

Seroprevalensi Hepatitis C pada Populasi Perkotaan dan Perdesaan di Indonesia Tahun 2013: Kajian Determinan Sosiodemografi, Lingkungan, Pejamu, dan Komorbiditas (Analisis Lanjut Riskesdas 2013)

Hepatitis C Seroprevalence in Urban and Rural Indonesian Population 2013: Study on Sociodemographic, Environmental, Host, and Comorbidity Determinants (In-depth Analysis of Riskesdas 2013)

Frans Dany* dan Sarwo Handayani

Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Jalan Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat 10560

*Korespondensi Penulis: fransdany1@gmail.com

Submitted: 27-02-2017, Revised: 20-11-2017, Accepted: 21-11-2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.22435/mpk.v27i4.6267.197-208>

Abstrak

Hepatitis C merupakan penyakit infeksius akibat virus RNA yang sering tidak bergejala dan dapat menimbulkan komplikasi serius seperti kanker hati. Hal tersebut masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat utama di sejumlah negara berkembang. Area urban dan rural memiliki perbedaan karakteristik sosiodemografi, tetapi seroprevalensi hepatitis C berdasarkan antibodi terhadap virus hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) di Indonesia berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan proporsi yang sama, yaitu 1,0% sehingga memunculkan dugaan adanya perbedaan faktor risiko infeksi HCV antara kedua kategori tempat tinggal. Analisis ini bertujuan mengidentifikasi determinan tersebut yang meliputi faktor sosiodemografi, kondisi lingkungan sekitar berikut perilaku higienis dan akses ke fasilitas pelayanan kesehatan, kondisi pejamu serta komorbiditas di luar faktor risiko utama. Analisis menggunakan data sekunder Riskesdas 2013 melalui teknik *complex samples* regresi logistik dan uji alternatif. Hasil analisis menunjukkan perbedaan determinan seroprevalensi HCV pada responden perkotaan dan perdesaan, antara lain: jenis kelamin, status pengangguran kepala keluarga, prediabetes, abnormalitas kadar HDL dan trigliserida, gangguan ginjal, dan malaria. Karena itu, strategi penatalaksanaan hepatitis C di Indonesia memerlukan pendekatan yang berbeda untuk populasi perkotaan dibandingkan dengan perdesaan.

Kata kunci: hepatitis C, determinan, faktor risiko, perkotaan, perdesaan, Riskesdas 2013

Abstract

Hepatitis C is an infectious disease caused by RNA virus that is often asymptomatic and can lead into serious complications such as liver cancer. It remains one of major public health issues in several developing countries. Urban and rural areas have different sociodemographic characteristics but seroprevalence of hepatitis C based on antibody against hepatitis C virus (HCV) shows the same proportion of 1.0% in both areas, suggesting that there is discrepancy of risk factors for HCV infection between the two. This analysis aims to identify such determinants that include sociodemographic factors, neighbourhood, environmental conditions including hygienic behaviour and access to healthcare facilities, host conditions and comorbidities outside major risk factors. The analysis used secondary data of Riskesdas 2013 through complex logistic regression technique and alternative tests. The results showed that the determinants of HCV seroprevalence in urban and rural respondents were: gender, unemployment status, prediabetes, abnormalities of HDL and triglyceride levels, renal impairment and malaria. Hence, hepatitis C management strategies in Indonesia may require different approach to urban populations compared to rural areas.

Keywords: hepatitis C, determinant, risk factor, urban, rural, Riskesdas 2013

Pendahuluan

Penyakit hepatitis C masih sering dijumpai di negara berkembang, salah satunya Indonesia. Penyakit ini disebabkan oleh virus hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) yang tergolong dalam virus *Ribonucleid Acid* (RNA). Masuknya virus ini akan menimbulkan antibodi terhadap HCV yang dapat diukur melalui pemeriksaan serologi yang menandakan riwayat infeksi.^{1,2} Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang diselenggarakan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan menunjukkan prevalensi HCV pada populasi perkotaan Indonesia tahun 2007 sebesar 2% (kategori endemisitas sedang (*moderate*) menurut The Global Burden of Disease/GBD) dan menurun menjadi 1% (kategori endemisitas rendah/*low*) pada tahun 2013.^{3,4} Berdasarkan hasil studi estimasi GBD, *Injuries and Risk Factors* 2010, jumlah pengidap hepatitis C di dunia mencapai lebih dari 185 juta orang dengan peningkatan prevalensi dari 2,3% menjadi 2,8% pada periode 1990-2005.⁵

Selain belum tersedianya vaksin yang efektif, faktor risiko utama hepatitis C seperti penggunaan jarum suntik yang tidak steril, hemodialisis, hubungan seks berisiko tinggi, adanya komorbiditas (infeksi *human immunodeficiency virus*/HIV), transfusi dan prosedur medis lain berkontribusi besar pada timbulnya penyakit ini.⁶⁻⁸ Hepatitis C sering tidak menimbulkan gejala, sering berkembang menjadi kronis atau bahkan menimbulkan kematian akibat kegagalan fungsi hati atau kanker.^{1,2} Studi rumah sakit (RS) di Jakarta menunjukkan bahwa pengidap hepatitis C banyak dijumpai pada pengguna jarum suntik dan tato.⁶ Dampak kerugian ekonomis yang ditimbulkan terkait penatalaksanaan penyakit ini juga tidak sedikit. Studi di Amerika Serikat menyatakan bahwa estimasi total biaya yang perlu dikeluarkan setiap orang yang terjangkit HCV seumur hidup mencapai \$64.490.⁹ Berdasarkan kajian efektivitas biaya di Thailand, total biaya yang dikeluarkan pasien hepatitis C per tahunnya bervariasi dari \$4.900 hingga di atas \$17.000 untuk kelima status keparahan penyakit, yaitu hepatitis C kronis non-sirosis, sirosis terkompensasi, sirosis yang tidak terkompensasi, karsinoma hepatoselular, dan transplantasi hati.¹⁰

