler. Penatalaksanaan penderita infeksi HDV kronis saat ini didasarkan bukti dari uji klinis. Oleh karena itu, terapi harus berdasarkan respons klinis dan virologi selama terapi (Alvarado-Mora dkk., 2013). Kunci terapi hepatitis D adalah dengan menekan munculnya HBsAg maka

manifestasi klinis hepatitis D dapat dicegah. Pemeriksaan HBsAg sama pentingnya dengan RNA HDV sebagai indikator evaluasi keberhasilan terapi infeksi virus hepatitis D. Berikut merupakan tabel tata laksana hepatitis D (Alvarado-Mora dkk., 2013).

TABEL 1.5 Tata Laksana Hepatitis D



Keterangan: ALT, alanine transaminase; ESLD, end-stage liver disease; HBsAg, hepatitis B surface antigen; IgM, immunoglobulin M; OLT, orthotopic liver transplantation; PEG-IFN, pegylated interferon.

(Alvarado-Mora dkk., 2013)

Pada pasien dengan RNA HDV yang positif selama 6 bulan disarankan untuk menggunakan terapi PEG-IFN selama 48 minggu dan mempertimbangkan terapi golongan nukleotida, seperti adenovir atau tenofovir. Pada tahap selanjutnya, dapat dilakukan evaluasi setelah 6 bulan terapi jika RNA HDV negatif, HBsAg sangat rendah atau tak terdeteksi dan ALT normal. Jika parameter tersebut didapatkan, maka disarankan untuk menghentikan pengobatan namun tetap dilakukan monitor evaluasi reaktivasi infeksi hepatitis B. Jika kadar RNA HDV menurun, HBsAg turun, IgM anti HDV negatif, serta kadar ALT normal dapat dipertimbangkan untuk melanjutkan terapi selama 72-96 minggu. Jika kadar RNA HDV positif tinggi, IgM anti HDV positif, HBsAg tinggi, dan ALT meningkat, maka disarankan

untuk melakukan transplantasi hati khususnya pada pasien gagal hati (Tabel 1.5) (Alvarado-Mora dkk., 2013).

Tata laksana infeksi HDV biasanya dilakukan dengan rawat jalan, kecuali penderita dengan mual atau anoreksia berat yang akan menyebabkan dehidrasi. Mempertahankan asupan kalori dan cairan yang adekuat penting dilakukan dalam manajemen infeksi HDV. Tidak ada cara khusus untuk mencegah penularan HDV. Pendekatan utama untuk pencegahan hepatitis D adalah pencegahan hepatitis B melalui vaksinasi dengan vaksin HBV. Orang dengan infeksi HBV kronis harus menghindari paparan *skin-to-skin* dan kontak intim dengan orang yang memiliki infeksi HDV (Alvarado-Mora dkk., 2013).

HEPATITIS E

Berikut dijelaskan definisi, manifestasi klinis, patogenesis, dan tata laksana pada hepatitis E.

Definisi Hepatitis E

Hepatitis E Virus (HEV) adalah virus RNA rantai tunggal dan tidak berselubung dengan diameter 27 hingga 34 nm. HEV adalah anggota genus *Hepevirus* dalam famili *Hepeviridae*. HEV memiliki empat genotipe dan hingga 24 sub tipe. HEV terutama ditularkan secara enterik. Penyakit ini menyebar melalui air yang terkontaminasi tinja di daerah endemik dan dapat disebarkan melalui transfusi darah, terutama di daerah endemik (Balayan dkk., 1983; Aslan dan Balaban, 2020; Lhomme dkk., 2020).

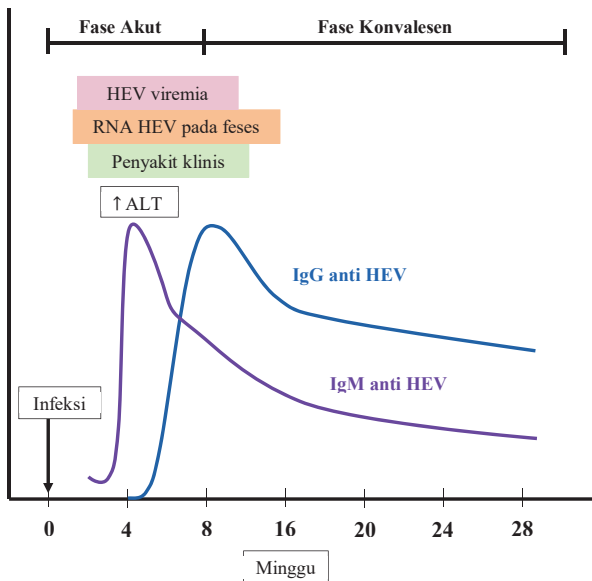
HEV bukanlah penyebab hepatitis kronis, kecuali pada penderita immunosupresi, seperti mendapatkan transplantasi organ, penderita yang terinfeksi HIV, dan penderita yang menerima kemoterapi. Pada penderita tersebut, infeksi HEV kronis dan penyakit hati klinis progresif telah dilaporkan terjadi (Thio dan Hawkins, 2015).

Infeksi HEV terutama terjadi karena penularan secara enterik. HEV genotipe 1 (HEV1) dan genotipe 2 (HEV2) lazim di negara berkembang dan hanya ditemukan pada manusia. Genotipe HEV lainnya, termasuk genotipe 3 (HEV3) dan genotipe 4 (HEV4), telah terdeteksi pada manusia dan hewan, dengan babi mewakili reservoir utama (Kamar dkk., 2014, 2017; Guerra dkk., 2017).

Manifestasi Klinis Hepatitis E

Alat diagnostik yang tersedia dalam praktik klinis rutin meliputi deteksi RNA virus dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan antibodi IgM dan IgG menggunakan metode serologis yang berbeda (Fischler dkk., 2016). Hepatitis E merupakan *self-limiting disease* yang berlangsung beberapa minggu pada sebagian besar penderita. Sebagian besar (> 95%) infeksi bersifat asimtomatis. Masa inkubasi awal terjadi pada 2–6 minggu dan diikuti oleh gejala hepatitis antara lain demam, mual, dan kemudian nyeri perut (Lhomme dkk., 2020).

Angka kematian infeksi HEV dapat mencapai 30% selama trimester ketiga kehamilan. Wanita hamil yang terinfeksi HEV dapat meninggal akibat komplikasi seperti perdarahan atau eklampsia. Selain itu, gagal hati fulminan juga dapat terjadi. Lahir mati sering terjadi pada kasus ibu hamil yang terinfeksi HEV, hal ini menunjukkan bahwa transmisi vertikal ke bayi dapat menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas neonatal (Lhomme dkk., 2020). Hepatitis fulminan dapat terjadi akibat infeksi HEV dengan tingkat fatalitas kasus 0,9% hingga 2,8% pada pria dan hingga 20% pada wanita hamil, terutama pada trimester ketiga (Dienstag dan Delemos, 2015).



Keterangan: ALT, alanine transferase; HEV, Hepatitis E virus; IgG anti-HEV, Immunoglobulin G antibody HEV; IgM anti-HEV, Immunoglobulin M antibody HEV.

GAMBAR 1.12
Manifestasi Klinis Heparitis E
(Dienstag dan Delemos, 2015)

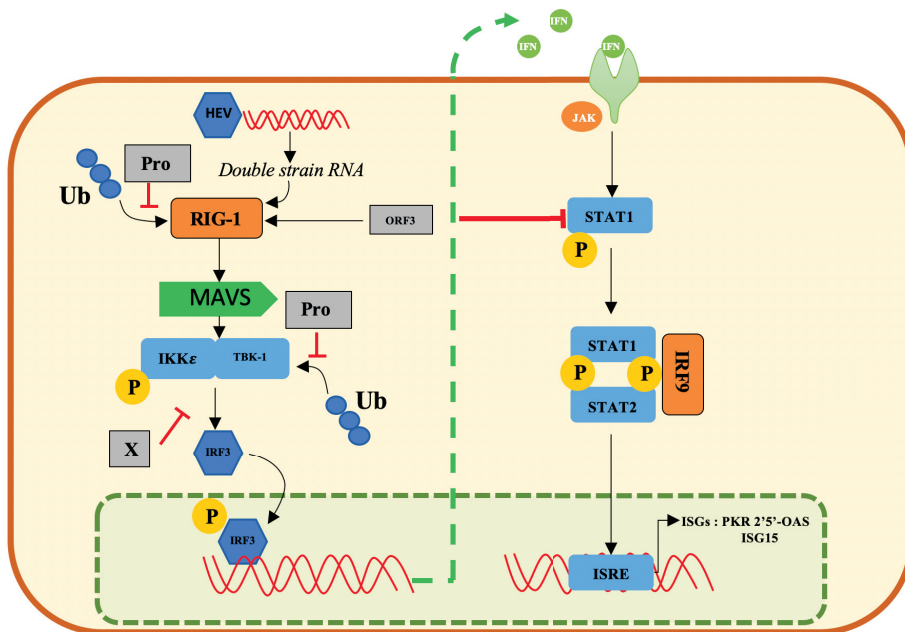
Masa inkubasi penyakit hepatitis E adalah 14 sampai 60 hari (rata-rata 40 hari). Infeksi HEV secara klinis mirip dengan hepatitis akut dari virus hepatotropik lainnya. Pada infeksi simtomatik akut, RNA HEV dapat dideteksi dalam feses dari 1 minggu sebelum hingga 52 hari setelah timbulnya gejala klinis. RNA HEV, HEV IgM, dan HEV IgG dapat dideteksi dalam serum dalam waktu 3 hari sejak onset gejala pada setidaknya dua pertiga penderita dan pada 90% pada hari ke-7 infeksi. Viremia hepatitis E umumnya berlangsung singkat, tetapi terkadang bisa bertahan hingga 4 bulan (Gambar 1.12) (Dienstag dan Delemos, 2015; Lhomme dkk., 2020).

Manifestasi klinis infeksi akut HEV menyerupai infeksi virus hepatitis A, dengan sebagian besar asimtomatis. Insiden hepatitis akut dengan penyakit kuning meningkat seiring bertambahnya usia. Gambaran klinis infeksi HEV antara lain kuning, demam, *flu like syndrome*, sakit perut, muntah, anoreksia, dan hepatomegali. Sebagian kecil infeksi HEV pada anak dapat berkembang menjadi gagal hati akut, terutama mereka yang memiliki penyakit hati kronis yang sudah ada sebelumnya (Dienstag dan Delemos, 2015; Fischler dkk., 2016).

Manifestasi ekstrahepatik pada infeksi HEV dapat terjadi, antara lain gangguan neurologis, pankreatitis akut, trombositopenia berat, anemia hemolitik, dan sindrom hemofagositik dan hal tersebut telah dikaitkan dengan infeksi HEV genotipe 3 akut dan kronis yang didapat secara lokal baik pada orang dewasa maupun anak-anak (Fischler dkk., 2016; Lhomme dkk., 2020).

Patogenesis Hepatitis E

Patogenesis Hepatitis E sampai saat ini masih diperdebatkan. Data terbaru menunjukkan bahwa hasil kultur sel saluran cerna penderita hepatitis E didapatkan antigen *Hepatitis Virus 1* (HEV1) dan HEV. RNA HEV dan antigen molekul *opening reading frame* (ORF2) ditemukan pada kriptasintestinum pasien yang terinfeksi secara kronis (Marion dkk., 2020). Replikasi HEV berawal di saluran intesinum menuju ke organ hati melalui darah dengan bentuk *quasi-enveloped*. HEV kemudian bereplikasi di sitoplasma hepatosit dan menyebar melalui darah dan garam empedu kemudian dikeluarkan bersama tinja dalam bentuk yang infeksius (Capelli dkk., 2019; Lhomme dkk., 2020).



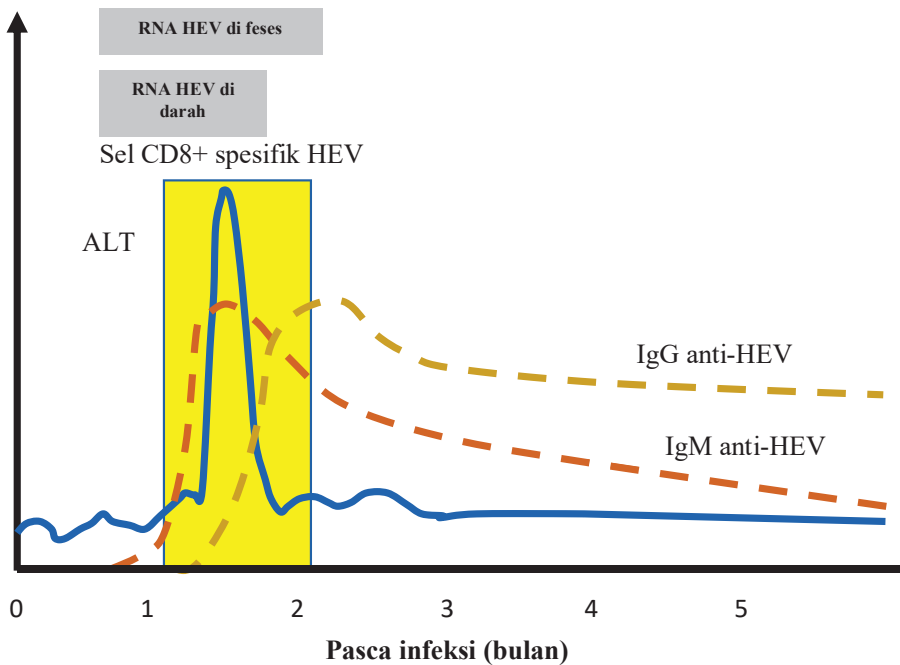
Keterangan: HEV, Hepatitis E virus; Pro, protease; STAT, Signal transducer and activator of transcription ; RIG, retinoic acid-inducible gene; MAVS, mitochondrial antiviral-signalling protein; IFN, Interferon; ISGs, IFN-stimulated genes; PKR, Protein Kinase Reactivator; OAS, oligoadenylate; IKK, IκB-Kinase-epsilon ; TBK, TANK binding kinase, P, phosphorylation; X, domain X; Ub, ubiquitin; JAK, Janus Kinase; IRF, Interferon regulatory factor ; ISRE, interferon stimulated response element.

GAMBAR 1.13 Replikasi Hepatitis E (Lhomme dkk., 2016, 2020)

Pengenalan HEV dengan respons imun alamiah. RNA HEV ditemukan di sitoplasma *retinoic acid-inducible gene I* (RIG-I), merangsang pembentukan *interferon I* dan III (IFN). Domain protease (Pro) dari protein penghambat sinyal ORF1 melalui RIG-1 dan menghambat induksi IFN dengan cara *de-ubiquitination* RIG-1 dan *TANK binding kinase 1* (TBK-1). Domain x menghambat fosforilasi (P) dari protein regulasi IFN 3 (IRF3). Protein ORF3 menstimulasi interaksi IFN-I dan RIG-1, selain itu ORF3 juga berikatan dengan STAT-1 untuk menghambat fosforilasi dan aktivasi *downstream cascade*, yang mana menghambat *IFN-stimulated genes* (ISGs) termasuk aktivasi *double strain RNA* (ds)RNA yang mengaktifasi protein kinase (PKR) dan sintesis *2'-5'-oligoadenylate* (2'-5'-OAS) atau ISG15 (Gambar 1.13) (Lhomme dkk., 2016, 2020).

Pasien yang terinfeksi HEV umumnya memiliki antibodi HEV pada fase awal penyakit. Imunoglobulin (Ig) M anti-HEV muncul pada fase awal penyakit

dan bertahan selama beberapa bulan. Immunoglobulin (Ig) G anti-HEV muncul segera setelah IgM anti-HEV (Lhomme dkk, 2019). HEV1 berhubungan dengan peningkatan apoptosis dan nekrosis plasenta maternal-fetal. HEV1 juga memproduksi virion yang sifatnya lebih infeksius dan merangsang produksi elemen sitokin pro inflamasi seperti IL-6 dan kemokin. Perubahan kondisi *microenvironment* berhubungan dengan dan berkontribusi terhadap kerusakan jaringan. Beberapa faktor pro inflamasi ditemukan pada pembuluh darah tepi ibu yang terinfeksi HEV-1 (Lhomme dkk., 2020).



Keterangan: HEV, Hepatitis E virus; ALT, Alanine transferase; Anti-HEV Ig, antibody hepatitis E virus immunoglobulin.

GAMBAR 1.14 Perjalanan infeksi HEV akut (Lhomme dkk., 2020)

Infeksi HEV umumnya menghasilkan respons anti-HEV serologis pada awal penyakit. IgM anti-HEV muncul pada fase awal penyakit klinis, dan dapat bertahan selama beberapa bulan. IgM biasanya digunakan untuk mendiagnosis infeksi HEV (Gambar 1.14). IgG anti-HEV muncul segera setelah respons IgM dan dapat bertahan hingga 14 tahun (Lhomme dkk., 2020).

Tata Laksana dan Pencegahan Hepatitis E

Pemberian antivirus *pegylated interferon* (PEG IFN) dan ribavirin (RBV) dapat diberikan baik secara tunggal maupun kombinasi (Dienstag dan Delemos, 2015). Sebagian besar kasus hepatitis E akut dapat sembuh sendiri dan tidak memerlukan terapi khusus. Namun, hepatitis E akut bisa menyebabkan manifestasi klinis yang berat, dan RBV telah digunakan secara efektif pada dengan respons klinis yang tampaknya baik dan ditunjukkan dengan penurunan kadar RNA HEV dalam darah. Salah satu tata laksana yang direkomendasikan adalah melakukan pencegahan terhadap penyakit Hepatitis E, yaitu dengan melakukan beberapa tindakan berikut.

1. Vaksinasi

Vaksin terhadap hepatitis E saat ini sedang dikembangkan, salah satunya adalah vaksin protein kapsid hepatitis E rekombinan (Hecolin [Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China]), yang sangat protektif terhadap infeksi HEV dalam uji coba skala besar dan dilisensikan di China pada 2011 (Dienstag dan Delemos, 2015).

2. Menjaga kebersihan dan higiene

Hepatitis E umumnya ditularkan melalui jalur fekal-oral melalui konsumsi air minum atau makanan yang terkontaminasi. Di negara berkembang, sebagian besar disebabkan minum air yang terkontaminasi dengan genotipe 1 atau 2 HEV, sedangkan di negara maju sebagian besar kasus hepatitis E terkait dengan infeksi genotipe 3, kemungkinan karena konsumsi daging babi atau hewan buruan (babi hutan dan rusa) yang kurang matang, kelinci, dan makanan laut.

Individu dengan gangguan kekebalan harus disarankan untuk menghindari makan daging babi mentah dan daging buruan atau makanan laut mentah untuk mencegah infeksi zoonosis dengan genotipe HEV 3. Memasak makanan pada suhu $> 70^{\circ}\text{C}$ selama minimal 20 menit diperlukan untuk menonaktifkan virus dan mengurangi risiko infeksi bawaan makanan.

3. Transmisi vertikal

Infeksi akut selama kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko gagal hati pada ibu, terutama di wilayah geografis tertentu di India, di mana angka kematian dilaporkan sebanyak 25%. Plasenta dapat berperan sebagai reservoir virus (Fischler dkk., 2016).

Mengingat bahwa ribavirin dikontraindikasikan pada kehamilan, antivirus nonteratogenik diperlukan dalam upaya untuk mengurangi terjadinya gagal hati akut pada wanita hamil dan mencegah penularan HEV kepada janin.

Sementara itu, pada penderita dengan infeksi HEV akut karena genotipe 1 atau 2, pengobatan ribavirin selama trimester ketiga kehamilan dapat dipertimbangkan karena tingginya kematian akibat HEV yang tidak diobati pada ibu dan bayi yang terinfeksi secara vertikal (Fischler dkk., 2016).

Tidak ada pengobatan yang diindikasikan untuk hepatitis E akut yang sembuh sendiri pada anak yang sehat. Pengobatan ribavirin dapat dipertimbangkan untuk hepatitis E akut pada anak dengan penyakit hati kronis yang mendasari mengingat tingkat kematian yang tinggi. Pada saat infeksi HEV akut terjadi pada anak-anak dengan gangguan kekebalan, terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan, antara lain sebagai berikut (Fischler dkk., 2016; Lhomme dkk., 2020).

1. Bila memungkinkan, imunosupresi dikurangi.
2. Pemberian ribavirin dipertimbangkan (15 mg/kg/hari) selama 3 bulan dengan pemantauan ketat untuk anemia dan fungsi ginjal. Klirens HEV harus dipantau dengan PCR setiap bulan dasar selama pengobatan dan selama 3 bulan setelah penghentiannya. Durasi terapi yang lebih lama mungkin diperlukan, jika pembersihan HEV dalam serum atau feses tidak tercapai setelah 3 bulan.



Hepatitis Autoimun

DEFINISI HEPATITIS AUTOIMUN PADA ANAK

Hepatitis Autoimun (HA) adalah penyakit radang hati yang memengaruhi anak-anak dan orang dewasa. HA merupakan penyebab langka penyakit hati fulminan pada anak (Pathak dan Kamat, 2018). Keradangan hati dimediasi oleh sistem imun yang menyebabkan hilangnya toleransi imun terhadap antigen sel hati sehingga mengakibatkan kerusakan progresif parenkim hati (Alvarez, 2019).

Hepatitis autoimun ditandai dengan peradangan hati pada gambaran histologi, peningkatan kadar enzim hati, peningkatan kadar autoantibodi non-organ-spesifik, kadar IgG dan hipergammaglobulinemia dalam serum, tanpa adanya etiologi yang jelas (Nares-Cisneros dan Jaramillo-Rodríguez, 2014; Liberal, Vergani dan Mieli-Vergani, 2015).

KLASIFIKASI AUTOIMUN HEPATITIS PADA ANAK

Hepatitis autoimun secara garis besar diklasifikasikan menjadi dua tipe yaitu HA tipe 1 dan HA tipe 2.

Hepatitis Autoimun (HA) Tipe 1

HA tipe 1 merupakan tipe tersering pada hepatitis autoimun. Prevalensi kejadian di dunia adalah 90–95% kasus, lebih sering terjadi pada orang dewasa (45–70 tahun), meskipun juga dapat terjadi pada orang yang lebih muda (10–20 tahun) (Domerecka dkk., 2021). Masa inkubasi HA tipe 1 berkisar 11 bulan (Alvarez, 2019). HA ditandai dengan ditemukannya *antinuclear antibody* (ANA) dan/atau *antismooth muscle antibody* (anti-ASMA) positif pada serum. *Anti soluble liver antigen* (anti-SLA)/*liver pancreas* (LP) terdeteksi pada sepertiga penderita dengan HA tipe 1 dan dapat dianggap sebagai satu-satunya penanda positif yang ditemukan pada penderita HA (Aljumah dkk., 2018). Pada Wang dkk. temuan *antisoluble liver antigen antibody* (anti-SLA)/*liver pancreas* (LP) dibedakan menjadi tipe hepatitis autoimun tersendiri (Wang dan Zhang, 2018).

Hepatitis Autoimun (HA) Tipe 2

Prevalensi HA tipe 2 sekitar 10%, terutama menyerang anak-anak, dan umumnya menyebabkan manifestasi akut (Aljumah dkk., 2018). Masa inkubasi HA tipe 2 kurang lebih 15 bulan. Pada anak sering terjadi peningkatan fungsi hati (Alvarez, 2019). HA tipe 2 ditandai dengan adanya *anti-liver kidney microsomal type 1 antibody* (anti-LKM-1), *anti-liver cytosol type 1 antibody* (anti-LC-1), dan/atau *anti liver kidney microsomal antibody* (anti-LKM3) (Aljumah dkk., 2018; Pathak dan Kamat, 2018).

EPIDEMIOLOGI

Hepatitis autoimun (HA) merupakan penyakit hati yang langka. Prevalensi kejadian HA adalah 16 hingga 18 kasus per 100.000 penduduk di Eropa (Lohse dkk., 2015). Sebuah studi terbaru pada anak melaporkan kejadian 2–17 kasus per 100.000 anak (Deneau dkk., 2013; Jiménez-Rivera dkk., 2015). HA lebih sering menyerang wanita daripada pria (rasio jenis kelamin, 4:1) (49–96%) (Lohse dkk., 2015). Penyakit ini telah dilaporkan menyerang berbagai usia yaitu bayi hingga usia 75 tahun, dan insiden tertinggi pada orang berusia 10 hingga 30 tahun (Pathak dan Kamat, 2018).

Hepatitis autoimun tipe 1 (HA-1) menyerang segala usia, sedangkan HA tipe 2 (HA-2) lebih sering terjadi pada anak-anak dan bayi yang lebih muda. HA-1

lebih sering menyerang remaja (dua pertiga dari total kasus tipe 1), dan penderita ini lebih sering datang berobat dalam kondisi sudah sirosis karena diagnosisnya sering kali terabaikan (Liberal, Vergani dan Mieli-Vergani, 2015). Sedangkan HA tipe 2 lebih sering terjadi pada anak yang lebih muda dengan gagal hati akut. Pada anak-anak, salah satu jenis HA juga dapat dikaitkan dengan *autoimmune sclerosing cholangitis* (Gregorio dkk., 1997; Mieli-Vergani dan Vergani, 2013). Penting juga untuk diingat bahwa HA sangat terkait dengan penyakit autoimun lainnya (Lohse dkk., 2015; Pathak dan Kamat, 2018).

PATOGENESIS

Patogenesis hepatitis autoimun belum sepenuhnya dipahami. Etiologi HA bersifat multifaktorial, antara lain faktor lingkungan, genetik, infeksi dan obat-obatan (Domerecka dkk., 2021). Faktor lingkungan dapat menstimulasi produksi sel T CD4 dan CD8, yang mengarah ke pembentukan autoantibodi (Pathak dan Kamat, 2018). Beberapa patogenesis HA yang sudah dijelaskan, antara lain sebagai berikut.

1. Predisposisi Genetik

Kerentanan genetik dan mekanisme regulasi autoimun abnormal dijelaskan sebagai berikut.

- a. Kerentanan genetik: gen penyandi *human leukocyte antigens* (HLA) dan *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4* (CTLA-4)

Gen yang terkait dengan *major histocompatibility complex II* (MHC II) dan khususnya dengan gen penyandi *human leukocyte antigens* (HLA), yang menkode alel DRB1 yang terlibat dalam presentasi antigen peptida ke sel T CD4. Berbagai alel DRB1 telah ditemukan terkait dengan kerentanan terhadap HA (DRB1*1301, DRB1*0301, DRB1*1401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*0701, DRB1*0201) (Czaja dan Manns, 2010; Tang dkk., 2012). Pada anak-anak, HLA-DRB1*1301 berhubungan dengan kerentanan HA, serta menentukan prognosis dan respons terhadap pengobatan (Liu dkk., 2013).

- b. Teori simulasi molekuler: epitop antigenik patogen bereaksi silang dengan antigen jaringan

Mekanisme patofisiologi HA terdiri dari respons inflamasi dengan sel limfosit T, terutama T *helper*, limfosit B, makrofag, dan *natural killer cells* (NK) (Liu dkk., 2013). HA ditandai dengan rendahnya toleransi imun terhadap antigen hepatosit dan menyebabkan kerusakan sel parenkim

hati yang dimediasi oleh sel T autoreaktif. Toleransi imun terjadi akibat sel yang aktif tidak merespons ketika terpapar oleh antigen. *Epitope* autoantigen hati berikatan dengan *paratope* antigen HLA kelas II dan ditampilkan pada permukaan APC. Infeksi virus atau toksin lingkungan dapat mengubah *epitope* hepatosit, yang dapat memicu respons imun, melalui proses mimikri molekuler (Wang dan Zhang, 2018).

2. Mekanisme regulasi autoimun abnormal

Patogenesis Imun: imunitas seluler, imunitas humoral dan sitokin, defisiensi sel *Treg* bersama-sama memediasi patogenesis HA. Hepatitis autoimun terjadi akibat mekanisme deregulasi imun. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa penderita HA mengalami penurunan jumlah dan fungsi limfosit T CD4⁺CD25⁺, yang merupakan salah satu *regulatory cells* (T-reg) yang biasanya mewakili 5-10% dari sel T CD4 pada manusia yang sehat. Sel-sel ini menekan proliferasi dan respon sitokin dari sel T CD4 dan CD8 efektor, dan menurunkan pengaturan fungsi makrofag, sel dendritik, sel NK, dan Limfosit B (Liu dkk., 2013).

a. Mekanisme imun seluler pada HA

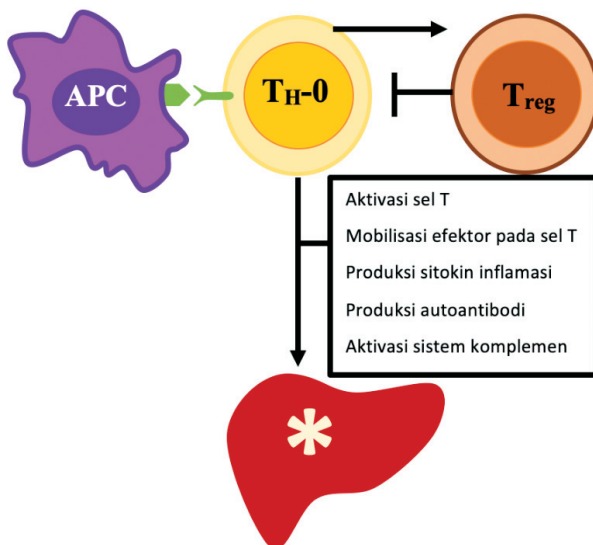
Cytotoxic T cells (CTL) dibagi menjadi CD4 CTL dan CD8 CTL, dan dapat mengakibatkan cedera hati. Mekanisme molekuler sitotoksitas yang dimediasi CTL mengandung dua cara yaitu: pertama, jalur degranulasi oleh CD8 CTL yang menyebabkan perforasi, dengan cepat menginduksi kematian sel target; kedua adalah apoptosis hepatoseluler yang dimediasi oleh Fas, *Fas ligand* (FasL) berikatan dengan CD4 CTL pada dinding sel target yang menyebabkan apoptosis (Wang dan Zhang, 2018).

b. Imunitas humoral *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC)
Imunitas humoral HA yang terlibat dalam kerusakan sel hati dimediasi oleh *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC). Sel plasma mengeluarkan sejumlah besar autoantibodi antigen sel anti hati dengan efek sinergis dengan sel T, berinteraksi dengan komponen protein dari membran sel hati untuk membentuk kompleks imun, kemudian sel NK berikatan dengan fragmen IgG Fc yang terikat pada reseptor permukaan sel target, dan setelah itu mengaktifkan sel NK untuk melepaskan *perforin*, *granzyme* dan zat sitotoksik lainnya untuk merusak sel hati (Wang dan Zhang, 2018).

c. Efek immunosupresif *Treg* pada hepatitis autoimun

Toleransi perifer diatur oleh sel T CD4+, yang ditandai dengan tingginya ekspresi interleukin-2 (IL-2) rantai *receptor alpha* (CD25) dan rendahnya ekspresi reseptor IL-7 (CD127) (Wang dan Zhang, 2018). *Cytotoxic T-Lymphocyte associated protein 4* (CTLA-4), yang diekspresikan pada permukaan sel T, menginduksi toleransi perifer dengan mengikat CD80 dan CD86 pada *antigen-presenting cells* (APC). Dengan demikian, CTLA-4 bersaing dengan molekul *co-stimulator* CD28 dalam menurunkan respons imun (Liu dkk, 2013). Sel *T-reg* berperan dalam menjaga homeostatis sistem imun dan menekan reaksi imun yang berlebihan pada penyakit autoimun. Pada penderita HA, jumlah, dan fungsi sel *T-reg* menurun, hal ini merupakan penyebab dasar HA (Wang dan Zhang, 2018).

Sel *T-reg* dapat mengekspresikan berbagai molekul *costimulatory*, termasuk CTLA-4, yang merupakan regulator negatif terhadap respons imun *T-reg* dan dapat mengekspresikan reseptor kemokin jaringan hati. Peningkatan frekuensi *T-reg* diikuti dengan peningkatan sel efektor pada jaringan hati yang meradang. Ada kemungkinan bahwa *T-reg* direkrut ke lokasi peradangan hati yang dimediasi oleh sel imun bersama dengan sel sitotoksik dan Th1 *effector* untuk mengontrol peradangan sehingga menyebabkan penurunan frekuensi di kompartemen perifer (Wang dan Zhang, 2018).



Keterangan: Antigen presenting cell (APC), regulatory-T cell (Treg), T-helper cell (Th-0).

GAMBAR 2.1 Mekanisme imunologi Hepatitis Autoimun (Domerecka dkk., 2021)

Presentasi antigen oleh sel APC ke limfosit Th-0 menyebabkan mobilisasi efektor pada sel Treg dan produksi sitokin proinflamasi. Sitokin merangsang pematangan dan produksi antibodi oleh limfosit B dan menghambat aktivitas limfosit Treg. Penurunan jumlah limfosit Treg menyebabkan penurunan toleransi terhadap autoantigen, yang menyebabkan inisiasi dan persistensi kerusakan hati autoimun (Domerecka dkk., 2021).

d. Teori sitokin

Patogenesis dan tingkat keparahan HA dipengaruhi oleh keterlibatan beberapa sitokin inflamasi. Reaksi imun terhadap autoantigen tidak muncul dalam kondisi normal, hal ini dapat disebabkan adanya toleransi imun. Autoantigen dapat dikenali oleh sel *naive CD4-positive T* (Wang dan Zhang, 2018). Sel T kemudian mulai memicu kaskade sistem imun. Sitokin yang terdiri dari IL-12, *interferon gamma* (IFN- γ), dan *tumor necrosis factor* alfa (TNF- α) bersama dengan IL-6 dan IL-8 meningkat pada area inflamasi dan merangsang apoptosis sel hati (Fan dkk., 2021). Sitokin yang disekresikan oleh sel T yang berdiferensiasi adalah molekul kunci untuk memicu reaksi imun. Sel-sel ini ditemukan pada orang sehat, tetapi pada penderita HA jumlahnya 10 kali lipat lebih banyak (Wang dan Zhang, 2018).

MANIFESTASI KLINIS

Hepatitis autoimun pada anak dapat bersifat asimtomatis, tetapi disertai peningkatan enzim hati hingga hepatitis fulminan (Linzay, Sharma dan Pandit, 2022). Beberapa manifestasi klinis yang dapat ditemukan, antara lain sebagai berikut.

1. Sekitar 40% anak dengan HA datang dengan gejala yang sama dengan hepatitis virus akut yaitu, kelelahan, mual, muntah, ikterik, urine berwarna gelap, tinja pucat, demam, dan gatal-gatal. Hepatitis autoimun akut harus dicurigai pada setiap anak yang didiagnosis dengan hepatitis akut tanpa etiologi yang dapat diidentifikasi dan/atau yang tidak teratasi setelah 4 sampai 6 minggu. Manifestasi akut pada HA lebih sering terjadi pada HA tipe-2 (Gregorio dkk, 1997; Czaja dan Manns, 2010; Pathak dan Kamat, 2018).
2. Pada 25–40% kasus HA lainnya muncul dengan onset bertahap, di mana terdapat kelelahan progresif, ikterus intermiten, sakit kepala, anoreksia, amenorea, dan penurunan berat badan, dan berlangsung selama beberapa bulan, bahkan bertahun-tahun sebelum terdiagnosis (Mieli-Vergani dan Vergani, 2013).

3. Pada 10% kasus HA tidak ada riwayat ikterus. Pada kasus ini, anak-anak sering datang dengan kondisi di mana mereka memiliki bukti penyakit hati kronis, seperti hepatosplenomegali, *spider veins* disertai dengan komplikasi hipertensi portal, seperti perdarahan gastrointestinal atas atau hipersplenisme (Pathak dan Kamat, 2018).
4. Pada 10–20% kasus HA bersifat asimtomatis. Studi hepatitis autoimun dari Arab saudi menunjukkan bahwa 20% penderita asimtomatis, penderita terdiagnosis ketika didapatkan kadar enzim hati yang abnormal (Aljumah dkk., 2018; Pathak dan Kamat, 2018). Manifestasi HA akut telah dilaporkan pada 7,5–36,4% dan hepatitis fulminan terjadi pada 2,8% kasus HA (Aljumah dkk., 2018).
5. Hepatitis autoimun dapat muncul bersamaan dengan penyakit autoimun lainnya seperti penyakit Graves, artritis reumatoid, penyakit *celiac*, diabetes tipe I, kolitis ulserativa, anemia hemolitik, dan trombositopenia. Secara khusus, HA terjadi pada sekitar 10% individu dengan sindrom poliendokrin autoimun tipe 1 (Linzay, Sharma dan Pandit, 2022).

TABEL 2.1 Manifestasi klinis dan hasil laboratorium hepatitis autoimun pada anak

Parameter	AIH-1	AIH-2
Umur median (tahun)	11	7
Presentasi (%)		
Hepatitis akut	47	40
Gagal hati akut	3	25
Onset <i>Insidious</i>	38	25
Komplikasi penyakit hati kronis	12	10
Berhubungan penyakit autoimun (%)	22	20
Kolangiogram abnormal (%)	0	0
ANA/SMA (%)	100	25
Anti-LKM-1 (%)	0	100
pANNA (%)	45	11
Anti-SLA (%)	58	58
<i>Interface</i> hepatitis (%)		
Derajat berapa pun	92	94
Sedang/berat	66	72
Gambaran histologi bilier (%)	28	6
Sirosis (%)	69	38

(Mieli-Vergani dan Vergani, 2013)

Keterangan: AIH, *autoimmune hepatitis*; ANA, *antinuclear antibodies*; anti-LKM-1, *antiliver kidney microsomal type 1 antibody*; anti-SLA, *antisoluble liver antigen*; ASC, *autoimmune sclerosing cholangitis*; pANNA, *peripheral antinuclear neutrophil antibodies*; SMA, *antismooth muscle antibodies* (Mieli-Vergani dan Vergani, 2013).

Tabel 2.1 menunjukkan manifestasi klinis dan hasil laboratorium hepatitis autoimun pada anak. Manifestasi klinis dan hasil laboratorium hepatitis autoimun bervariasi ada anak, mulai dari hepatitis akut hingga sirosis hati (Mieli-Vergani dan Vergani, 2013).

DIAGNOSIS

Berikut dijelaskan kriteria, pemeriksaan laboratorium, dan histologi untuk melakukan diagnosis hepatitis autoimun pada anak.

Kriteria Diagnosis

Diagnosis hepatitis autoimun ditegakkan melalui kombinasi hasil pemeriksaan manifestasi klinis, evaluasi laboratorium, histopatologi, dan eksklusi terhadap penyakit hati umum lainnya (Pathak dan Kamat, 2018). Sistem skoring telah dikembangkan oleh kelompok HA internasional pada tahun 1993 dan direvisi pada tahun 1999, terdiri dari 4 kriteria berdasarkan mana diagnosis pasti atau kemungkinan HA. Sistem skoring tersebut memiliki sensitivitas 85–95% dan spesifisitas 90–99% (Hennes dkk., 2008; Aljumah dkk., 2018).

TABEL 2.2 Sistem skoring hepatitis autoimun

Parameter	Hasil	Skor
ANA atau ASMA	1:40	+1
	1:80	+2
Anti-LKM	1:40	+2
Anti-SLA	Positif	+2
Serum IgG	>1 ULN	+1
	>1.1 x ULN	+2
Histologi	Sesuai dengan AIH	+1
	Tipikal AIH	+2
Serologi virus	Negatif	+2
Diagnosis definitif		7
Probable diagnosis		6

Keterangan: ANA: Anti-nuclear antibodies; ASMA: Anti-smooth muscle antibodies; anti-LKM: Anti-liver/kidney microsome antibodies; anti-SLA: Anti-soluble liver antigen; IgG: Immunoglobulin G; ULN: Upper limit of normal; AIH: Autoimmune hepatitis (Hennes dkk., 2008; Aljumah dkk., 2018).

(Hennes dkk., 2008; Aljumah dkk., 2018)

Tabel 2.2 menunjukkan sistem skoring hepatitis autoimun. Menurut sistem skor diatas, diagnosis definitif autoimun hepatitis didapatkan jika skor ≥ 7 (Hennes dkk., 2008; Aljumah dkk., 2018).

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan tes fungsi hati dan autoantibodi yang dijelaskan sebagai berikut.

1. Pemeriksaan Tes fungsi hati (Mieli-Vergani dan Vergani, 2013)

Penilaian awal anak yang dicurigai hepatitis autoimun harus mencakup pengukuran bilirubin total dan bilirubin direk, *alkaline phosphatase* (ALP), *gamma glutamyl transpeptidase* (GGT), *aspartate transaminase* (AST), *alanine transaminase* (ALT), dan imunoglobulin serum (Tabel 2.3) (Aljumah dkk., 2018).

TABEL 2.3 Gambaran biokimia pada Hepatitis autoimun anak

Parameter	Hasil
Bilirubin (nv < 20 $\mu\text{mol/L}$)	35 (4–306)
Albumin (nv > 35 g/L)	35 (25-47)
AST (nv < 50 IU/L)	333 (24-4830)
INR (nv < 1.2)	1.2 (0.96-2.5)
GGT (nv < 50 IU/L)	76 (29-383)
AP (nv < 350 IU/L)	356 (131-878)
AP/AST ratio	1.14 (0.05-14.75)

(Mieli-Vergani dan Vergani, 2013)

Keterangan: AIH, autoimmune hepatitis; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma glutamyl transpeptidase; INR, international normalised ratio; nv, normal values.

2. Autoantibodi (*marker* serologi)

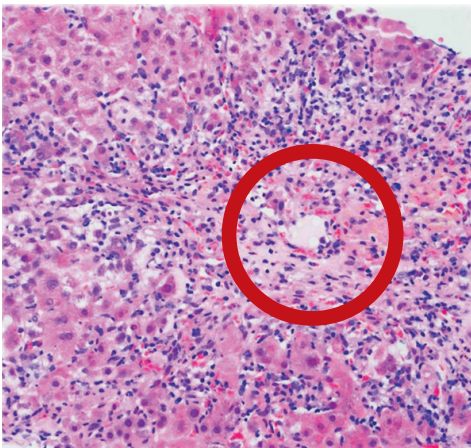
Marker serologis yang diperlukan untuk diagnosis hepatitis autoimun meliputi *antinuclear antibody* (ANA), *smooth muscle antibodies* (SMA), dan *antibodies to liver-kidney microsome type 1* (anti-LKM1). Imunofluoresensi tidak langsung mendeteksi ANA, SMA, dan anti-LKM1. Keakuratan diagnostik, spesifisitas, dan sensitivitas penanda ini masing-masing adalah 74%, 99%, dan 43%. Antibodi *anti-soluble liver antigen* (SLA), *perinuclear antineutrophil cytoplasmic*

antibodies (pANCA) juga dapat dikaitkan dengan hepatitis autoimun (Aljumah dkk., 2018; Linzay, Sharma dan Pandit, 2022).

Antibodi anti-SLA dapat menentukan prognosis penyakit hepatitis autoimun karena terkait dengan penyakit yang lebih berat, kegagalan pengobatan, dan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi. Biopsi hati diperlukan untuk diagnosis dan stadium hepatitis autoimun (Linzay, Sharma dan Pandit, 2022).

Histologi

Biopsi hati sangat dianjurkan untuk memastikan diagnosis, mengecualikan penyebab hepatitis lainnya, dan menilai tingkat fibrosis (Aljumah dkk., 2018). Gambaran histologis yang khas ditandai dengan infiltrasi sel mononuklear dan sel plasma yang padat di area portal, meluas ke lobulus hati dan merusak hepatosit di pinggiran (Gambar 2.2) (Mieli-Vergani dan Vergani, 2013) .



Keterangan: Gambaran histologis khas dari hepatitis autoimun, ditandai dengan portal padat dan limfosit periportal dan infiltrasi sel plasma pada *parenchymal limiting plate* (pewarnaan H&E degan perbesaran asli x40 (Mieli-Vergani dan Vergani, 2013).

GAMBAR 2.2 Gambaran Histologi Hepatitis Autoimun (Mieli-Vergani dan Vergani, 2013)

TATA LAKSANA

Hepatitis autoimun sangat responsif terhadap immunosupresan dan pengobatan harus sedini mungkin untuk menghindari keparahan penyakit. Tujuan pengobatan adalah untuk mengurangi peradangan hati, mencapai remisi klinis, biokimia, dan histologis, memperbaiki gejala, dan memperpanjang harapan hidup (Aljumah dkk., 2018; Mieli-Vergani dkk, 2018; Domerecka dkk., 2021).

1. Pengobatan standar hepatitis autoimun pada anak (Tabel 2.4)

Prednisolon (atau prednison) 2 mg/kg/hari (maksimum 60 mg/hari), yang secara bertahap diturunkan dosisnya selama 4–8 minggu, hingga dosis pemeliharaan 2,5–5 mg/hari. Evaluasi pengobatan dilakukan dengan menilai kadar transaminase (Mieli-Vergani dkk., 2018). Pada sebagian besar penderita, penurunan 80% kadar aminotransferase dicapai dalam dua bulan pertama dan untuk mencapai normal dapat membutuhkan waktu beberapa bulan (Domerecka dkk., 2021). Selama 6–8 minggu pertama pengobatan, tes fungsi hati harus diperiksa setiap minggu untuk penyesuaian dosis steroid dan menghindari efek samping steroid yang parah (Mieli-Vergani dkk., 2018). Azatioprin ditambahkan pada penderita yang mengalami efek samping steroid yang serius, atau jika kadar transaminase tetap tinggi dengan pengobatan steroid saja. Dosis awal Azatioprin adalah 0,5 mg/kg/hari. Jika tidak adanya tanda-tanda toksisitas, dosis Azatioprin ditingkatkan hingga maksimum 2,0–2,5 mg/kg/hari sampai target biokimia tercapai (Mieli-Vergani dkk., 2018).

TABEL 2.4 Regimen terapi Hepatitis Autoimun anak

Regimen awal		Rumatan			Definisi remisi	Jangka waktu terapi	Sebelum terapi withdrawal
Prednis(ol)on	Azatioprin	Prednis(ol)on	Azatioprin	Azatioprin monoterapi (HA-1)			
2 mg/kg/hari (hingga 60 mg/hari) menurun setiap minggu seiring dengan menurunnya kadar enzim transaminase hingga minimum dosis pemeliharaan 2,5-5 mg per hari	1-2 mg/kg/hari ditambahkan secara bertahap jika kadar enzim transaminase tinggi atau meningkat.	0,1-0,2 mg/kg/hari atau 5mg/hari	1-2 mg/kg/hari jika diperlukan	1,2-1,6 mg/kg/hari	1. Kadar enzim transaminase dan IgG normal 2. Titer rendah atau negatif (<1:20) ANA/SMA 3. Negatif pada pemeriksaan anti LKM-1/anti-LC-1	3 tahun	Remisi minimal 3 tahun + follow up hasil pemeriksaan biopsi hati tidak menunjukkan adanya perubahan inflamasi

(Mieli-Vergani dkk., 2018)

2. Pengobatan alternatif hepatitis autoimun pada anak

a. Pengobatan alternatif dapat diberikan untuk menginduksi remisi pada awal penyakit dalam upaya untuk mengurangi efek samping steroid. Obat yang digunakan dalam pemeliharaan remisi pada HA adalah budesonide, yang memiliki klirens > 90% dari dosis oral dan efek samping yang lebih sedikit dibanding predniso(lo)ne (Mieli-Vergani dkk., 2018).

- b. Pada penderita refrakter, yaitu mereka yang tidak toleran atau tidak responsif terhadap imunosupresi standar, sering disebut sebagai 'sulit diobati'. Pilihan pertama *mikofenolat mofetil* (MMF), *prodrug* dari asam mikofenolat. Pada penderita HA remaja yang imunosupresi standarnya tidak mampu menginduksi remisi stabil, atau yang tidak toleran terhadap azatioprin, MMF dengan dosis 20 mg/kg dua kali sehari, bersama dengan prednisolon, telah berhasil digunakan (Mieli-Vergani dkk., 2018; Wang dan Zhang, 2018).
3. Transplantasi hati
Transplantasi hati merupakan pilihan pada penderita dengan gagal hati fulminan dan tidak responsif terhadap terapi imunosupresif. Sekitar 10% sampai 20% anak-anak dengan HA memerlukan transplantasi hati. Namun, penting untuk dicatat bahwa kekambuhan HA dapat terjadi pada sekitar 20% penderita setelah transplantasi hati (Pathak dan Kamat, 2018).

PROGNOSIS HEPATIS AUTOIMUN PADA ANAK

Prognosis penderita HA yang merespons pengobatan imunosupresif adalah baik, memiliki kualitas hidup yang baik walaupun mengonsumsi obat dengan dosis rendah (Liu dkk., 2013).



Abses Hati pada Anak

DEFINISI ABSES HATI PADA ANAK

Abses hati adalah kumpulan bahan purulen di parenkim hati yang berasal dari invasi bakteri, parasit, jamur atau infeksi campuran. Abses hati berpotensi mengancam jiwa dan abses hati piogenik merupakan kondisi abses hati dominan yang terjadi pada anak-anak, yaitu terjadi pada hampir 80% kasus abses hati pada anak (Besa dan Gregorio, 2022).

ETIOLOGI ABSES HATI PADA ANAK

Abses hati umumnya dikelompokkan berdasarkan etiologi, yaitu abses hati piogenik dan abses hati amoeba, yang memberikan gambaran klinis hampir sama sehingga etiologi diagnosis sulit ditegakkan (Prianti, Bisanto dan Firman, 2016). Abses hati piogenik terjadi pada sebagian besar kasus (hampir 80%) diikuti oleh abses hati

yang disebabkan oleh amoeba dan jamur. Abses hati karena amoeba jarang terjadi pada anak dan sebagian besar terjadi endemik di Thailand, India, Mesir, dan Afrika Selatan. Abses hati amoeba terjadi pada kurang dari 1% kasus penderita yang terinfeksi *Entamoeba histolytica* (Grossar dkk., 2022).

Staphylococcus aureus adalah etiologi yang paling sering menyebabkan abses hati pada anak baik di negara maju, maupun negara berkembang (Grossar dkk., 2022). Bakteri lain yang dapat menyebabkan abses, antara lain *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, dan terkadang berbagai kuman anaerob. *Klebsiella pneumoniae* dilaporkan sebagai patogen penyebab amoeba yang paling sering terjadi pada anak dan orang dewasa. Hampir 30% abses hati pada anak disebabkan mikroorganisme anaerob, termasuk *Streptococci mikroaerofilik*. Abses hati pada anak dapat juga disebabkan oleh *Salmonella typhi* yang menyebabkan kolangitis berulang. Kumar dkk. pada 1989 telah melaporkan abses hati sebagai komplikasi yang tidak biasa dari demam enterik pada kelompok usia anak-anak. Mikroabses hepatik jamur baik sendiri atau berhubungan dengan mikroabses limpa dapat terjadi pada anak-anak yang menderita leukemia (Grossar dkk., 2022).

Faktor predisposisi terjadinya abses hati antara lain terjadinya perforasi apendik, penyakit granulomatosa kronis, status penderita *immunocompromised* karena keganasan, pasca kemoterapi, dan malnutrisi kronis. Penyebab lain pada penderita imunokompeten adalah infeksi usus, kolangitis kronis, kateterisasi vena umbilikalis (pada neonatus), dan bakteremia sistemik. Malnutrisi kalori protein juga merupakan predisposisi abses hati pada anak-anak yang mungkin disebabkan keadaan immunosupresi. Kumar dkk. pada 1998 melaporkan malnutrisi sedang hingga berat terjadi pada 27,8% penderita dengan abses hati. Trauma hati dapat menjadi penyebab abses hati akibat nekrosis hati lokal, perdarahan intrahepatik, dan kebocoran empedu, sehingga menyediakan lingkungan yang sesuai untuk pertumbuhan bakteri. Gangguan fungsi granulosit, terutama penyakit granulomatosa kronis/*chronic granulomatous disease* (CGD), dilaporkan sebagai defek pertahanan inang yang mendasari terjadinya abses hati sebesar 20% kasus abses baik di negara maju maupun di negara berkembang. Laporan kasus abses hati pada anak yang menjalani terapi antineoplastik terjadi akibat periode neutropenia yang berkepanjangan (Waghmare dkk., 2017). Penelitian retrospektif yang dilakukan di Amerika Serikat justru menyebutkan bahwa prosedur transplantasi hati merupakan salah satu faktor predisposisi terjadinya abses hati pada anak, terutama pada mereka dengan komplikasi trombus pada arteri hepatica. Penelitian yang dilakukan oleh Thavamani dkk. pada 2020 menunjukkan bahwa anak-anak dengan imunodefisiensi memiliki risiko terjadinya abses hati hampir 3 kali lipat lebih besar (Thavamani dkk., 2020).

PATOGENESIS ABSSES HATI PADA ANAK

Patogenesis terjadinya abses hati terjadi melalui penyebaran hematogenik, melewati saluran bilier, infeksi saluran kemih, penyebaran yang berdekatan, atau oleh trauma yang mengenai hati. Trauma tembus dapat secara langsung menginokulasi bakteri di parenkim hati, sedangkan trauma tumpul dapat menyebabkan terjadinya hematoma yang dapat menjadi predisposisi tempat tumbuhnya bakteri. Abses hati juga dapat disebabkan oleh iatrogenik setelah tindakan prosedur invasif, kolangiografi perkutan, dan pemasangan kateter vena umbilikalis (Grossar dkk., 2022).

Mikroorganisme dapat masuk ke dalam hati melalui sirkulasi portal, sirkulasi sistemik, dan stasis empedu akibat obstruksi duktus bilier. Sumber tersering penyebab terjadinya abses hati piogenik adalah penyakit pada sistem saluran bilier yaitu terjadi pada 42,8% kasus. Kolangitis akibat batu atau striktur merupakan penyebab yang paling sering, diikuti oleh divertikulitis atau apendisitis. Pada 15–50% kasus abses piogenik, tidak ditemukan fokus infeksi yang jelas yang disebut dengan abses hati kriptogenik. Abses pada lobus kanan hati lebih sering bersifat kriptogenik, sedangkan abses pada lobus kiri hati lebih sering berhubungan dengan hepatolitiasis (Prianti, Bisanto dan Firman, 2016). Sekitar dua pertiga dari abses hati terjadi di area lobus kanan hati dan mayoritas bersifat soliter. Kecenderungan terjadinya abses di lobus hati kanan dapat dikaitkan dengan volume aliran vena portal kanan dan juga bahwa vena portal kanan berlanjut ke arah portal umum vena, sedangkan vena portal kiri mengambil arah yang lebih horizontal (Waghmare dkk., 2017).

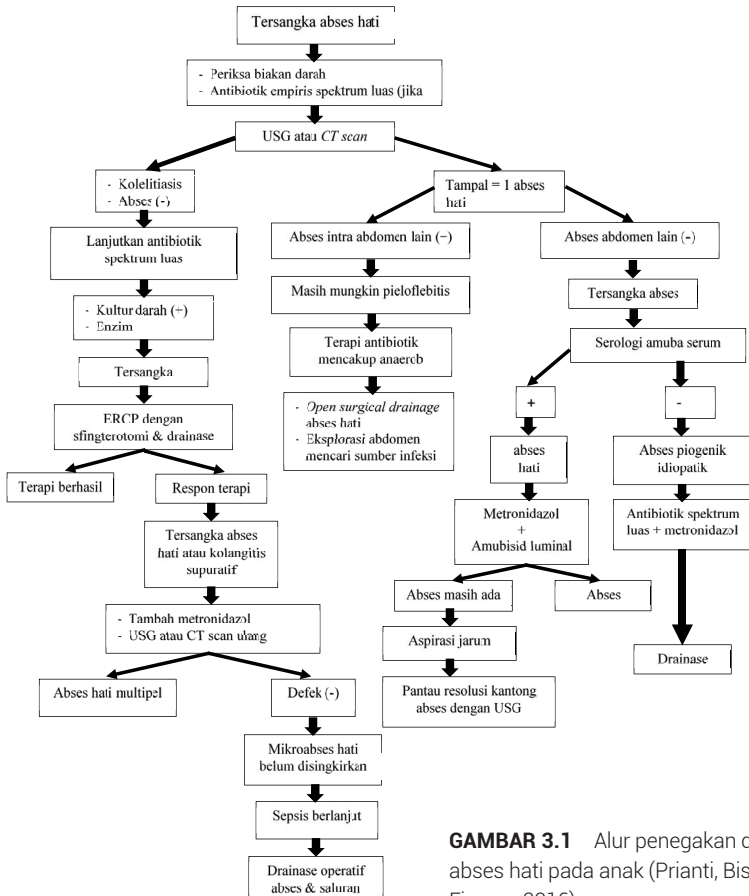
GEJALA ABSSES HATI PADA ANAK

Gejala abses hati pada anak sering muncul seperti gejala penyakit hati yang lain. Gejala abses hati pada anak seringkali tidak spesifik, yaitu demam, menggigil, dan nyeri perut. Pada anak-anak, tanda dan gejala abses hati menyerupai penyakit hati kronis lainnya seperti hepatitis, tumor hati, dan gangguan empedu seperti kolesistitis dan kolelitiasis. Abses hati dicurigai pada setiap anak yang datang dengan tanda dan gejala nonspesifik, seperti nyeri abdomen kuadran kanan atas, demam, dan hepatomegali yang didukung oleh adanya leukositosis, anemia, peningkatan transaminase, dan hipoalbuminemia (Besa dan Gregorio, 2022). Hepatomegali yang teraba dengan konsistensi yang lunak jarang terjadi pada anak-anak dengan abses hati. Penanda peradangan di dalam darah dapat meningkat, tetapi tidak spesifik. Penanda kolestasis seringkali didapatkan dalam kisaran normal,

meskipun peningkatan kadar *alkaline phosphatase* telah dilaporkan pada 73% kasus anak dengan abses hati (Grossar dkk., 2022). Sebagian besar anak yang menderita abses hati berusia kurang dari 5 tahun (Waghmare dkk., 2017). Awitan abses yang soliter cenderung terjadi secara bertahap dan sering kali bersifat kriptogenik. Abses multipel berhubungan dengan gambaran sistemik akut dan penyebabnya lebih bisa diidentifikasi dibandingkan abses soliter (Prianti, Bisanto dan Firman, 2016).

PENEGAKAN DIAGNOSIS ABSSES HATI PADA ANAK

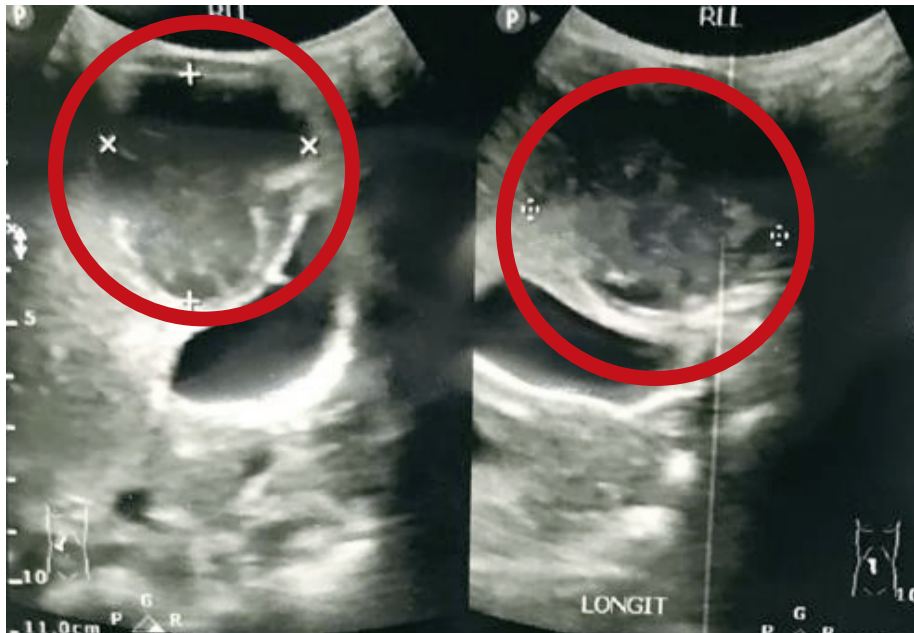
Alur algoritma penegakan diagnosis abses hati pada anak dijelaskan pada Gambar 3.1 berikut ini.



GAMBAR 3.1 Alur penegakan diagnosis abses hati pada anak (Prianti, Bisanto dan Firman, 2016)

Diagnosis abses hati pada anak biasanya dikonfirmasi dengan pemeriksaan pencitraan, baik ultrasonografi atau *computer tomography* (CT) *scan* abdomen untuk mengevaluasi kondisi hati dan sistem hepatobilier. Pada abses ukuran lebih dari 5 cm, aspirasi abses dapat dilakukan dan dilanjutkan dengan pemeriksaan mikrobiologi untuk mengisolasi agen penyebab abses hati (Besa dan Gregorio, 2022). Pemeriksaan biakan abses dapat menemukan bakteri patogen pada 86% kasus, hasil biakan steril ditemukan pada 14% kasus. Bakteri aerob gram negatif ditemukan tumbuh pada 70% kasus dan yang paling sering adalah *Escherichia coli*. Pemeriksaan biakan darah memberikan hasil positif pada 57% kasus (Gambar 3.1) (Prianti, Bisanto dan Firman, 2016).

Pemeriksaan dengan ultrasonografi abdomen dapat digunakan sebagai pemeriksaan penunjang awal untuk menilai lokasi, ukuran, dan jumlah abses hati (Waghmare dkk., 2017). Ultrasonografi adalah metode pencitraan yang direkomendasikan karena cepat, noninvasif, *cost effective*, dan dapat juga digunakan dalam membantu dilakukannya aspirasi abses untuk penegakan diagnostik dan terapi (Prianti, Bisanto dan Firman, 2016).



GAMBAR 3.2 Abses pada hati

Gambar 3.2 menunjukkan gambaran abses hati (tanda lingkaran) yang didapatkan dari ultrasonografi abdomen. Kasus tersebut didapatkan pada anak laki-laki yang berusia 3 tahun datang dengan keluhan nyeri perut. Pada pemeriksaan ultrasonografi abdomen didapatkan lesi *hypoechoic* yang berbatas tegas dan tepi *irregular* yang merupakan gambaran abses hati.

Computed tomography (CT) dengan kontras lebih sensitif dalam mendeteksi bahkan abses dengan ukuran yang kecil dimanapun lokasinya pada hati. Abses hati pada pencitraan resonansi magnetik memberikan penampakan *hypointense* pada *T1-weighted* dan *hyperintense* pada urutan *T2-weighted* (Waghmare dkk., 2017). Ultrasonografi dan CT-scan abdomen juga dapat digunakan untuk memantau keberhasilan terapi. Pemantauan abses secara serial dengan ultrasonografi atau CT-scan abdomen hanya dilakukan jika penderita tidak memberi respons yang baik secara klinis (Prianti, Bisanto dan Firman, 2016).

TATA LAKSANA ABSES HATI PADA ANAK

Pengobatan baku emas abses hati pada anak masih diperdebatkan (Hsu dkk., 2015). Pengobatan awal abses hati adalah antibiotik spektrum luas yang mencakup organisme gram positif, gram negatif, dan anaerob. Pemberian terapi antibiotik selama 6 minggu, dibagi 2 minggu secara intravena, diikuti dengan 4 minggu secara oral (Waghmare dkk., 2017). Aspirasi pada abses dapat dilakukan pada abses soliter dan unilokular. Aspirasi perkutan bersamaan dengan antibiotik telah direkomendasikan untuk abses hati unilokular. Perkutaneus drainase kini telah menjadi salah satu pilihan tata laksana abses hati pada penderita yang kurang memberikan respons yang baik dengan penatalaksanaan medis. Keamanan dan efektivitas drainase abses perkutan telah banyak dibuktikan dalam beberapa tata laksana abses hati (Waghmare dkk., 2017).

Pada abses hati yang multipel dapat dilakukan drainase perkutaneus. Drainase perkutaneus diindikasikan bila ada abses dengan volume besar dan adanya risiko ruptur spontan (khususnya abses lobus kiri), serta jika pada pengobatan dengan antibiotik dirasa tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan. Beberapa studi menyebutkan tingkat kegagalan perkutaneus drainase adalah sekitar 5–28%. Perkutaneus drainase tidak diindikasikan pada abses hati yang disertai asites atau abses hati yang lokasinya dekat dengan pleura. Laparatomi eksplorasi juga merupakan pilihan tata laksana abses hati yang nonresponsif terhadap pemberian antibiotik, adanya pus yang menumpuk dan tebal, abses multilokuler, serta abses yang pecah ke dalam ruang intraperitoneal (Waghmare dkk., 2017).

KOMPLIKASI ABSES HATI PADA ANAK

Mortalitas abses hati piogenik dapat disebabkan oleh komplikasi seperti kasus yang rekuren, sepsis, gagal ginjal akut, infeksi dari luka, pneumonia, infeksi saluran kemih, drainase yang lama, sepsis akibat penggunaan kateter, dan perdarahan pascaoperasi. Komplikasi tersebut ditentukan oleh faktor risiko seperti adanya demam, ikterus, syok septik, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), abses multipel, ruptur abses, anemia, hipoalbuminemia, peningkatan kadar alkali fosfatase, bilirubin, SGOT, SGPT, kreatinin, masa protrombin memanjang, dan infeksi polimikrobial. Komplikasi yang sering terjadi adalah ruptur abses, superinfeksi, dan anemia. Komplikasi berat juga dapat terjadi akibat infeksi sekunder atau ruptur abses ke dalam pleura, perikardial, atau daerah peritoneum. Dua pertiga kejadian ruptur abses terjadi di intraperitoneum dan sepertiga kasus terjadi di intratorakal (Prianti, Bisanto dan Firman, 2016).

PROGNOSIS ABSES HATI PADA ANAK

Penegakan abses hati secara dini, manajemen konservatif dan/atau aspirasi perkutan adalah tata laksana utama abses hati dan dilaporkan dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat abses hati. Tindakan bedah atau drainase diperlukan pada kasus abses hati dengan indikasi tertentu (Asari, 2022). Saat ini dengan adanya ketersediaan alat penunjang diagnosis yang lebih maju, penggunaan antibiotik yang lebih baik, teknologi drainase, maupun laparatomi telah berhasil menekan angka kematian abses hati hingga mencapai angka di bawah 15% (Waghmare dkk., 2017).



Hepatoblastoma

DEFINISI HEPATOBLASTOMA

Tumor hati yang ganas terjadi pada > 1% dari semua keganasan pada anak. Sebanyak kurang lebih 150 kasus baru tumor hati didiagnosis di Amerika setiap tahunnya. Hepatoblastoma adalah tumor hati primer yang bersifat ganas pada anak (Czauderna dkk., 2016; Czauderna dan Garnier, 2018). Hepatoblastoma adalah keganasan hati primer pediatrik yang paling umum, terhitung sekitar 90% dari tumor hati pada anak-anak (Darbari dkk., 2003). Studi lain menyebutkan bahwa hepatoblastoma, menyumbang dua pertiga dari keseluruhan tumor hati ganas pada anak, yang meliputi karsinoma hepatoseluler, sarkoma, tumor sel germinal, dan tumor rhabdoid. Tumor jinak hati yang terjadi pada anak meliputi tumor vaskular, hamartoma, dan adenoma (Litten dan Tomlinson, 2008).

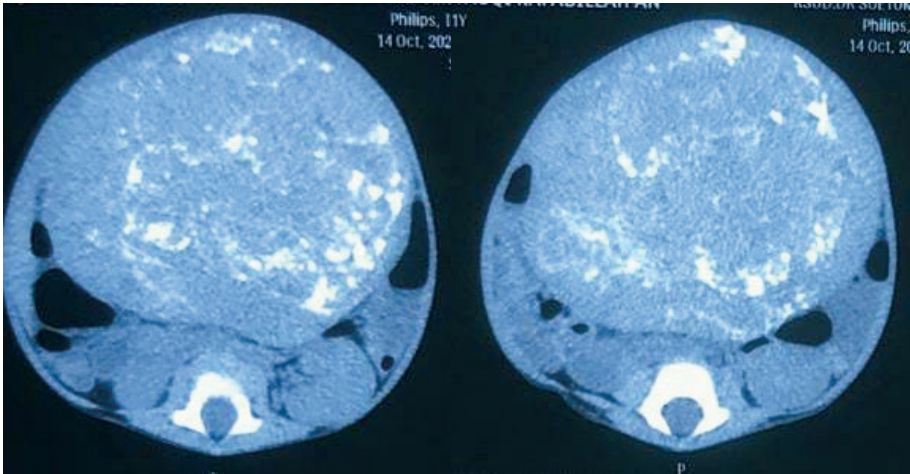
EPIDEMIOLOGI HEPATOBLASTOMA

Insiden hepatoblastoma saat ini semakin meningkat, namun demikian angka kejadian karsinoma hepatoseluler relatif stabil. Terjadi peningkatan kejadian tahunan hepatoblastoma sebesar 1,2–1,5/juta populasi/tahun (Darbari dkk., 2003). Studi lain menunjukkan bahwa terdapat peningkatan secara signifikan tumor ganas pada hati yang terjadi pada anak, yaitu dari 0,1 per 100.000 pada tahun 1975 menjadi 0,4 per 100.000 pada tahun 2018 dan tidak memandang ras dan jenis kelamin. Angka peningkatan insiden hepatoblastoma terjadi terutama pada usia anak yang lebih muda (Xing dkk., 2022). Studi menunjukkan terdapatnya peningkatan nyata dalam kejadian hepatoblastoma dengan pajanan perinatal dan penurunan kematian bayi prematur yang diduga sebagai penyebab peningkatan risiko ini (Litten dan Tomlinson, 2008).

Terdapat peningkatan insidensi hepatoblastoma, yaitu tahun 1973 dan 1977; dan 1993 dan 1997, tingkat hepatoblastoma meningkat (masing-masing 0,6 hingga 1,2/1.000.000), di sisi lain terdapat penurunan insidensi karsinoma hepatoseluler (masing-masing 0,45 hingga 0,29/1.000.000). Antara tahun 1979 dan 1996, terdapat 918 kasus kematian yang terjadi akibat keganasan hati primer dengan rerata 0,7/1.000.000/tahun, yang dilaporkan terjadi pada usia < 20 tahun, terutama di negara Asia. Antara tahun 1973 dan 1997, 271 kasus keganasan hati primer dilaporkan ke pada usia < 20 tahun, meliputi 184 (67%) hepatoblastoma dan 83 (31%) karsinoma hepatoseluler. Hepatoblastoma menyumbang 91% kasus keganasan hati primer pada anak yang berusia < 5 tahun. Sementara itu, karsinoma hepatoseluler menyumbang 87% kasus pada usia 15 hingga 19 tahun (Darbari dkk., 2003).

DIAGNOSIS HEPATOBLASTOMA

Penderita hepatoblastoma seringkali datang dengan keluhan adanya benjolan di perut bagian atas. Benjolan tersebut seringkali tidak disadari sejak kapan, tiba-tiba orang tua menyadari ada pembesaran di perut dan teraba benjolan yang keras. Pada pemeriksaan fisik bisa didapatkan pembesaran pada hati dan massa di perut yang teraba keras dengan permukaan yang berbenjol-benjol. Untuk



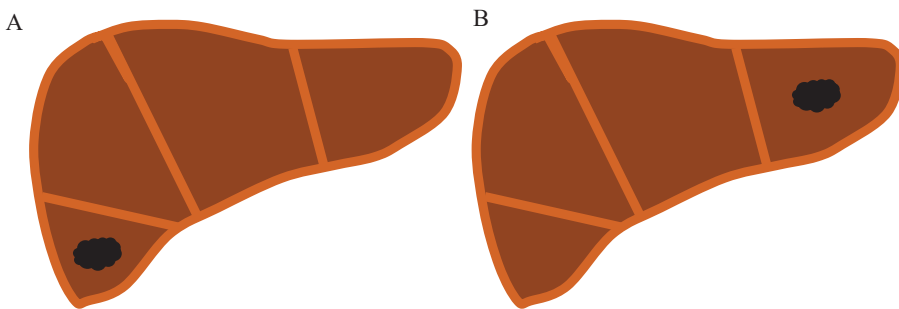
GAMBAR 4.1 Hepatoblastoma dari pemeriksaan CT-scan Abdomen dengan kontras

menegakkan diagnosis hepatoblastoma perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan yaitu pencitraan. Ultrasonografi tetap menjadi modalitas pencitraan pilihan yang utama jika didapatkan massa di abdomen. Ultrasonografi tidak invasif, mudah, lebih murah, dan tidak diperlukan sedasi pada anak sehingga lebih disukai sebagai alat penilaian pencitraan awal. Tujuan terpenting dari ultrasonografi adalah untuk mengidentifikasi organ asal dari massa tersebut. Setelah massa dikonfirmasi berasal dari hati, maka identifikasi dan penilaian vena portal (dan cabang utamanya), vena hepatica dan vena cava inferior perlu dilakukan. MRI adalah modalitas pilihan untuk evaluasi massa hati pada anak karena kurangnya radiasi pengion dan resolusi kontras pada jaringan lunak lebih superior. Ketersediaan agen kontras pada MRI yang spesifik hepatosit telah meningkatkan kemampuan ahli radiologi untuk mengidentifikasi dan mendiagnosis tumor hati. MRI juga dapat mendeteksi invasi vaskular oleh tumor. Keterbatasan utama dari MRI adalah kebutuhan anestesi pada anak kecil, dan ketersediaannya lebih terbatas. CT-scan masih berperan dalam penilaian pencitraan tumor hati anak, seperti hepatoblastoma (Gambar 4.1). Karena paru-paru adalah tempat yang paling umum metastasis pada anak-anak dengan hepatoblastoma, CT-scan dada sering kali diperlukan saat diagnosis (Towbin dkk., 2018).

PRETEXT PADA HEPATOBLASTOMA

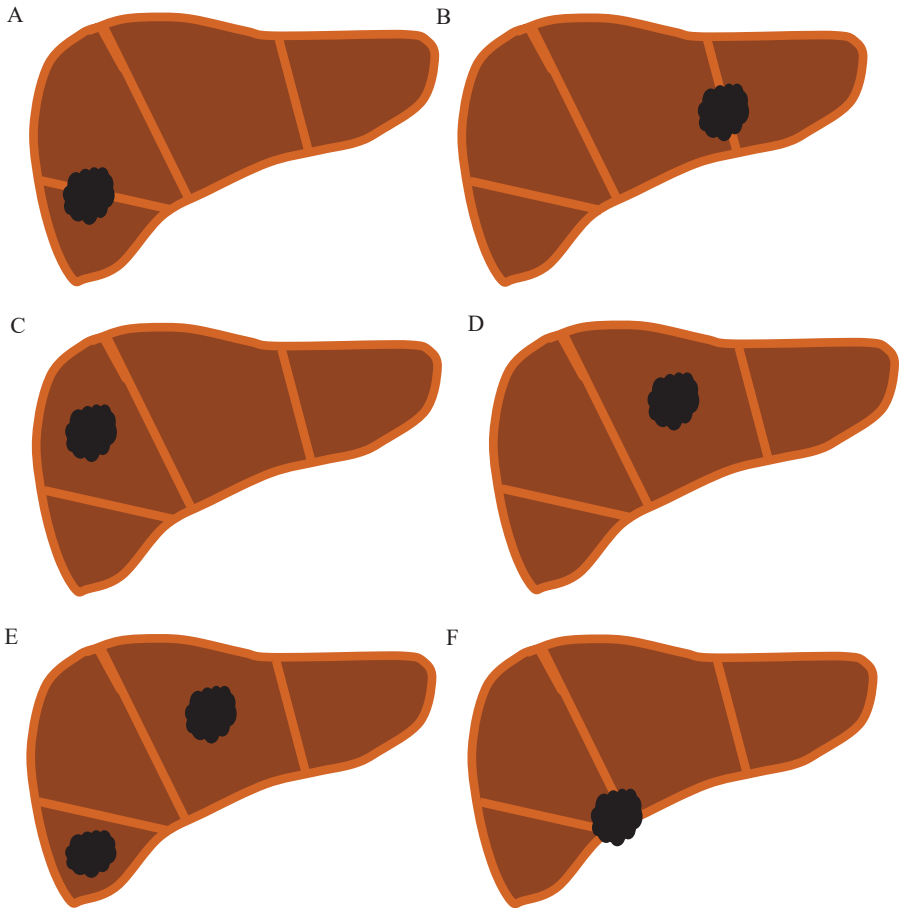
Pre-treatment extent of disease (pretext) adalah sistem yang diadopsi di seluruh dunia untuk menggambarkan ekstensi tumor saat diagnosis terlepas dari strategi pengobatan selanjutnya. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa *pretext* merupakan prediktor prognosis yang digunakan pada hepatoblastoma dan karsinoma hepatoseluler. *Pretext* dikelompokkan menjadi *pretext* I, II, III, dan IV berdasarkan jumlah bagian hati bebas tumor yang berdekatan. Kelompok *pretext* dapat ditentukan dengan menghitung jumlah bagian hati yang berdekatan yang harus direseksi untuk mengangkat tumor sepenuhnya (Towbin dkk., 2018). *Pretext* dapat digunakan untuk membantu menentukan hepatoblastoma yang bisa direseksi atau tidak. *Pretext* juga dapat digunakan serta alat untuk memilih penderita yang harus menjalani *orthotopic liver transplant* (Perilongo, Malogolowkin dan Feusner, 2012).

Tumor *pretext* I jarang terjadi dan biasanya memiliki ukuran yang kecil. Menurut definisi *pretext*, tiga bagian hati yang berdekatan harus bebas tumor. Oleh karena itu, tumor *pretext* I melibatkan bagian posterior kanan atau lateral kiri hati (Gambar 4.2) (Towbin dkk., 2018).



GAMBAR 4.2 *Pretext* 1 tumor hanya melibatkan salah satu dari (A) bagian posterior kanan atau (B) bagian lateral kiri (Towbin dkk., 2018).

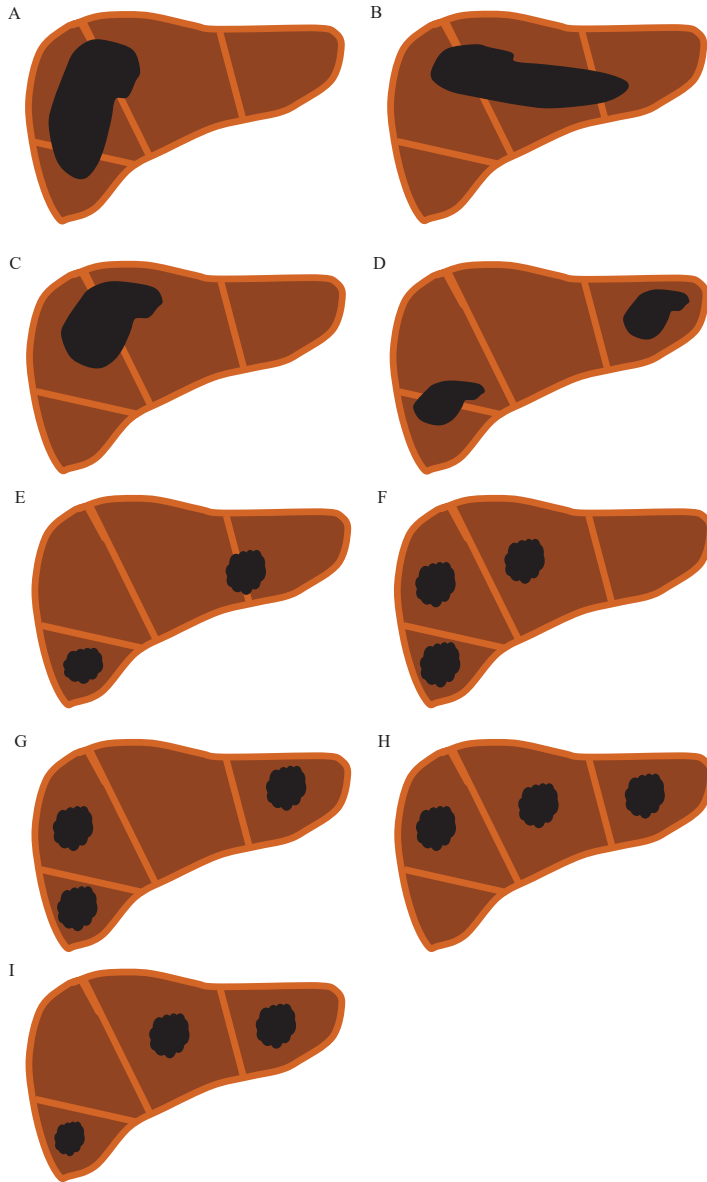
Tumor *pretext* II terbatas di sebelah kanan lobus atau lobus kiri hati yang dapat melibatkan satu atau dua bagian hati (Gambar 4.3). Jika tumor melibatkan bagian medial kiri atau anterior kanan saja, maka baik kiri atau kanan hepatektomi dilakukan untuk mengangkat massa (Towbin dkk., 2018).



Keterangan: kombinasi dari: (a) bagian anterior kanan dan posterior kanan, (b) bagian medial kiri dan lateral kiri, (c) hanya bagian anterior kanan, (d) bagian medial kiri saja, (e) bagian posterior kanan dan lateral kiri atau (f) lobus kaudatus saja (Towbin dkk., 2018).

GAMBAR 4.3 *Pretext 2* tumor melibatkan salah satu bagian berikut atau kombinasi

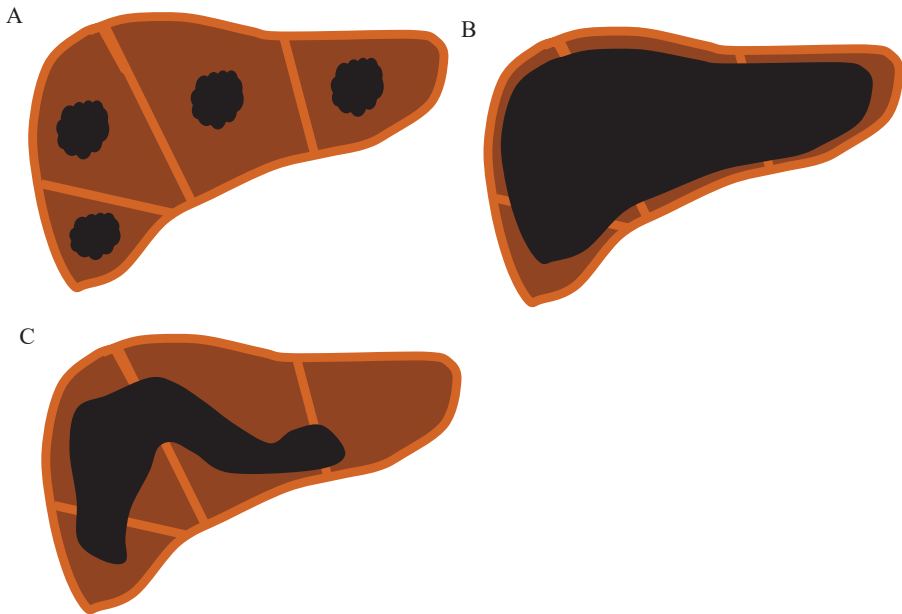
Tumor *pretext* III melibatkan bagian kanan dan lobus kiri (Gambar 4.4). Tumor *pretext* III melibatkan dua atau tiga bagian dengan hanya satu bagian yang berdekatan yang bebas tumor (Towbin dkk., 2018).



Keterangan: Tumor *pretext* III melibatkan salah satu dari kombinasi bagian berikut: (a) bagian medial kiri, anterior kanan dan posterior kanan; (B) bagian lateral kiri, medial kiri dan anterior kanan; (c) depan kanan dan kiri bagian medial; (d) bagian anterior kanan, posterior kanan, dan lateral kiri; (e) bagian posterior kanan, medial kiri dan lateral kiri; (f) medial kiri, kanan bagian anterior dan posterior kanan (multifokal); (g) depan kanan, kanan bagian posterior dan lateral kiri (multifokal); (h) kiri lateral, medial kiri dan bagian anterior kanan (multifokal); atau (i) posterior kanan, medial kiri dan bagian lateral kiri (multifokal) (Towbin dkk., 2018).

GAMBAR 4.4 Tumor *pretext* III melibatkan salah satu dari kombinasi beberapa bagian (Towbin dkk., 2018).

Tumor *Pretext* IV biasanya dalam bentuk yang multifokal atau infiltratif (Gambar 4.5). Penilaian secara seksama harus dilakukan untuk menentukan *Pretext* IV tanpa adanya pola multifokal atau infiltratif karena sangat kecil kemungkinan adanya satu massa yang memengaruhi keempat bagian dari hati (Towbin dkk., 2018).



Keterangan: Tumor *Pretext* IV terjadi pada salah satu kombinasi berikut: (a) tumor multifokal yang melibatkan semua bagian hati, (b) tumor infiltratif difus atau (c) satu soliter dengan ukuran besar yang melibatkan keempat bagian (namun jarang sekali terjadi) (Towbin dkk., 2018).

GAMBAR 4.5 Tumor *Pretext* IV terjadi pada salah satu kombinasi beberapa bagian (Towbin dkk., 2018)

TATA LAKSANA HEPATOBLASTOMA

Hepatoblastoma berhubungan dengan peningkatan kadar *alpha-fetoprotein* (AFP), yang membantu dalam penegakan diagnosis dan pemantauan respon terhadap pengobatan. Di era modern, dengan peningkatan modalitas terapi seperti teknik pembedahan, regimen kemoterapi hingga transplantasi hati, terjadi perbaikan angka kelangsungan hidup yang cukup baik, dalam kisaran 70–80% (Aronson

dkk., 2014; Baheti dkk., 2017; Czauderna dan Garnier, 2018). Beberapa tata laksana hepatoblastoma yang sudah dilakukan, antara lain sebagai berikut.

1. Pembedahan

Reseksi tumor lengkap adalah tata laksana utama hepatoblastoma dan memberikan keberhasilan terapi jangka panjang yang cukup baik. Selain itu, terapi dengan regimen kemoterapi yang efektif mampu meningkatkan keberhasilan pengobatan hepatoblastoma pada anak. Hal ini ditunjukkan dengan peningkatan angka harapan hidup pada anak yang menjalani reseksi tumor dan dengan mengurangi tingkat kekambuhan hepatoblastoma pascaoperasi (Perilongo, Malogolowkin dan Feusner, 2012).

Meskipun reseksi tumor primer memiliki peran yang sangat besar, namun terdapat beberapa keterbatasan pada tata laksana pembedahan yang dilakukan pada hepatoblastoma, antara lain sebagai berikut (Perilongo, Malogolowkin dan Feusner, 2012).

1. Peran pembedahan untuk lesi metastatik.
2. Prognosis yang lebih rendah pada lesi mikroskopis yang ditemukan di *surgical margin (stage II)*.
3. Peran pembedahan pada kasus hepatoblastoma difus yang melibatkan seluruh bagian hati.

Hepatoblastoma dengan kadar alpha-fetoprotein rendah (AFP < 100 ng/ml) dan/atau memiliki hasil pemeriksaan histologi, yaitu *small undifferentiated* merupakan kelompok yang memiliki risiko sangat tinggi mengalami kegagalan terapi hepatoblastoma dengan pembedahan (Perilongo, Malogolowkin dan Feusner, 2012).

2. Kemoterapi

Cisplatin merupakan agen tunggal yang paling efektif untuk pengobatan hepatoblastoma, baik digunakan dalam pengobatan tersendiri atau dalam kombinasi pada kasus hepatoblastoma yang terlokalisir. Pada kasus hepatoblastoma pada anak yang ditemukan metastasis atau tidak dapat dilakukan pembedahan, kemoterapi diberikan sebagai modalitas pengobatan. Namun, pada hepatoblastoma anak dengan hasil pemeriksaan histologi yang menunjukkan *small-cell undifferentiated* atau kadar

AFP rendah, pemberian kemoterapi tidak memberikan hasil yang memuaskan (Perilongo, Malogolowkin dan Feusner, 2012).

3. Transplantasi Hati

Transplantasi hati memberi harapan baru bagi tumor yang tidak dapat dilakukan pembedahan. Namun demikian, peran transplantasi hati pada hepatoblastoma belum dijelaskan dengan sepenuhnya. Studi menyebutkan bahwa beberapa pusat melakukan transplantasi hati pada kasus hepatoblastoma. Namun, hepatoblastoma lokal yang dapat dilakukan tindakan pembedahan dan kemoterapi, memiliki luaran yang lebih baik dibandingkan yang menjalani transplantasi hati (Perilongo, Malogolowkin dan Feusner, 2012).

Penggunaan transplantasi hati untuk penatalaksanaan hepatoblastoma telah meningkat secara signifikan dari waktu ke waktu (Feng dkk., 2019). Terjadi peningkatan kasus hepatoblastoma hingga 4 kali lipat di Amerika Serikat (Cruz dkk., 2013). Angka transplantasi hati meningkat hingga 20x lipat untuk hepatoblastoma. Terdapat peningkatan transplantasi hati sebesar 8% pada tahun 1998 menjadi 27% pada tahun 2016 pada anak dengan hepatoblastoma (Feng dkk., 2019).

Hepatoblastoma lebih berat dari keganasan hati lain yang tidak dapat dioperasi yang membutuhkan transplantasi hati hampir 3 kali lipat. Namun, pada transplantasi hati segmental, hepatoblastoma dapat mengalami kekambuhan hingga 16%. Risiko kekambuhan ini terkait dengan metastasis paru sebelumnya ($P = 0,016$), dan nekrosis tumor $< 50\%$ ($P = 0,013$) (Cruz dkk., 2013).

Studi yang melibatkan 51 anak dengan hepatoblastoma dalam 20 tahun terakhir telah dilakukan. Pembedahan dilakukan pada 48 anak (94,1%), reseksi hati konvensional pada 38 (2 anak menjalani transplantasi hati karena kekambuhan), hepatektomi total dan transplantasi hati primer dilakukan pada 10 anak. Sisanya, sebanyak 3 anak hanya menerima pengobatan paliatif. Dari studi tersebut didapatkan bahwa *survival rate* pada hepatoblastoma yang dilakukan reseksi hati adalah 71% dan dengan transplantasi hati primer sebesar 80% (Ismail dkk., 2012).

Faktor prognostik yang menguntungkan untuk *survival rate* tersebut adalah gambaran histologi tumor berupa *epithelial-fetal subtype*, *mixed epithelial*, dan *mesenchymal type*, tanpa gambaran teratoid, serta respons yang baik terhadap kemoterapi. Sementara itu, hepatoblastoma dengan hasil histologi *small cells undifferentiated*, tumor sel hati transisional, kadar alfa fetoprotein di atas 1.000.000

IU/mL serta di bawah 100 IU/mL saat diagnosis, metastasis paru, dan kekambuhan lokal setelah reseksi awal memiliki prognosis yang lebih buruk (Ismail dkk., 2012).

Tahap *Pretext* berhubungan dengan *survival rate*. Namun, di antara penderita dengan *Pretext* III dan IV, transplantasi hati memberikan *survival rate* yang lebih baik. Oleh karena itu, tata laksana dengan kombinasi yang meliputi kemoterapi, pembedahan, hingga transplantasi hati dapat dilakukan pada anak dengan hepatoblastoma yang tidak dapat direseksi (Ismail dkk., 2012).

Studi dilakukan pada 38 anak dengan hepatoblastoma (28 anak dilakukan reseksi lokal dan 10 anak dilakukan transplantasi hati) yang diikuti selama 5 tahun. Sebanyak 36 anak mendapatkan kemoterapi sebelum operasi. Pada studi tersebut didapatkan bahwa tingkat kekambuhan yang terjadi pada reseksi lokal lebih besar (10,7%) dibandingkan transplantasi hati (0%) pada 5 tahun setelah reseksi atau transplantasi hati ($p = 0,94$). *Survival rate* 5 tahun lebih besar pada penderita yang menjalani transplantasi hati (90%) dibandingkan pada penderita yang menjalani reseksi lokal (96%) ($p = 0,44$). Oleh karena itu, transplantasi hati menunjukkan hasil yang sangat baik pada kasus hepatoblastoma yang tidak dapat direseksi (Moosburner dkk., 2021).

Studi dilakukan pada 443 anak dengan hepatoblastoma yang menerima kemoterapi (usia rata-rata [SD], 1,8 [2,6] tahun; 167 [37,7%] perempuan) yang meliputi 350 (79%) anak menjalani reseksi lokal dan 93 (21%) anak menjalani transplantasi hati. Transplantasi hati cenderung dilakukan pada lesi multipel dibandingkan menjalani reseksi lokal (31% vs 13%; $p < 0,001$) dan stadium tumor yang lebih tinggi lebih mungkin lebih membutuhkan transplantasi hati daripada reseksi lokal ($P < .001$). *Survival rate* secara keseluruhan pada 10 tahun tidak berbeda secara signifikan antara transplantasi hati (87,2% [95% CI, 78,3–97,1%] dibandingkan reseksi lokal (87,8% [95% CI, 83,5%–92,4%] ($P = 0,92$). Keseluruhan risiko kematian tidak berbeda secara signifikan untuk transplantasi hati dibandingkan dengan reseksi lokal (rasio hazard, 0,716; 95% CI, 0,309–1,657; $P = 0,44$). Namun, studi lain menyebutkan bahwa transplantasi hati tidak berhubungan dengan peningkatan *survival rate* secara keseluruhan dibandingkan reseksi lokal pada anak dengan hepatoblastoma (Feng dkk., 2019).

Studi menyebutkan bahwa transplantasi hati adalah pendekatan terapeutik yang dapat digunakan untuk tumor hati ganas yang tidak dapat dioperasi, memberikan hasil yang sebanding dengan tumor yang dapat dioperasi. Hasil yang diperoleh dengan transplantasi hati lebih baik bila digunakan sebagai pengobatan utama daripada bila digunakan sebagai prosedur penyelamatan (Avila dkk., 2006).

PROGNOSIS HEPATOBLASTOMA

Hepatoblastoma memiliki prognosis cukup baik pada anak yang menjalani reseksi tumor sepenuhnya dengan hasil pemeriksaan histologi menunjukkan indeks mitotik yang rendah. Anak yang menderita hepatoblastoma dengan ukuran tumor lokal yang kecil yang melibatkan di kebanyakan dua segmen hati (*Pretext* I sampai II) yang menjalani reseksi bedah (tahap I dan II) juga memiliki prognosis yang cukup baik dengan pembedahan (Perilongo, Malogolowkin dan Feusner, 2012).

Namun, jika didapatkan metastase paru maka prognosisnya buruk. Selain itu, hepatoblastoma dengan tumor yang tidak dapat dioperasi saat diagnosis (*Pretext* III dan IV) memiliki prognosis menengah (*intermediate*) (Perilongo, Malogolowkin dan Feusner, 2012). Tahap *Pretext* lanjut, invasi vaskular dan batas yang ireguler berhubungan dengan kejadian metastasis dan penurunan angka kelangsungan hidup (Baheti dkk., 2017). Batas tumor yang irregular berhubungan signifikan dengan adanya komponen *small-cell undifferentiated* yang bersifat lebih agresif (Perilongo, Malogolowkin dan Feusner, 2012).

Survival rate pada hepatoblastoma dalam 1-, 3-, 5-, dan 10 tahun masing-masing adalah 86,2%, 77,5%, 74,2%, dan 70,2% (Xing dkk., 2022). Kelangsungan hidup lima tahun pada kasus hepatoblastoma adalah 52%, dibandingkan 18% pada kasus karsinoma hepatoseluler. Karsinoma hepatoseluler memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan hepatoblastoma (Darbari dkk., 2003).



Karsinoma Hepatoseluler

DEFINISI KARSINOMA HEPATOSELULER/HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Karsinoma hepatoseluler/*hepatocellular carcinoma* (HCC) adalah penyakit yang jarang terjadi pada masa anak-anak, tetapi berdasarkan laporan dapat terjadi pada sebagian besar anak laki-laki remaja dengan tingkat *survival rate* yang rendah. Tumor hati primer pada anak dilaporkan terjadi sekitar 0,5–1,5% dari seluruh penyakit keganasan hati pada anak-anak (Khanna dan Verma, 2018). Meskipun kejadiannya rendah sekitar satu per juta anak, HCC adalah kanker hati primer anak kedua yang paling sering terjadi (Weeda dan Murawski, 2021). Sekitar 0,5–1% dari semua tumor anak adalah HCC (Schmid dan von Schweinitz, 2017).

Dilaporkan 20–33% kasus keganasan hati pada anak adalah HCC, sedangkan sebagian besar, hampir 67–80% adalah hepatoblastoma. Proporsi kejadian HCC pada anak bervariasi dan tergantung pada lokasi geografis dan prevalensi infeksi HBV di masyarakat (Khanna dan Verma, 2018).

EPIDEMIOLOGI KARSINOMA HEPATOSELULER/HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Prevalensi infeksi HBV menentukan predisposisi kejadian HCC pada anak. Di daerah dengan endemisitas tinggi HBV, sebagian besar kasus HCC pada anak bersifat sekunder yang berasal dari infeksi HBV perinatal. Sementara itu, di daerah yang endemisitas HBV infeksinya rendah, *tyrosinemia* dan gangguan metabolisme lainnya menjadi salah satu faktor predisposisi kejadian HCC pada anak. Berdasarkan data yang diperoleh sejak tahun 1973 hingga 1997 di Amerika Serikat, prevalensi kejadian HCC pada anak merupakan 0,3% dari semua kasus keganasan pada anak dan 31% dari semua keganasan hati primer. Kejadian HCC pada anak diperkirakan terjadi 0,41(0,24–0,65) per 1.000.000 dan jumlah anak laki-laki yang menderita HCC lebih banyak dibandingkan anak perempuan (0,45: 0,37 per 1.000.000). Data yang diperoleh di negara Asia menyebutkan bahwa kejadian HCC pada anak didominasi oleh laki-laki, dengan perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 2,1-13,3:1. Kasus HCC pada anak dilaporkan sejumlah 12,9% pada usia < 5 tahun dan 34% pada anak yang berusia 15-19 tahun. Insiden tertinggi (0,8 per juta) terjadi di kalangan remaja. Hal ini berbeda dengan kejadian hepatoblastoma, yang terjadi sekitar 91,3% pada kelompok usia di bawah 5 tahun. Setelah pengenalan imunisasi massal terhadap HBV dilakukan di Wilayah Asia Pasifik, telah terjadi penurunan yang drastis dalam insiden HCC pada anak yang terkait dengan infeksi HBV. Laporan oleh Chang dkk. pada 1997 menunjukkan bahwa setelah dilakukan vaksinasi HBV universal, kejadian tahunan HCC pada anak yang berusia 6–14 tahun rata-rata mengalami penurunan dari 0,70 menjadi 0,36 selama satu dekade (Khanna dan Verma, 2018).

ETIOLOGI KARSINOMA HEPATOSELULER/HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

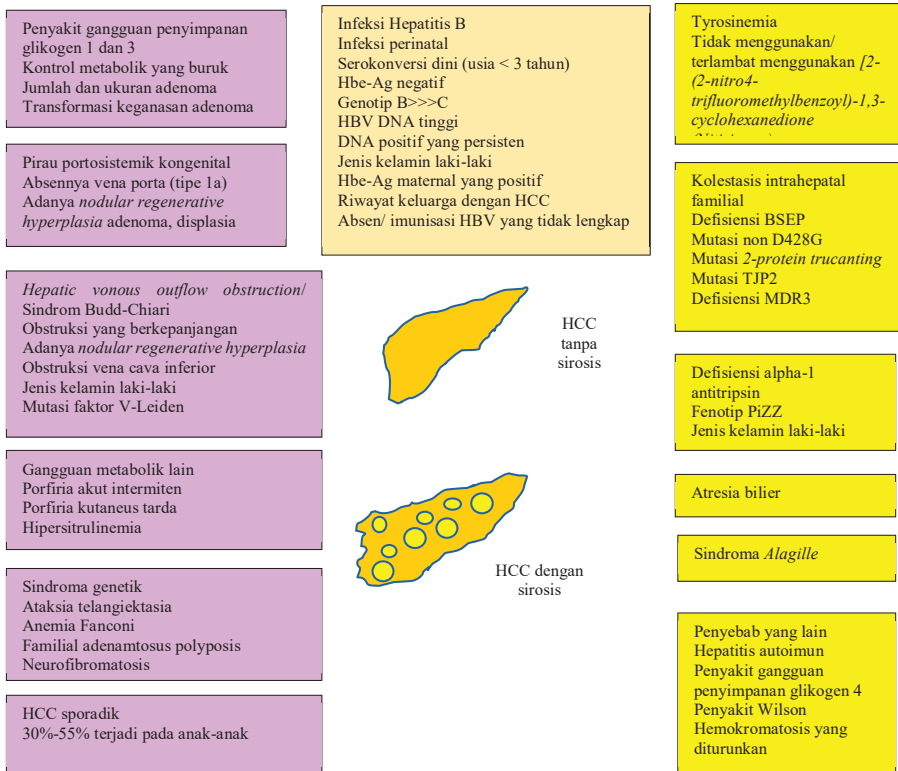
Hepatocellular carcinoma (HCC) pada anak dapat terjadi akibat penambahan kromosom 1q, 8q, dan 17q dan kehilangan 4q. Penelitian profil ekspresi gen HCC dewasa telah mengidentifikasi kelainan pada jalur persinyalan yang terlibat dalam hepatokarsinogenesis, khususnya pada HCC terkait hepatitis. Beberapa dari jalur ini termasuk jalur P53, protein kinase teraktivasi mitogen, *Wnt/b-catenin*, faktor pertumbuhan epidermal, dan *transforming growth factor-β* (TGF-β) (Ranganathan, Lopez-Terrada dan Alaggio, 2020; Francalanci dkk., 2020; D'Souza dkk., 2020).

Selain hal tersebut di atas, HCC pada anak juga disebabkan oleh gangguan pada gen *telomerase reverse transcriptase* (TERT). Pemeriksaan profil *β-Catenin protein* (β-Cat), *glutamine synthetase* (GS), dan *interactor Glypican-3* (GPC3) dapat membantu mengidentifikasi gangguan *Wnt/β-Catenin pathways*. Pemeriksaan imunohistokimia *co-expression β-Catenin*, GS, dan GPC3 menunjukkan bahwa GPC3 dapat menginduksi ekspresi *Wnt/β-Cat pathway* yang bertanggung jawab terhadap berkembangnya HCC (Francalanci dkk, 2020; D'Souza dkk, 2020).

PATOFISIOLOGI KARSINOMA HEPATOSELULER/HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Kejadian HCC merupakan perpaduan berbagai faktor yang melibatkan faktor genetik dan lingkungan. Pemeriksaan patologi menunjukkan adanya lesi pertumbuhan sel tumor soliter atau multifokal dengan pola pertumbuhan trabekular yang mengintervensi pembuluh darah seperti sinusoid dan jaringan di sekitarnya (Gisder, Tannapfel dan Tischoff, 2022). Terjadinya karsinoma hepatoseluler baik pada anak maupun dewasa diakibatkan oleh pengaruh gangguan pada faktor-faktor pertumbuhan, antara lain *WNT/CTNNB1 (Beta-catenin)*, *ephrin type B receptor 2* (EPHB2), *transforming growth factor beta-1* (TGFB1), dan *mechanistic target of rapamycin* (MTOR) (Weeda dan Murawski, 2021).

Faktor Risiko kejadian HCC pada anak dapat dilihat pada Gambar 5.1 berikut ini.



Keterangan: (1) Kondisi yang menyebabkan HCC pada orang dewasa, dan sangat jarang pada anak-anak; (2) HCC pada anak terkait HBV dapat terjadi dengan adanya/ tidak adanya sirosis. BCS: sindrom Budd-Chiari; HCC: Hepatocellular carcinoma; HVOTO: hepatic venous outflow tract obstruction; IVC: inferior vein cava; NRH: nodular regenerative hyperplasia; BSEP: Bile salt export pump; MDR3: Multidrug resistance protein-3; NTBC: [2-(2-nitro4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (Nitisinone); PiZZ: Homozygous PiZ phenotype of alpha-1 antitrypsin; PV: Portal vein, TJP: Tight junction protein (Khanna dan Verma, 2018).

GAMBAR 5.1 Faktor risiko karsinoma hepatoseluler pada anak (Khanna dan Verma, 2018)

Hepatoseluler karsinoma mungkin berkembang pada organ hati yang mengalami sirosis atau non-sirosis, dan berkaitan dengan penyakit hati yang mendasar, di antaranya sebagai berikut (ilustrasinya dapat dilihat pada Gambar 5.1) (Khanna dan Verma, 2018):

1. Infeksi virus Hepatitis B (HBV)

Infeksi HBV adalah penyebab utama HCC pada orang dewasa yang tinggal di daerah dengan endemisitas tinggi seperti Asia Tenggara dan sub-Sahara Afrika. HBV merupakan penyebab 65% kasus HCC pada orang dewasa dari Cina dan Timur dan cukup berbeda jika dibandingkan dengan < 20% kasus yang berasal dari Amerika Serikat. Pembawa kronis HBV memiliki peningkatan risiko mengalami HCC hingga 30 kali lipat. HCC pada anak disebabkan oleh infeksi HBV yang didapat pada masa perinatal. Prevalensi perbedaan jenis kelamin bersifat menyeluruh untuk semua jenis HCC, yang berkaitan dengan fungsi hormon estrogen sebagai hepatoprotektor terhadap tumor melalui jalur kompleks yang melibatkan sel hepatosit (Khanna dan Verma, 2018).

2. *Tyrosinemia*

Tipe tirosinemia I atau tirosinemia hepatorenal disebabkan oleh defisiensi enzim *fumarol asetoasetat hidrolase* (FAH) yang menimbulkan penyumbatan pada jalur degradasi tirosin, terjadi akumulasi racun metabolit *maleylacetoacetate*, *fumarylacetoacetate* (FAA), dan *succinylacetone* (SA) yang menyebabkan manifestasi karsinogenesis pada hati. Insiden HCC pada anak akibat tirosinemia dilaporkan terjadi sekitar 14–75% (Khanna dan Verma, 2018).

3. *Progressive familial intrahepatic cholestasis* (PFIC)

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) merupakan defisiensi *bile salt export pump* (BSEP) yang meningkatkan risiko kejadian HCC pada anak. Ekskresi garam empedu yang terganggu melalui membran kanalikuli dapat menyebabkan pemaparan terus menerus pada sel hepatosit oleh garam empedu. Kondisi tersebut menimbulkan terjadinya peradangan kronis dan meningkatkan risiko karsinogenesis. Kejadian HCC pada anak dengan defisiensi BSEP dilaporkan terjadi 5–15% pada usia muda (13 hingga 28 bulan) (Khanna dan Verma, 2018).

4. *Glycogen storage disorders* (GSD)

Pada gangguan penyimpanan glikogen, HCC berkembang di bagian adenoma, yang dapat berkembang menjadi karsinoma di kemudian hari. Adenoma sering terjadi pada *Glycogen Storage Disorder* (GSD) tipe 1 (defisiensi glukosa-6-fosfatase) dengan frekuensi 16–75% kasus. Sebagian besar kasus terjadi pada dekade kedua dan ketiga dengan usia rata-rata antara 11–19 tahun (Khanna dan Verma, 2018).

5. Defisiensi alfa-1 antitripsin

Individu dengan homozigot (PiZZ) *alpha-1-antitrypsin deficiency* (A1ATD) memiliki risiko peningkatan terjadinya kerusakan hati, sirosis, dan HCC (Khanna dan Verma, 2018).

6. Sindrom *Alagille*

Sindrom *Alagille* adalah gangguan multisistem yang ditandai dengan terjadinya kolestasis kronis. Sindroma *Alagille* terjadi akibat mutasi/delesi pada dua gen JAGGED1 (mengkode *Notch ligan* jalur persinyalan JAGGED1) di 89% kasus dan NOTCH2 (mengkodekan salah satu *reseptor Notch*) pada jumlah kasus yang lebih sedikit. HCC pada sindrom *Alagille* dapat terjadi pada dekade pertama atau kedua kehidupan (Khanna dan Verma, 2018).

7. *Shunt portosystemic* kongenital

Transformasi nodular pada hati anak-anak dengan *congenital portosystemic shunt* (CPSS) dapat menimbulkan kelainan aliran vaskuler hati yang dapat berkembang menjadi nodul jinak/ganas (Khanna dan Verma, 2018).

8. Atresia bilier

Prevalensi HCC pada atresia bilier adalah 1,3% (5 dari 387 kasus), dengan usia sekitar 1,1-4,9 tahun. Kanker pada atresia bilier berkembang dari kejadian sirosis akibat nekroinflamasi kronis yang terus berlangsung dan terjadi kolangitis yang destruktif (Khanna dan Verma, 2018).

9. Sindrom Budd-Chiari

Kejadian HCC dapat terjadi akibat komplikasi dari sindrom Budd-Chiari, akibat terbentuknya hiperplasia regeneratif noduler yang berkembang pada hati (Khanna dan Verma, 2018).

10. Kelainan hati lainnya

Kejadian HCC pada anak dilaporkan disebabkan oleh hepatitis autoimun dan penyakit Wilson (WD) yang dapat menyebabkan kerusakan hati kronis (Khanna dan Verma, 2018).

11. Sindrom kanker genetik dan HCC sporadis

Sindrom kanker genetik tertentu meningkatkan risiko terjadinya HCC tanpa adanya penyebab lain seperti metabolisme, penyakit menular, atau gangguan vaskular hati. Karsinoma hati sporadis berkembang tanpa diketahui penyebabnya dan dilaporkan terjadi pada 0-62% anak-anak dengan HCC (Khanna dan Verma, 2018). Penderita anak yang memiliki riwayat atresia bilier di masa kanak-kanak harus dipantau risiko munculnya HCC dan kolangiokarsinoma di kemudian hari. Oleh karena itu, perlu dilakukan pemeriksaan AFP dan ultrasonografi abdomen tiap 6-12 bulan sekali (D'Souza dkk, 2020).

KLASIFIKASI KARSINOMA HEPATOSELULER/ HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Karsinoma hepatoseluler pada anak dapat dibagi menjadi HCC *de novo* dan HCC yang berkembang dari penyakit hati yang mendasarinya. *De novo* HCC (~70% kasus) dapat dikategorikan berdasarkan histologi dalam tiga sub tipe, antara lain HCC tipe konvensional, HCC dengan elemen hepatoblastoma, dan HCC fibrolamellar. HCC tipe konvensional secara histologis mirip dengan HCC pada penderita dewasa tanpa sirosis. HCC dengan elemen hepatoblastoma secara konvensional saat ini disebut sebagai *Hepatocellular Malignant Neoplasm, Not Otherwise Specified* (HCN-NOS) dan mungkin memiliki respons yang berbeda terhadap kemoterapi. Fibrolamellar karsinoma hepatoseluler (FL-HCC) biasanya berupa tumor yang soliter, mengandung nekrosis bekas luka, dan terdiri dari stroma pipih dengan sel tumor poligonal, terjadi pada anak yang lebih tua dan remaja dan dilaporkan terjadi pada sekitar 20% dari semua kasus HCC pada anak. Dilaporkan bahwa FL- HCC memiliki prognosis yang lebih baik daripada HCC konvensional (Weeda dan Murawski, 2021).

Selain itu, klasifikasi HCC pada anak dibedakan berdasarkan adanya bagian yang berbeda dari HCC di kelompok usia dewasa, adanya sirosis, serta kelainan metabolik. *Tyrosinemia* dan infeksi HBV yang didapat dari infeksi perinatal adalah dua faktor risiko utama terjadinya HCC pada anak (Khanna dan Verma, 2018). Hanya sebagian kecil kasus HCC anak yang dapat dikaitkan dengan sirosis. Perubahan genetik juga dapat terjadi pada tumor hati yang terjadi pada kelompok usia anak, tetapi dalam jumlah kecil. Meskipun sirosis jarang terjadi pada anak, kerusakan yang berulang kali terjadi dan perbaikan yang timbul secara berurutan menyebabkan gangguan persinyalan sel, hiperplasia, displasia, dan akhirnya meningkatkan risiko pembentukan tumor hati (Weeda dan Murawski, 2021). Hanya sebagian kecil kasus HCC pada anak berkaitan dengan penyakit hati kronis lainnya, seperti *glycogen storage disease* tipe III, tirosinemia tipe I, penyakit Wilson, atau atresia bilier (Schmid dan von Schweinitz, 2017).

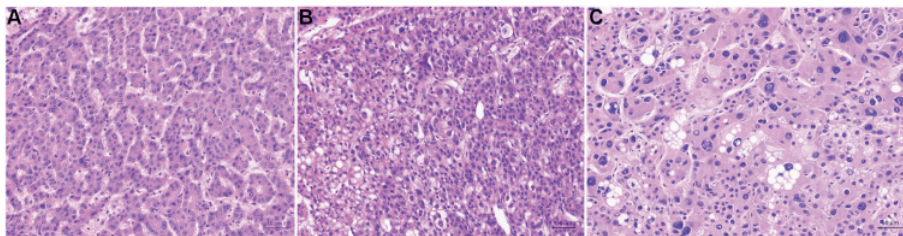
Klasifikasi histologi HCC dibedakan menjadi beberapa *grading* klasifikasi, antara lain *well-differentiated* (WD), *moderately differentiated* (MD), dan *poorly differentiated* (PD). *Well differentiated hepatocellular carcinoma* (WDHCC) menunjukkan gambaran sel hepatosit yang tampak seragam tersusun dalam trabekula setebal 3 sel dengan pola sinusoidal yang menonjol, produksi empedu yang sering, dan susunan pseudoasinar. Nodul biasanya dipisahkan dari sel hati sekitarnya oleh pseudokapsul berserat yang

berbeda. Tidak ada area portal yang terlihat di dalam tumor meskipun beberapa area portal yang terperangkap dapat terlihat di perbatasan infiltrasi. Sel-sel tumor menunjukkan sitoplasma vakuolasi, inti bulat dengan pleomorfisme nukleus ringan, dan nukleolus yang bervariasi. *Moderately differentiated hepatocellular carcinoma* (MDHCC) menunjukkan sel-sel yang lebih besar tersusun dalam susunan trabekula setebal 15 sampai 20 sel, dilapisi oleh sinusoid. Tipe sel menunjukkan sitoplasma yang melimpah, nukleus-nukleolus besar yang menonjol, inklusi intranuklear, serta gumpalan sitoplasma eosinofilik, yang diduga adalah antitripsin alfa-1. Nodul tumor bersifat multinodular dengan area nekrosis. *Poorly differentiated hepatocellular carcinoma* (PDHCC) tersusun atas lembaran-lembaran atau sarang-sarang kecil sel, dan tidak menyerupai hepatosit. Nukleolus yang menonjol dan inklusi intranuklear dapat terlihat, dengan mitosis dan nekrosis yang banyak terjadi. Pada tipe ini, terdapat juga pleomorfisme dan fibrosis yang padat, meskipun varian ini jarang terjadi pada kelompok usia anak (Tabel 5.1) (Gisder, Tannapfel dan Tischoff, 2022).

TABEL 5.1 klasifikasi HCC pada anak berdasarkan Klasifikasi WHO

Grading	Arsitektur	Sitologi	Karakteristik lain
<i>well differentiated</i>	trabekular tipis, struktus asinar	minimal atipikal	perubahan perlemakan sering terjadi
<i>moderately differentiated</i>	trabekular (lebih dari 3 sel dan asinar)	sel sitoplasma eosinofilik sangat banyak	cairan bilus dan proteinasi pada asinar
<i>poorly differentiated</i>	Padat	pleomorfisme moderate sampai berat	tidak didapatkan sinusoid
<i>undifferentiated</i>	Padat	sitoplasma minimal, <i>rounded-shaped cell</i>	-

(Gisder, Tannapfel dan Tischoff, 2022)



GAMBAR 5.2 Histopatologi HCC pada Anak berdasarkan Kriteria WHO (Gisder, Tannapfel dan Tischoff, 2022)

Diagnosis banding grading histologis HCC berdasarkan World Health Organization (WHO): (A) *well differentiated* HCC: struktur trabekuler tipis dan sel atipikal minimal mirip sel hepatosit dewasa. (B) *moderately differentiated* HCC: pola trabekuler dengan ketebalan minimal 3 sel, atipikal nuklear sedang dengan peningkatan nukleus: rasio sitoplasma, perubahan lemak mikrovesikular (kiri bawah). (C): *poorly differentiated* HCC: sel tumor pleomorfik dengan perubahan lemak, nukleolus menonjol, dan sel raksasa anaplastik (Gambar 5.2) (Gisder, Tannapfel dan Tischoff, 2022).

MANIFESTASI KLINIS KARSINOMA HEPATOSELULER/ HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Gejala umum HCC pada anak adalah nyeri perut dan adanya massa/benjolan pada perut. Pada kondisi lanjut, anak-anak mengalami kakeksia dan ikterus. Tanda dan gejala lainnya pada HCC antara lain dekompensasi penyakit hati stadium akhir dan hipertensi porta (asites, perdarahan varises, ensefalopati, *spider naevi*, *clubbing finger*) (Walther dan Tiao, 2013). Hampir sepertiga dari kasus HCC anak terdeteksi secara kebetulan pada pencitraan. Pada pemeriksaan fisik hati teraba keras dengan batas yang tidak beraturan, kadang teraba nodul-nodul pada permukaan. Selain itu, pada HCC dapat terjadi splenomegali dan asites yang disebabkan oleh adanya hipertensi porta (Khanna dan Verma, 2018).

Anak-anak dengan HCC dapat datang tanpa gejala atau adanya masa pada perut, dan stadium yang lebih lanjut, dapat disertai nyeri perut, bahu, dan punggung, anoreksia, atau muntah. Evaluasi laboratorium yang dilakukan, antara lain deteksi peningkatan kadar AFP, feritin, dan antigen karsinoembrionik. Pencitraan dilakukan terdiri dari ultrasound, *computed tomography* (CT), atau *magnetic resonance imaging* (MRI); rontgen dada atau CT sering dilakukan untuk mengevaluasi adanya metastase pada paru (Walther dan Tiao, 2013). Secara histologis sebagian besar HCC pada anak menyerupai tipe dewasa. Pola proliferasi yang umum adalah padat, trabekular, asinar atau *scirrhous*, dan kadang-kadang sel jernih atau steatotik. Subtipe histologis yang paling umum dari HCC pada anak adalah HCC non-fibrolamellar yang terjadi pada 73% dari kasus, diikuti oleh HCC fibrolamellar pada 25% kasus, dan sel jernih karsinoma pada 2% kasus. Sebuah studi dari London menunjukkan gambaran patologis dari 26 HCC nodul pada 12 anak. Dari studi tersebut didapatkan sebanyak 62% kasus berbentuk morfologi padat dan trabekula pada 35% kasus (dua pertiga dengan trabekula tebal). Selain itu, HCC pada anak

dengan tirosinemia sering didapatkan dalam bentuk terdiferensiasi dengan baik, memiliki morfologi *grade* I, padat, atau trabekular. HCC pada atresia bilier memiliki nukleus pleomorfik sedang dengan sitoplasma eosinofilik tersusun dalam pola trabekuler. Pada defisiensi BSEP, HCC memiliki morfologi dan pola proliferasi. Pada imunohistokimia, epitel molekul adhesi sel (EpCAM), sitokeratin (CK) -19 dan Glypican-3 ditemukan lebih umum diekspresikan pada HCC pada anak dan cukup berbeda dengan HCC dewasa (Khanna dan Verma, 2018).

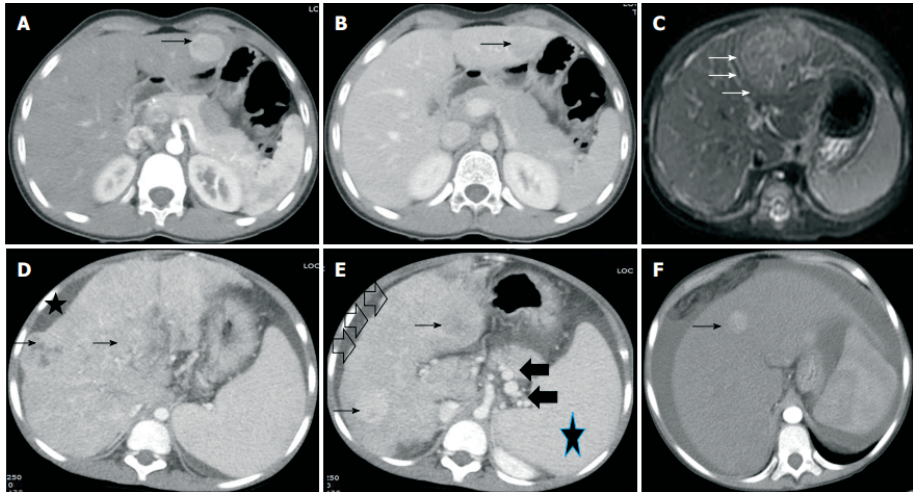
DIAGNOSIS KARSINOMA HEPATOSELULER/HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Diagnosis neoplasma hati seperti hepatoblastoma atau HCC membutuhkan dukungan ditegakkan dengan pemeriksaan pencitraan yang dapat melihat secara akurat adanya lesi pada hati, adanya lesi satelit, dan parenkim hati. Pemeriksaan pencitraan yang dilakukan juga berkaitan dengan rencana terapi atau tindakan pembedahan. *American College of Radiology Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)* merekomendasikan beberapa pemeriksaan pencitraan untuk menegakkan diagnosis HCC pada anak, antara lain: ketika dicurigai adanya masa perut dicurigai pada seorang anak, ultrasonografi abdomen merupakan modalitas pencitraan pertama yang dilakukan untuk memastikan adanya massa dan untuk mengidentifikasi dari mana asal organ berasal. Pemeriksaan dengan ultrasonografi abdomen juga berguna untuk menyaring dan melihat adanya lesi pada hati, namun pemeriksaan tersebut tidak terlalu akurat. Pemeriksaan pencitraan yang direkomendasikan, di antaranya sebagai berikut (Schooler dkk., 2020).

1. *Contrast-enhanced USG (CEUS)* dapat dilakukan untuk penilaian awal dari lesi hati fokal yang baru ditemukan, dapat mendiagnosis jenis tumor jinak atau ganas.
2. CT atau MRI harus dilakukan jika terdapat beberapa lesi di hati dan untuk mengevaluasi kelainan pada parenkim hati yang dalam dengan visualisasi yang baik, dapat digunakan pada jenis tumor hati yang besar, dan dapat menentukan tingkat keganasan (Schooler dkk., 2020).

Diagnosis HCC pada anak dengan sirosis atau predisposisi penyakit hati biasanya diduga berdasarkan peningkatan kadar *alpha fetoprotein (AFP)* dan didapatkan nodul abnormal pada pencitraan. Pencitraan dengan ultrasonografi biasanya menunjukkan adanya masa *hyperechoic* heterogen dengan ukuran yang

bervariasi disertai peningkatan vaskularisasi. Untuk melihat karakterisasi lebih lanjut, dapat dilakukan pemeriksaan komputerisasi dengan peningkatan kontras tomografi (CECT) atau resonansi magnetik (CEMR). Karakteristik khas HCC, antara lain: peningkatan aliran darah di arteri fase (10–20 detik), *washout* di vena porta (60–80 detik), dan fase vena tertunda (3–5 menit) (Gambar 5.3) (Khanna dan Verma, 2018).



GAMBAR 5.3 Gambar radiologi HCC pada anak (Khanna dan Verma, 2018)

Tumor marker yang digunakan sebagai penanda keganasan hati pada anak yaitu dengan AFP. Peningkatan serum AFP merupakan *marker* deteksi HCC pada anak. Peningkatan level AFP sebesar 1.400.000 ng/m menunjukkan adanya HCC pada anak sebesar 67–92% kasus. Pada dewasa, AFP ini berperan dalam prognosis dan surveilans HCC (Khanna dan Verma, 2018).

Diagnosis banding HCC antara lain tumor jinak pada hati, seperti hemangioma, hematoma mesenkimal, hiperplasia nodular fokal, dan adenoma, serta dapat juga tumor ganas hati, seperti hepatoblastoma (paling sering) atau metastasis dari tumor/kanker primer yang jauh. Biopsi massa dapat digunakan untuk mengonfirmasi diagnosis dan dapat dilakukan perkutan melalui parenkim normal yang berdekatan untuk menghindari penyebaran tumor sebelum memulai pengobatan pada kasus HCC (Walther dan Tiao, 2013).

American association for study of liver diseases (AASLD) tidak merekomendasikan dilakukannya biopsi pada kasus HCC dengan hasil pemeriksaan radiologi yang sulit mendeteksi HCC. Pada kasus HCC dengan lesi yang minim terdeteksi dari pemeriksaan pencitraan, maka pemeriksaan pencitraan ulang dengan pemakaian kontras dapat dilakukan. Selain itu, pemeriksaan biopsi sebagai konfirmasi juga dapat dilakukan, yaitu pada nodul yang tidak hipervaskularisasi, atau nodul yang hipervaskularisasi dengan *washout* ≥ 1 cm (Khanna dan Verma, 2018).

DIAGNOSIS BANDING KARSINOMA HEPATOSELULER/ HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Diagnosis HCC pada anak adalah hepatoblastoma, terutama pada anak usia di bawah 5 tahun. Faktor predisposisi terjadinya hepatoblastoma pada anak, antara lain berat badan lahir rendah, preeklampsia, riwayat merokok pada kehamilan, dan beberapa sindroma, seperti *Beckwith-Weidmann syndrome*, *familial adenomatous polyposis*, *Li-Fraumeni syndrome*, *Trisomy 18* dan *Simpson Golabi-Behmel syndrome*. Pemeriksaan dengan pencitraan dan AFP seringkali sulit membedakan antara hepatoblastoma dan HCC. Adanya kalsifikasi, area kistik, dan nekrosis lebih cenderung ke arah hepatoblastoma. Sel tipe embrional-epitelial atau tipe mesensimal pada pemeriksaan histopatologi lebih mengarah pada diagnostik hepatoblastoma. Pada anak-anak usia lebih tua, adanya lesi hiperplasi fokal-nodular, adenoma, dan *undifferentiated embryonal sarcoma* lebih mengarah kepada HCC (Khanna dan Verma, 2018).

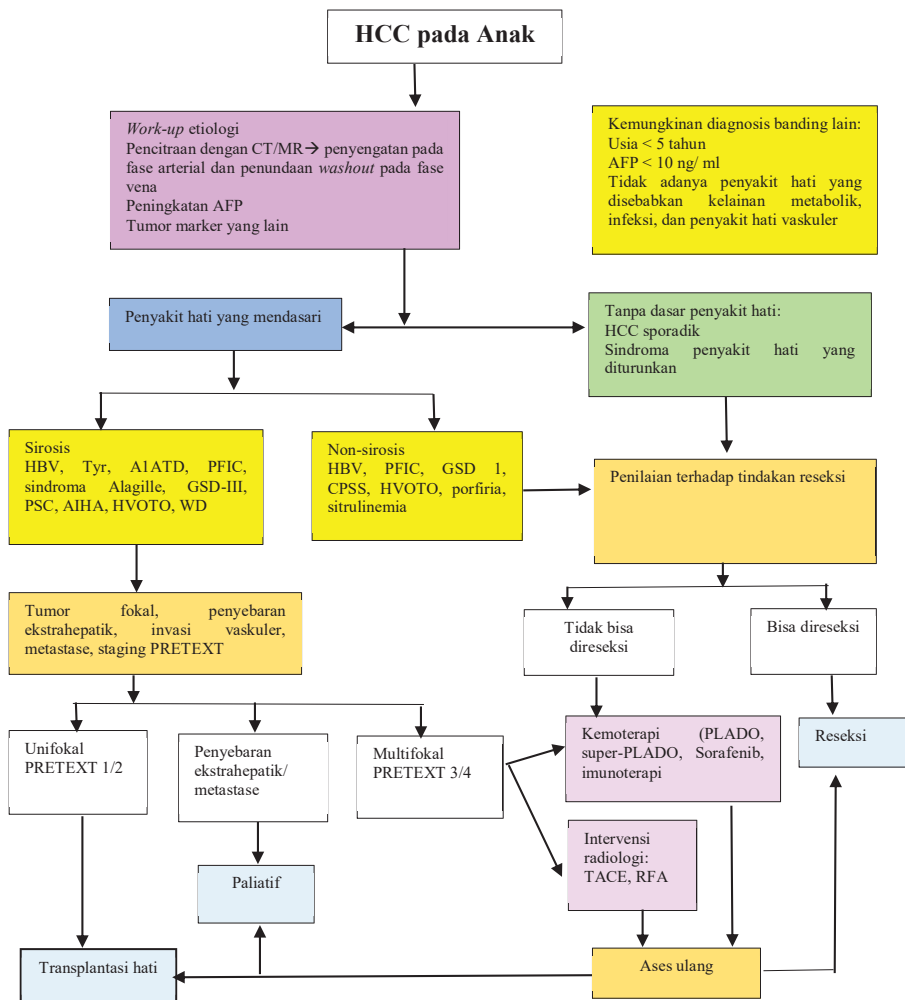
TATA LAKSANA KARSINOMA HEPATOSELULER/HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Staging HCC berdasarkan konsensus beberapa grup, seperti *Group for Epithelial Liver Tumors of the International Society of Pediatric Oncology (SIOPEL)*, *Pediatric Oncology Group (POG)*, *Children's Cancer Group (CCG)*, dan *Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT)* menggunakan sistem *staging* HCC berdasarkan *pre-treatment extent of tumor (PRETEXT)*. Sistem *staging* tersebut telah diperbaharui oleh *Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC)* (Khanna dan Verma, 2018).

Pengobatan kuratif HCC pada anak adalah reseksi total dan transplantasi hati. Pada penderita anak dengan HCC di mana ada keraguan mengenai reseksi yang aman dengan margin negatif, rujukan awal untuk penilaian transplantasi hati diperlukan (Francalanci dkk., 2020). Beberapa modalitas pengobatan lokoregional yang dapat berfungsi sebagai terapi paliatif selain memberikan pilihan terapi sementara menuju pembedahan/transplantasi hati, antara lain *Transarterial chemoembolization* (TACE), *transarterial radioembolization with yttrium-90* (TARE-Y90), dan *stereotactic radio frequency ablation* (SFRA). Pengobatan sistemik diindikasikan untuk penderita yang didiagnosis pada stadium lanjut yang tidak dapat menerima perawatan bedah (termasuk transplantasi hati) atau yang mengalami kekambuhan, dan perawatan sistemik tambahan diindikasikan untuk penderita dengan *de novo* HCC (Weeda dan Murawski, 2021).

Faktor utama yang perlu diperhatikan sebelum menentukan modalitas terapi HCC pada anak di antaranya: (1) status fungsi liver: asites, albumin, bilirubin, *alkaline phosphatase*, trombosis vena porta, skor *Child-Turcotte-Pugh* (CTP); (2) faktor tumor: ukuran dan jumlah nodul, penyebaran/metastase, invasi pembuluh darah, level AFP, *staging* tumor berdasarkan TNM (T: ukuran dan penyebaran tumor, N: kelenjar limfe yang terlibat; M: metastase), (3) hipertensi porta: adanya varises, portal hypertension, *hepatic venous pressure gradient* (HVPG); dan (4) keadaan umum penderita dan gejala yang muncul. Pilihan terapi terbaik untuk HCC yang belum terjadi metastasis adalah operasi pengangkatan lengkap baik dengan reseksi atau transplantasi hati. Prognosis reseksi dengan tingkat kesembuhan yang baik hanya sekitar 27% (kisaran 10–67%) kasus tumor yang dapat dioperasi. Terdapat peningkatan kualitas hidup pada penderita anak dengan HCC selama 5 tahun terakhir dari 4–10% menjadi 56–80% dengan metode tumor reseksi dan transplantasi liver (Khanna dan Verma, 2018).

Semua anak dengan HCC non-metastatik harus dievaluasi apakah dapat dilakukan reseksi atau transplantasi hati untuk mencapai hasil terapi yang optimal. *Neoadjuvant* kemoterapi sistemik dapat digunakan pada anak yang menunggu tindakan transplantasi hati. Teknik radiologi intervensi menggunakan kemoterapi lokoregional transarterial dapat dicoba pada anak yang lebih tua dengan ukuran tumor yang besar yang tidak dapat dioperasi dan untuk mengontrol beban tumor sebagai “jembatan” untuk reseksi atau transplantasi hati (Gambar 5.4) (Khanna dan Verma, 2018).



Keterangan: A1ATD: Alpha-1 antitrypsin deficiency; AFP: Alpha-fetoprotein; AIH: Autoimmune hepatitis; CPSS: Congenital portosystemic shunt; GSD: Glycogen storage disorder; HBV: Hepatitis-B virus; HVOTO: Hepatic venous outflow tract obstruction; LT: Liver transplantation; PFIC: Progressive familial intrahepatic cholestasis; PLADO: Cisplatin + Doxorubicin; PRETEXT: Pretreatment tumor extent evaluation; PSC: Primary sclerosing cholangitis; RFA: Radiofrequency ablation; Super-PLADO: Cisplatin, Carboplatin and Doxorubicin; TACE: Transarterial chemo-embolization; Tyr: Tyrosinemia; WD: Wilson disease (Khanna dan Verma, 2018).

GAMBAR 5.4 Alur tata laksana penderita HCC (Khanna dan Verma, 2018)

1. Kemoterapi

Studi *International Childhood Liver Tumors Strategy Group* (SIOPEL-1) telah menganalisis 37 anak dengan HCC yang menerima kemoterapi praoperasi 1 sampai 6 siklus PLADO (cisplatin dan doxorubicin). Regimen kemoterapi

yang digunakan adalah regimen A (cisplatin, vincristine dan fluorouracil) atau regimen B (PLADO) (Khanna dan Verma, 2018).

2. Sorafenid

Sorafenid merupakan novel *Raf kinase* dan reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular, yang memiliki sifat anti-proliferasi dan anti-angiogenik. Dari penelitian multisenter studi fase III terkontrol, penggunaan Sorafenib pada orang dewasa dengan HCC lanjut telah terbukti meningkatkan waktu kelangsungan hidup keseluruhan (10,7 bulan vs 7,9 bulan). Penelitian studi terkontrol secara acak menemukan bahwa kombinasi dari Sorafenib dan Doxorubicin pada orang dewasa lebih unggul dibandingkan dengan penggunaan doxorubicin saja dalam hal kelangsungan hidup (6,4 bulan vs 2,8 bulan). Grup GPOH Jerman menyebutkan bahwa Sorafenib yang digunakan dalam kombinasi dengan PLADO pada anak-anak dengan HCC menunjukkan regresi tumor pada 4 dari 7 yang tidak dapat dioperasi tumor, dan terjadi penurunan kadar AFP pada 4 anak (Khanna dan Verma, 2018; Schmid dan von Schweinitz, 2017).

Pada penelitian model preklinik, sorafenib menunjukkan aktivitas antitumor tunggal ataupun kombinasi dengan obat kemoterapi lainnya, misalnya, doxorubicin, gemcitabine, dan cisplatin. Efek samping yang sering dilaporkan adalah diare, reaksi kulit pada tangan-kaki, dan kelelahan. Oleh karena itu, sorafenib telah menjadi terapi standar untuk penderita dewasa dengan HCC. Penelitian yang dilakukan untuk menguji keamanan dan kemanjuran sorafenib pada anak-anak, termasuk uji coba fase 2, saat ini sedang dilakukan pada penderita dengan HCC yang kambuh atau refraktori (Walther dan Tiao, 2013).

3. Terapi Target

Berbagai regimen terapi target banyak dikembangkan pada penderita HCC dewasa. Hal ini didasarkan pada mekanisme patogen onkogenesis dan proliferasi sel yang saat ini sedang diuji HCC orang dewasa. Jalur biologis untuk terapi target adalah reseptor *vascular endothelial growth factor* (VEGF), seperti Sorafenib, Bevacizumab, Brivanib, Sunitinib, faktor pertumbuhan epidermal (Erlotinib), target *mamalia rapamycin* (Everolimus), reseptor tirosin kinase untuk faktor pertumbuhan hepatosit, cMET (Tivantinib), atau perpaduan antara VEGF dan cMET (Cabozantinib) dan anti-PD-1 (Nivolumab) (Khanna dan Verma, 2018).

4. Transplantasi Hati

Transplantasi hati merupakan modalitas terapi terbaik pada HCC (Gisder, Tannapfel dan Tischoff, 2022). Pada tumor hati primer pada anak yang terjadi, sebanyak 1–2% kasus membutuhkan transplantasi hati berdasarkan *Organ Procurement Cancers and Transplantation*, data dari Network Mei 2021 (Kakos dkk., 2022). Kriteria yang digunakan untuk menentukan diperlukannya tindakan transplantasi hati mengadopsi kriteria Milan. Pada penderita dewasa, yaitu diameter satu tumor ≤ 5 cm atau hingga 3 tumor masing-masing ≤ 3 cm, tanpa invasi vaskular atau metastasis. Dapat juga menggunakan kriteria UCSF, yaitu satu tumor $\leq 6,5$ cm atau hingga tiga tumor dengan diameter tumor terbesar $\leq 4,5$ cm dan total diameter tumor < 8 cm, tanpa adanya invasi vaskuler atau penyakit metastatik. Selain itu, dapat juga penentuan tindakan transplantasi hati berdasarkan perhitungan kadar AFP (Kakos dkk., 2022).

5. Terapi Radiologi Intervensi

Terapi radiologi intervensi seperti *radiofrequency ablation* (RFA), *transarterial embolization*, *transarterial chemo-embolization* (TACE, dengan doxorubicin), *hepatic arterial infusion chemotherapy* (HAIC, dengan 5-fluorouracil dan cisplatin dengan atau tanpa terapi interferon sistemik) dan *transarterial radio-embolization* (TARE, menggunakan *yttrium-90 microspheres*) sering digunakan pada penderita HCC dewasa untuk menurunkan *staging* (Khanna dan Verma, 2018). Prosedur paliatif TACE adalah prosedur standar pada orang dewasa dengan HCC tumor soliter atau multifokal tanpa adanya metastasis ekstrahepatik. Namun, pada anak-anak, hanya sedikit kasus yang dilaporkan. Penelitian yang dilakukan oleh Malogolowkin dkk., 2000 melaporkan bahwa sejumlah 11 anak usia 18 bulan–14 tahun menderita tumor hati yang resisten terhadap kemoterapi dan tidak dapat dilakukan tindakan operasi. Prosedur TACE menggunakan suspensi cisplatin, doxorubicin, dan *mitomycin* dicampur dengan lipiodol agar dapat ditoleransi dengan baik, dan efektif dalam mencapai pembedahan/resektabilitas pada penderita anak. Dengan demikian, TACE dapat menjadi pilihan bagi penderita tumor hati yang resisten terhadap kemoterapi untuk perawatan paliatif atau bahkan untuk mencapai resektabilitas bedah dan penyembuhan (Schmid dan von Schweinitz, 2017).

PROGNOSIS KARSINOMA HEPATOSELULER/HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Faktor yang memengaruhi prognosis anak dengan HCC ditentukan berdasarkan *pretreatment extent of disease (pretext)*, yaitu *staging* yang dibuat oleh *International Childhood Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL)* yang mendeskripsikan penampakan radiologi tumor terhadap respons terapi (Walther dan Tiao, 2013).

TABEL 5.2 Modalitas terapi yang digunakan pada penderita anak dengan HCC dan *survival rate*

Penelitian (tahun)	Jumlah subjek/pasien	Faktor yang memengaruhi luaran	Intervensi yang dilakukan	Survival rate
Terapi konservasi dan reseksi				
Lack dkk, 1983	32	Pasien dapat direseksi dan dengan modalitas FLHCC	Observasi reseksi	5 tahun 7% MST HCC 4,2 bulan FLHCC 28,5 bulan
Wu dkk, 1987	20	-	-	5 tahun 0; MST 4,7 bulan
Hsu dkk, 1987	51	Serokonversi HbeAg yang terlalu dini dengan kerusakan hati yang besar, predisposisi HCC	Observasi reseksi	1 tahun 10,5%
Chen dkk, 1987	44	Tidak ada perbedaan <i>survival</i> dengan kemoterapi	Observasi reseksi	5 tahun 7%
Ni dkk, 1991	71	Prognosis baik dengan reseksi dan tidak ada ikterik	Observasi reseksi	1 tahun 10% 5 tahun 4%
Lee dkk, 1998	28	-	-	5 tahun 17%
Hsiao dkk, 2009	13	-	-	DFS 30%
Allan dkk, 2014 SEER database	218	Penurunan mortalitas dengan kemampuan dapat direseksi (OR: 0,18), non- Hispanik (OR: 0,52), penyakit lokal (OR: 0,46)	-	5 tahun 24% 10 tahun 23% 20 tahun 8%
Terapi kombinasi (kemoterapi/ TACE/ transplantasi hati)				
Tagge dkk, 1992	21	Hepatektomi total dan transplantasi hati pada kasus yang tidak bisa direseksi	Bedah 15 (6 PH, 7LT, 2 ekstenterasio dan MOT)	1 tahun 29%
Chen dkk, 1998	55	Luaran baik dengan reseksi, namun tidak pada kasus dengan metastase	Reseksi CT Observasi	MST dengan reseksi 23 bulan, CT 3 bulan, tanpa terapi 2 bulan
Moore dkk, 2004	68	-	Reseksi ± CT TACE	>5 tahun 11% MST 4%

Penelitian (tahun)	Jumlah subjek/pasien	Faktor yang memengaruhi luaran	Intervensi yang dilakukan	Survival rate
Pham dkk, 2007	22	-	Pembedahan ± CT	OS 5 tahun 3% MST 23 bulan
Zhang dkk, 2013	45	Semua dengan <i>survival</i> rendah dengan metastase dan tidak bisa direseksi, namun tidak berkorelasi dengan HbsAg positif, Ukuran tumor yang besar, metastase awal, keterlibatan bilateral, invasi vena porta	Reseksi TACE Observasi	1 tahun 34%, 3 tahun 4%, 5 tahun 4% MST 6 bulan (Reseksi 28,6 bulan, TACE 4 bulan, tidak terapi 5 bulan, metastase 4 bulan)
Murawski dkk, 2016 SIOPEL 2 dan 3	85	Reseksi tumor lengkap dan batas tumor bebas memprediksi OS	Pembedahan primer jika bisa dilakukan, super PLADO (CDPP, Doxo, dan Carbo)	Respons dengan CT 40% OS 5 tahun 22% 5 tahun OS dengan reseksi lengkap 63% vs 59% dengan LT 5 tahun OS dengan batas makroskopis 14%
Transplantasi hati/ Liver transplantation (LT)				
Reyes dkk, 2000	19	Risiko rekuren dengan invasi vaskuler dan LN, jarak metastase, ukuran tumor, jenis kelamin laki-laki	LT± sistemik atau intraarterial neoajuvan CT	1 tahun 79% 3 tahun 68%
Austin dkk, 2006 UNOS <i>database</i>	41	Penyebab kematian primer: metastase dan penyakit rekuren Penyakit sebelum transplantasi hati dan LT yang berkaitan dengan survival pasien	All LT	1 tahun 86% 3 tahun 63% 5 tahun 58%
Arikan dkk, 2006	13	-	LT: 7 Observasi: 6	1 tahun 53%, 4 tahun 27% (LT 1 tahun 72%, 4 tahun 72%) Tidak ada rekurensi dengan LT selama 36 tahun
Beaunoyer dkk, 2007	10		LT: semua Pre-LT dengan CT: 5	OS 1 tahun 100%, 5 tahun 83%
Sevmis dkk, 2008	9		LT: semua Pre-LT dengan CT: 3	100% survival pada 19,8±10.6 (7-32) bulan

Penelitian (tahun)	Jumlah subjek/pasien	Faktor yang memengaruhi luaran	Intervensi yang dilakukan	Survival rate
Ismail dkk, 2009	21	Mortalitas tergantung dengan rekurensi dan <i>staging pretext</i> pada kelompok non-LT, namun tidak pada kelompok LT	LT: 11 Non-LT 10	OS dengan LT 72% median 43 bulan dan LT 40% pada median 60 bulan Rekurensi setelah LT terjadi 1/11 dan setelah reseksi 6/8
Romano dkk, 2011	10	-	Semua dilakukan LT Tidak ada reseksi / CT	84% RFS dengan median FU 4 tahun (1-11) tahun
Palaniappan dkk, 2016	12	1 multifokal + 2 dengan invasi mikrovaskuler 2 menjalani TACE sebelum LT	LT	92% OS dengan median 5 (1-27) bulan
Baumann dkk, 2018 Data ELTR	175	<i>Survival rate</i> lebih baik pada anak dengan penyakit hati hereditas (HR=0,29) dengan usia dewasa dengan HCC dengan penyakit hati hereditas (OR= 0,27) <i>Survival rate</i> meningkat seiring peningkatan usia pada grup yang non-hereditas	LT	OS pada 5 tahun: pasien 58% dan <i>graft</i> 56%. Pasien <i>survival</i> pada 5 tahun dan 10 tahun Dengena heriditer: 81% dan 81% Non-hereditas: 53% dan 45%

Keterangan: AFP: *Alpha-fetoprotein*; Carbo: *Carboplatin*; CDDP: *Cisplatin*; CCG: *Children's cancer group*; CT: *Chemotherapy*; DFS: *Disease free survival*; EFS: *Event free survival*; ELTR: *European Liver Transplant Registry*; FLHCC: *Fibrolamellar variant of HCC*; FU: *Follow-up*; 5-FU: *5-Fluorouracil*; HR: *Hazard ratio*; LN: *Lymph-node*; LT: *Liver transplantation*; MC: *Milan criteria*; MOT: *Multi-organ transplantation*; MST: *Median survival time*; OR: *Odds ratio*; OS: *Overall survival*; PH: *Partial hepatectomy*; POG: *Pediatric Oncology group*; pretext: *Pretreatment tumor extent evaluation*; RFS: *Recurrence free survival*; SEER: *Surveillance epidemiology and end-results*; SIOPEL: *Group for Epithelial Liver Tumors of The International Society of Pediatric Oncology*; TACE: *Trans-arterial chemoembolization* (Khanna dan Verma, 2018).

Sumber: (Khanna dan Verma, 2018)

Tabel 5.2 menunjukkan modalitas terapi yang digunakan pada penderita anak dengan HCC dan *survival rate* modalitas terapi tersebut. Kelangsungan hidup pada anak dengan HCC bergantung pada keberhasilan reseksi bedah, walaupun dilaporkan hanya 30% penderita anak yang berhasil direseksi setelah penegakan diagnosis HCC. Terapi adjuvan kemoterapi dilaporkan memiliki tingkat keberhasilan minimal. Tingkat keberhasilan kemoterapi dilaporkan sekitar 20% pada orang dewasa dan 40% pada anak. Hal tersebut menunjukkan adanya perbedaan secara biologis antara HCC anak dan dewasa. Walaupun HCC pada anak memiliki tingkat kemosensivitas yang relatif lebih baik dibandingkan dengan HCC pada dewasa, namun berdasarkan laporan, kelangsungan hidup keseluruhan

pada anak tetap rendah, yaitu 13–28% (D'Souza dkk., 2020). Prognosis buruk mayoritas terjadi pada varian histologis fibrolamellar HCC, yang terjadi pada orang dewasa muda dan individu tanpa sirosis (Walther dan Tiao, 2013).

Sebagai akhir dari buku ini, Penulis ingin meringkas bahwa penyakit hati pada anak memiliki angka kejadian yang rendah, tetapi dapat menimbulkan morbiditas dan mortalitas jika terlambat diketahui. Penyakit hati pada anak yang sering kali tidak bergejala sehingga kejadian terlambat dideteksi merupakan hal yang sering terjadi. Gejala penyakit hati yang terjadi pada anak memiliki spektrum yang luas mulai dari asimtomatis hingga menyebabkan penyakit hati kronis dan fulminan. Penyakit hati yang terjadi pada anak antara lain hepatitis, hepatitis autoimun, abses hati, dan kanker hati. Diagnosis dini penyakit hati yang diikuti dengan tata laksana dan pencegahan yang tepat dapat memperbaiki prognosis penyakit hati pada anak dan mencegah kebutuhan transplantasi hati.

Daftar Pustaka

- Akhter, A dan Said, A. (2015) 'Cutaneous manifestations of viral hepatitis', *Current infectious disease reports*, 17(2). Available at: <https://doi.org/10.1007/S11908-014-0452-7>.
- Aljumah, A.A. dkk. (2018) 'The Saudi Association for the Study of Liver Diseases and Transplantation clinical practice guidelines for management of autoimmune hepatitis', *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 24(Suppl 1), p. S1. Available at: https://doi.org/10.4103/SJG.SJG_159_18.
- Alvarado-Mora, M. v. dkk. (2013) 'An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment', *Antiviral therapy*, 18(3 Pt B), pp. 541–548. Available at: <https://doi.org/10.3851/IMP2598>.
- Alvarez, F. (2019) 'Autoimmune hepatitis in children', *Jornal de Pediatria (English Edition)*, 95(4), pp. 382–384. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JPED.2018.08.001>.
- Aronson, D.C. dkk. (2014) 'The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials', *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 19(4), p. 201. Available at: <https://doi.org/10.4103/0971-9261.142001>.
- Asari, U.S. (2022) 'A retrospective observational study of liver abscess in children at tertiary care hospital of Ahmedabad city', 6(March), pp. 4921–4930.
- Aslan, A.T. dan Balaban, H.Y. (2020) 'Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment', <http://www.wjgnet.com/>, 26(37), pp. 5543–5560. Available at: <https://doi.org/10.3748/WJG.V26.I37.5543>.
- Averhoff, F.M., Khudyakov, Y. dan Nelson, N.P. (2018) 'Hepatitis A Vaccines', *Plotkin's Vaccines*, pp. 319–341.e15. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35761-6.00024-9>.
- Avila, L.F. dkk. (2006) 'Liver transplantation for malignant tumours in children', *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [dkk] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*, 16(6), pp. 411–414. Available at: <https://doi.org/10.1055/S-2006-924730>.
- Baheti, A.D. dkk. (2017) 'Contrast-enhanced CT features of hepatoblastoma: Can we predict histopathology?', *Clinical imaging*, 44, pp. 33–37. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CLINIMAG.2017.03.023>.
- Balayan, M.S. dkk. (1983) 'Evidence for a virus in Non-A, Non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route', *Intervirology*, 20(1), pp. 23–31. Available at: <https://doi.org/10.1159/000149370>.
- Basit, H., Tyagi, I. dan Koirala, J. (2022) 'Hepatitis C', *StatPearls* [Preprint]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430897/> (Accessed: 30 December 2022).

- Baumert, T.F., Thimme, R. dan von Weizsäcker, F. (2007) 'Pathogenesis of hepatitis B virus infection', *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 13(1), p. 82. Available at: <https://doi.org/10.3748/WJG.V13.I1.82>.
- Besa, L.M.C. dan Gregorio, G.E. V. (2022) 'Pediatric Hepatic Abscess: A Ten-year Review of the Features and Outcome at the Philippine General Hospital', *Acta Medica Philippina*, 56(9), pp. 46–52. Available at: <https://doi.org/10.47895/amp.v56i9.3607>.
- Bhopale, G.M. (2016) 'Pathogenesis of Hepatitis B Virus', *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 5(6), pp. 619–626. Available at: <https://doi.org/10.20546/IJCMAS.2016.506.067>.
- Bruce, M.G. dkk. (2016) 'Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose', *The Journal of infectious diseases*, 214(1), pp. 16–22. Available at: <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIV748>.
- Capelli, N. dkk. (2019) "Vectorial Release of Hepatitis E Virus in Polarized Human Hepatocytes," *Journal of Virology*, 93(4). Available at: <https://doi.org/10.1128/JVI.01207-18>.
- Chen, Y.C. dkk. (2012) 'Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion', *Journal of viral hepatitis*, 19(2), pp. 138–146. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2893.2011.01450.X>.
- Chisari, F. v., Isogawa, M. dan Wieland, S.F. (2010) 'Pathogenesis of hepatitis B virus infection', *Pathologie-biologie*, 58(4), pp. 258–266. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.PATBIO.2009.11.001>.
- Cornberg, M. dkk. (2017) 'The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited', *Journal of hepatology*, 66(2), pp. 398–411. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2016.08.009>.
- Cozzani, E. dkk. (2021) 'Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV', *Italian journal of dermatology and venereology*, 156(1), pp. 5–12. Available at: <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.19.06488-5>.
- Cruz, R.J. dkk. (2013) 'Analysis of national and single-center incidence and survival after liver transplantation for hepatoblastoma: new trends and future opportunities', *Surgery*, 153(2), pp. 150–159. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.SURG.2012.11.006>.
- Czaja, A.J. dan Manns, M.P. (2010) 'Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis', *Gastroenterology*, 139(1). Available at: <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2010.04.053>.
- Czauderna, P. dkk. (2016) 'The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model', *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 52, pp. 92–101. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2015.09.023>.
- Czauderna, P. dan Garnier, H. (2018) 'Hepatoblastoma: current understanding, recent advances, and controversies', *F1000Research*, 7. Available at: <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.12239.1>.
- Darbari, A. dkk. (2003) 'Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children', *Hepatology*, 38(3), pp. 560–566. Available at: <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50375>.

- Deneau, M. dkk. (2013) 'Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 58(4), pp. 1392–1400. Available at: <https://doi.org/10.1002/HEP.26454>.
- Dienstag, J.L. dan Delemos, A.S. (2015) 'Viral Hepatitis', *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1, pp. 1439–1468.e7. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00119-3>.
- Domerecka, W. dkk. (2021) 'Etiopathogenesis and Diagnostic Strategies in Autoimmune Hepatitis', *Diagnostics*, 11(8). Available at: <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11081418>.
- Doo, E.C. dan Ghany, M.G. (2010) 'Hepatitis B virology for clinicians', *Clinics in liver disease*, 14(3), pp. 397–408. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2010.05.001>.
- D'Souza, A.M. dkk. (2020) 'Clinical heterogeneity of pediatric hepatocellular carcinoma', *Pediatric Blood and Cancer*, 67(6), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1002/pbc.28307>.
- El-Guindi, Mohamed A. (2016) 'Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review', *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 19(2), p. 83. Available at: <https://doi.org/10.5223/PGHN.2016.19.2.83>.
- Esser-Nobis, K. dkk. (2015) 'Novel perspectives for hepatitis A virus therapy revealed by comparative analysis of hepatitis C virus and hepatitis A virus RNA replication', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 62(2), pp. 397–408. Available at: <https://doi.org/10.1002/HEP.27847>.
- Fan, J.H. dkk. (2021) 'Pathogenesis of autoimmune hepatitis', *World Journal of Hepatology*, 13(8), p. 879. Available at: <https://doi.org/10.4254/WJH.V13.I8.879>.
- Farci, P. dan Niro, G. (2012) 'Clinical features of hepatitis D', *Seminars in liver disease*, 32(3), pp. 228–236. Available at: <https://doi.org/10.1055/S-0032-1323628>.
- Feng, J. dkk. (2019) 'Assessment of Survival of Pediatric Patients With Hepatoblastoma Who Received Chemotherapy Following Liver Transplant or Liver Resection', *JAMA network open*, 2(10), p. e1912676. Available at: <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.12676>.
- Feng, Z. dkk. (2013) 'A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes', *Nature*, 496(7445), pp. 367–371. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature12029>.
- Fischler, B. dkk. (2016) 'Hepatitis e in children: A position paper by the ESPGHAN hepatology committee', *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(2), pp. 288–294. Available at: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001231>.
- Francalanci, P. dkk. (2020) 'Focal adhesion kinase (Fak) over-expression and prognostic implication in pediatric hepatocellular carcinoma', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21165795>.
- Gisder, D.M., Tannapfel, A. dan Tischoff, I. (2022) 'Histopathology of hepatocellular carcinoma - when and what', *Hepatoma Research*. Available at: <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2021.106>.
- Gregorio, G. v dkk. (1997) 'Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience', *Hepatology*, 25(3), pp. 541–547. Available at: <https://doi.org/10.1002/hep.510250308>.

- Grossar, L. dkk. (2022) 'Liver abscesses in the Western pediatric population', *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 85(3), pp. 439–445. Available at: <https://doi.org/10.51821/85.3.10211>.
- Guerra, J.A. de A.A. dkk. (2017) 'Hepatitis E: A literature review', *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 5(4), pp. 376–383. Available at: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00012>.
- Hegab, D.S. dan Sweilam, M.A.E.R. (2015) 'Cryoglobulinaemia in Egyptian Patients with Extrahepatic Cutaneous Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection.', *Dermatology research and practice*, 2015, p. 182609. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/182609>.
- Hennes, E.M. dkk. (2008) 'Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 48(1), pp. 169–176. Available at: <https://doi.org/10.1002/HEP.22322>.
- Hirai-Yuki, A. dkk. (2016) 'Biliary Secretion of Quasi-Enveloped Human Hepatitis A Virus', *mBio*, 7(6). Available at: <https://doi.org/10.1128/MBIO.01998-16>.
- Horner, S.M. dan Gale, M. (2013) 'Regulation of hepatic innate immunity by hepatitis C virus', *Nature medicine*, 19(7), pp. 879–888. Available at: <https://doi.org/10.1038/NM.3253>.
- Hsu, Y.L. dkk. (2015) 'Pyogenic liver abscess among children in a medical center in Central Taiwan', *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 48(3), pp. 302–305. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.08.009>.
- Ismail, H. dkk. (2012) 'Changing treatment and outcome of children with hepatoblastoma: analysis of a single center experience over the last 20 years', *Journal of pediatric surgery*, 47(7), pp. 1331–1339. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JPEDIURG.2011.11.073>.
- Jiang, M. dkk. (2021) 'Anti-HBs levels in children under the age of two years born to HBV carrier mothers after immunoprophylaxis: a multicenter cross-sectional study', *BMC Pediatrics*, 21(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1186/S12887-021-02967-8/TABLES/2>.
- Jiménez-Rivera, C. dkk. (2015) 'Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis', *Pediatrics*, 136(5), pp. e1237–e1248. Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0578>.
- Kakos, C.D. dkk. (2022) 'Liver Transplantation for Pediatric Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review', *Cancers*, 14(5), pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers14051294>.
- Kamar, N. dkk. (2014) 'Hepatitis E virus infection', *Clinical Microbiology Reviews*, 27(1), pp. 116–138. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-13>.
- Kamar, N. dkk. (2017) 'Hepatitis E virus infection', *Nature Reviews Disease Primers*, 3. Available at: <https://doi.org/10.1038/NRDP.2017.86>.
- Kennedy, P.T.F. dkk. (2012) 'Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B', *Gastroenterology*, 143(3), pp. 637–645. Available at: <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2012.06.009>.
- Khanna, R. dan Verma, S.K. (2018) 'Pediatric hepatocellular carcinoma', *World Journal of Gastroenterology*, 24(35), pp. 3980–3999. Available at: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.3980>.

- Kolawole, O.M. dkk. (2012) 'Seroprevalence of hepatitis B surface antigenemia and its effects on hematological parameters in pregnant women in Osogbo, Nigeria', *Virology Journal*, 9(1), pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-317/TABLES/6>.
- Lampertico, P. dkk. (2017) 'EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection', *Journal of hepatology*, 67(2), pp. 370–398. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2017.03.021>.
- Lee, L.Y. dkk. (2019) 'Comparing monovalent and combination hepatitis B vaccine outcomes in children delivered by mothers with chronic hepatitis B', *Journal of paediatrics and child health*, 55(3), pp. 327–332. Available at: <https://doi.org/10.1111/JPC.14194>.
- Lemon, S.M. dkk. (2018) 'Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention', *Journal of Hepatology*, 68(1), pp. 167–184. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2017.08.034>.
- Lemon, S.M. (2022) 'Hepatitis A: Current view of an ancient disease', *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V., pp. 243–244. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.028>.
- Lhomme, S. dkk. (2016) 'Hepatitis E Pathogenesis', *Viruses*, 8(8). Available at: <https://doi.org/10.3390/V8080212>.
- Lhomme, S. dkk. (2020) 'Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections', *Journal of Clinical Medicine 2020, Vol. 9, Page 331*, 9(2), p. 331. Available at: <https://doi.org/10.3390/JCM9020331>.
- Liang, T.J. (2009) 'Hepatitis B: The Virus and Disease', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 49(5 Suppl), p. S13. Available at: <https://doi.org/10.1002/HEP.22881>.
- Liang, T.J. (2013) 'Current progress in development of hepatitis C virus vaccines', *Nature medicine*, 19(7), pp. 869–878. Available at: <https://doi.org/10.1038/NM.3183>.
- Liberal, R., Vergani, D. dan Mieli-Vergani, G. (2015) 'Update on Autoimmune Hepatitis', *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 3(1), p. 42. Available at: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00032>.
- Linzay, C.D., Sharma, B. dan Pandit, S. (2022) 'Autoimmune Hepatitis', *StatPearls* [Preprint]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459186/> (Accessed: 8 January 2023).
- Litten JB dan Tomlinson, G. (2008) 'Liver tumors in children', *The oncologist*, 13(7), pp. 49–51. Available at: <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2008-0011>.
- Liu, P.M.F. dkk. (2013) 'Autoimmune hepatitis in childhood: The role of genetic and immune factors', *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 19(28), p. 4455. Available at: <https://doi.org/10.3748/WJG.V19.I28.4455>.
- Livingston, S.E. dkk. (2007) 'Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F', *Gastroenterology*, 133(5), pp. 1452–1457. Available at: <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2007.08.010>.
- Lohse, A.W. dkk. (2015) 'EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis', *Journal of Hepatology*, 63(4), pp. 971–1004. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>.
- Lok, A.S.F. (2000) 'Hepatitis B infection: Pathogenesis and management', *Journal of Hepatology*, 32(SUPPL.1), pp. 89–97. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(00\)80418-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80418-3).

- Loo, Y.M. and Gale, M. (2011) "Immune signaling by RIG-I-like receptors," *Immunity*, 34(5), pp. 680–692. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2011.05.003>.
- Marion, O. *et al.* (2020) "Hepatitis E virus replication in human intestinal cells," *Gut*, 69(5), pp. 901–910. Available at: <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2019-319004>.
- Mason, W.S. *dkk.* (2016) 'HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant', *Gastroenterology*, 151(5), pp. 986–998. e4. Available at: <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2016.07.012>.
- McAllister, C.S. dan Samuel, C.E. (2009) "The RNA-activated Protein Kinase Enhances the Induction of Interferon- β and Apoptosis Mediated by Cytoplasmic RNA Sensors," *The Journal of Biological Chemistry*, 284(3), p. 1644. Available at: <https://doi.org/10.1074/JBC.M807888200>.
- Messina, J.P. *dkk.* (2015) 'Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 61(1), pp. 77–87. Available at: <https://doi.org/10.1002/HEP.27259>.
- Mieli-Vergani, G. *dkk.* (2018) 'Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement', *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(2), pp. 345–360. Available at: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001801>.
- Mieli-Vergani, G. dan Vergani, D. (2013) 'Paediatric autoimmune liver disease', *Archives of Disease in Childhood*, 98(12), pp. 1012–1017. Available at: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303848>.
- Molla, S., Munshea, A. dan Nibret, E. (2015) 'Seroprevalence of hepatitis B surface antigen and anti HCV antibody and its associated risk factors among pregnant women attending maternity ward of Felege Hiwot Referral Hospital, northwest Ethiopia: a cross-sectional study', *Virology journal*, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/S12985-015-0437-7>.
- Moosburner, S. *dkk.* (2021) 'Liver Transplantation Is Highly Effective in Children with Irresectable Hepatoblastoma', *Medicina*, 57(8). Available at: <https://doi.org/10.3390/MEDICINA57080819>.
- Nares-Cisneros, J. dan Jaramillo-Rodríguez, Y. (2014) 'Autoimmune hepatitis in children: Progression of 20 cases in northern Mexico', *Revista de Gastroenterología de México*, 79(4), pp. 238–243. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.RGMXEN.2014.11.002>.
- Negro, F. (2014) 'Hepatitis D virus coinfection and superinfection', *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(11). Available at: <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A021550>.
- Pan, C.Q. dan Zhang, J.X. (2005) 'Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection', *International journal of medical sciences*, 2(1), pp. 36–40. Available at: <https://doi.org/10.7150/IJMS.2.36>.
- Patel, D.A. *dkk.* (2012) 'An Investigation of an Outbreak of Viral Hepatitis B in Modasa Town, Gujarat, India', *Journal of Global Infectious Diseases*, 4(1), p. 55. Available at: <https://doi.org/10.4103/0974-777X.93762>.
- Pathak, S. dan Kamat, D. (2018) 'Autoimmune hepatitis in children', *Pediatric Annals*, 47(2), pp. e81–e86. Available at: <https://doi.org/10.3928/19382359-20180126-01>.

- Pawlowska, M. dkk. (2015) 'What's new in hepatitis C virus infections in children?', *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(38), p. 10783. Available at: <https://doi.org/10.3748/WJG.V21.I38.10783>.
- Perilongo, G., Malogolowkin, M. dan Feusner, J. (2012) 'Hepatoblastoma clinical research: lessons learned and future challenges', *Pediatric blood & cancer*, 59(5), pp. 818–821. Available at: <https://doi.org/10.1002/PBC.24217>.
- Prianti M. Y., Bisanto, J. dan Firman, K. (2016) 'Abses Hati pada Anak', *Sari Pediatri*, 7(1), p. 50. Available at: <https://doi.org/10.14238/sp7.1.2005.50-6>.
- Rajoriya, N. dkk. (2017) 'How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach?', *Journal of hepatology*, 67(6), pp. 1281–1297. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2017.07.011>.
- Ranganathan, S., Lopez-Terrada, D. dan Alaggio, R. (2020) 'Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update', *Pediatric and Developmental Pathology*, 23(2), pp. 79–95. Available at: <https://doi.org/10.1177/1093526619875228>.
- Rehermann, B. (2013) "Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells," *Nature medicine*, 19(7), pp. 859–868. Available at: <https://doi.org/10.1038/NM.3251>.
- Schillie, S. dkk. (2018) 'Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices', *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 67(1), pp. 1–31. Available at: <https://doi.org/10.15585/MMWR.RR6701A1>.
- Schmid, I. dan von Schweinitz, D. (2017) 'Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions', *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, Volume 4, pp. 15–21. Available at: <https://doi.org/10.2147/jhc.s94008>.
- Schooler, G.R. dkk. (2020) 'Pediatric hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, and other hepatic neoplasms: Consensus imaging recommendations from American College of Radiology pediatric Liver Reporting and Data System (LI-RADS) working group', *Radiology*, 296(3), pp. 493–497. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200751>.
- Shedain, P.R. dkk. (2017) 'Prevalence and risk factors of hepatitis B infection among mothers and children with hepatitis B infected mother in upper Dolpa, Nepal', *BMC Infectious Diseases*, 17(1), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1186/S12879-017-2763-4/FIGURES/2>.
- Shin, E.C. dan Jeong, S.H. (2018) 'Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(9). Available at: <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A031708>.
- Sokal, E.M. dkk. (2013) 'Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition', *Journal of hepatology*, 59(4), pp. 814–829. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2013.05.016>.
- Squires, J.E. dan Balistreri, W.F. (2017) 'Hepatitis C virus infection in children and adolescents', *Hepatology Communications*, 1(2), pp. 87–98. Available at: <https://doi.org/10.1002/hep4.1028>.

- Tai, D.I. dkk. (2009) 'Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 49(6), pp. 1859–1867. Available at: <https://doi.org/10.1002/HEP.22878>.
- Takeuchi, O. dan Akira, S. (2009) 'Innate immunity to virus infection', *Immunological reviews*, 227(1), pp. 75–86. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1600-065X.2008.00737.X>.
- Tang, J. dkk. (2012) 'Association of polymorphisms in non-classic MHC genes with susceptibility to autoimmune hepatitis', *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*, 11(2), pp. 125–131. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(12\)60136-2](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(12)60136-2).
- Te, H.S. dan Jensen, D.M. (2010) 'Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview', *Clinics in liver disease*, 14(1), pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2009.11.009>.
- Thavamani, A. dkk. (2020) 'Incidence Trends, Comorbidities, and Outcomes of Pyogenic Liver Abscess Among Children: A Nationwide Population-based Analysis', *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 71(1), pp. 106–111. Available at: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002700>.
- Thio, C.L. dan Hawkins, C. (2015) 'Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus', *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2, pp. 1815–1839.e7. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00148-X>.
- Towbin, A.J. dkk. (2017) 'PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT)'. *Pediatric Radiology*, 48(4), pp. 536–554. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4078-z>.
- Tosone, G. dkk. (2014) 'Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers.', *World journal of hepatology*, 6(8), pp. 538–48. Available at: <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i8.538>.
- Tsukuda, S. dan Watashi, K. (2020) 'Hepatitis B virus biology and life cycle', *Antiviral research*, 182. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2020.104925>.
- Waghmare, M. dkk. (2017) 'Management of Liver Abscess in Children: Our Experience', *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 7(1), pp. 23–26. Available at: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1206>.
- Walther, A. dan Tiao, G. (2013) 'Approach to pediatric hepatocellular carcinoma', *Clinical Liver Disease*, 2(5), pp. 219–222. Available at: <https://doi.org/10.1002/cld.260>.
- Wang, M. dan Zhang, H. (2018) 'The pathogenesis of autoimmune hepatitis', *Frontiers in Laboratory Medicine*, 2(1), pp. 36–39. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.FLM.2018.03.002>.
- Weeda, V.B. dan Murawski, M. (2021) 'The future of pediatric hepatocellular carcinoma: A combination of surgical, locoregional, and targeted therapy', *Hepatoma Research*, 7. Available at: <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2021.10>.

- WHO (2017) *Global Hepatitis Report, 2017, World Health Organization*. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=5CD08B8C75C4351C73AA93A9DD606C34?sequence=1> (Accessed: 8 December 2022).
- WHO (2022) *Hepatitis A, World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> (Accessed: 17 December 2022).
- Xing, H. dkk. (2022) 'Incidence trends and predictive model of hepatic malignant tumors in children: a population-based study.', *American journal of translational research*, 14(10), pp. 7268–7289.
- Xue, M.M., Glenn, J.S. dan Leung, D.H. (2015) 'Hepatitis D in Children', *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 61(3), pp. 271–281. Available at: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000859>.
- Yang, R. dkk. (2016) 'The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen', *Journal of virological methods*, 228, pp. 39–47. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JVIROMET.2015.11.016>.
- Yeung, C.Y. dkk. (2014) 'Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives', *World journal of hepatology*, 6(9), pp. 643–651. Available at: <https://doi.org/10.4254/WJH.V6.I9.643>.
- Yeung, L.T.F. dan Roberts, E.A. (2001) 'Hepatitis B in childhood: An update for the paediatrician', *Paediatrics & child health*, 6(9), pp. 655–659. Available at: <https://doi.org/10.1093/PCH/6.9.655>.
- Zhang, L. (2020) 'Hepatitis A vaccination', *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16(7), p. 1565. Available at: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1769389>.

Daftar Penulis



Dr. dr. Bagus Setyoboedi, SpA(K).

Staf Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo-FK UNAIR, Surabaya. Buku ini merupakan buku ke- 6 yang ditulis setelah *Atresia Bilier: Ilmu Dasar hingga Studi Translasional* (Airlangga University Press, 2020), *Ayo Deteksi Dini Atresia Bilier* (Penerbit Andi, 2020), *Bayi Kuning, Awas Atresia Bilier* (Airlangga University Press, 2022), *Hepatitis B pada Anak* (Airlangga University Press, 2022), dan *Tinjauan Imunologi Atresia Bilier pada Anak* (Airlangga University Press, 2023).



dr. Sjamsul Arief, SpA(K), MARS.

Staf Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo- FK UNAIR, Surabaya. Penulis merupakan pakar di bidang gastrohepatologi anak.



dr. Rendi Aji Prihaningtyas, M.Ked.Klin, Sp.A.

Staf Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo-FK UNAIR, Surabaya. Buku ini merupakan buku ke-3 yang ditulis dalam setelah *Ayo Deteksi Dini Atresia Bilier* (Penerbit Andi, 2020) dan *Bayi Kuning, Awas Atresia Bilier* (Airlangga University Press, 2022), dan *Hepatitis B pada Anak* (Airlangga University Press, 2022)



dr. Anindya Kusuma Winahyu.

Dokter lulusan FK Hang Tuah Surabaya. Penulis aktif dalam penelitian tentang penyakit hati anak di Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo - FK UNAIR, Surabaya.



dr. Fauziah Pratiwi, M.Ked.Klin, SpA.

Menamatkan Pendidikan S1 FK Brawijaya dan dokter spesialis anak di FK UNAIR, Surabaya. Hobi menulis dan traveling.