Sebagian besar studi jarang menganalisis determinan-determinan lain seperti sosiodemografi, lingkungan, dan faktor pejamu di luar faktor-faktor risiko medis utama. Padahal, kompleksitas

penyakit laten ini dipengaruhi banyak faktor atau determinan lain seperti sosioekonomi, lingkungan, perilaku berisiko dan status metabolisme pada individu terkait.¹¹⁻¹³ Keberadaan penyakit lain baik menular (hepatitis B, HIV, malaria dan lainnya) dan penyakit tidak menular (penyakit ginjal, gangguan metabolisme seperti dislipidemia dan diabetes mellitus), serta malnutrisi termasuk anemia juga dijumpai bersama, dihubungkan dengan, atau bahkan menjadi faktor risiko pada hepatitis C.¹⁴⁻¹⁸ Seroprevalensi HCV perkotaan dan perdesaan tidak menunjukkan perbedaan menurut hasil Riskesdas di Indonesia tahun 2013. Kemungkinan hal tersebut karena adanya perbedaan determinan atau faktor risiko antara kedua wilayah. Oleh karena itu, analisis lanjut ini diperlukan untuk mengetahui perbedaan gambaran determinan sosiodemografi, lingkungan, faktor pejamu dan komorbiditas dengan seroprevalensi HCV khususnya antara populasi perkotaan dan perdesaan di Indonesia tahun 2013.

Metode

Analisis data dilakukan dengan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari data Riskesdas 2013 dengan jumlah sampel sebanyak 40.153 responden berusia ≥ 1 tahun yang memenuhi inklusi pemeriksaan hepatitis C dan masih mewakili tingkat nasional. Analisis juga memperhitungkan nilai pembobotan (*fractional weight*, *fw*) yang sesuai dengan variabel yang diteliti. Program analisis statistik yang digunakan adalah SPSS versi 23.0.

Data dianalisis melalui teknik *complex sample analysis* untuk metode regresi logistik dan analisis bivariat terpisah melalui uji *Chi-Square* dengan alternatif uji *Fisher's exact* untuk variabel yang tidak memenuhi syarat hubungan *asymptotic*. Analisis regresi logistik dengan teknik *complex sample* mengikutsertakan nilai 95% interval kepercayaan (*95% Confidence Interval*) dan *Odds Ratio* (OR). Variabel yang memiliki nilai nol (0) pada salah satu *cell* atau jumlah kasus yang sedikit (*rare event*) di tabel hubungan antar determinan dianalisis melalui uji alternatif dengan pemodelan regresi logistik Firth.¹⁹ Uji regresi logistik Firth menampilkan nilai *Chi-square* yang berbeda dengan uji bivariat *Chi-square* biasa karena nilai tersebut disesuaikan dengan determinan lain yang dimasukkan dalam pemodelan berikut *P value*-nya. Tingkat kemaknaan ditentukan pada nilai $P < 0,05$.

Adapun untuk definisi operasional yang digunakan antara lain:

1. Titer anti-HCV dianggap positif (reaktif): konsentrasi anti-HCV melalui pemeriksaan *chemiluminescence immunoassay* (CLIA) >1,0 IU/ml.
2. Titer HBsAg dianggap negatif (non-reaktif): konsentrasi anti-HCV melalui pemeriksaan *chemiluminescence immunoassay* (CLIA) >0,05 IU/ml.
3. Hasil RDT Malaria positif: menunjukkan riwayat infeksi parasit penyebab malaria baik oleh *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* atau campuran keduanya dengan menggunakan kit RDT.
4. Individu dianggap anemia: mengacu pada kriteria anemia menurut WHO dan Pedoman Kemenkes 1999 sebagai berikut:^{20,21}
 - Anemia balita umur 12-59 bulan, bila kadar Hb <11,0 g/dl
 - Anemia anak sekolah umur 5-12 tahun, bila kadar Hb <12,0 g/dl
 - Anemia remaja umur 13-14 tahun, bila kadar Hb <12,0 g/dl
 - Anemia remaja laki-laki umur 15-18 tahun, bila kadar Hb <13,0 g/dl
 - Anemia remaja perempuan umur 15-18 tahun, bila kadar Hb <12,0 g/dl
 - Anemia laki-laki umur ≥ 15 tahun, bila kadar Hb <13,0 g/dl
 - Anemia wanita tidak hamil umur ≥ 15 tahun (termasuk WUS umur 15-49 tahun), bila kadar Hb <12,0 g/dl
 - Anemia ibu hamil, bila kadar Hb < 11,0 g/dl
5. Individu dianggap mengidap diabetes mellitus (DM): kriteria DM ditegakkan sesuai kriteria American Diabetes Association (ADA) 2015 dan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2015 sebagai berikut:^{22,23}
 - Nilai Glukosa Darah Sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dl disertai gejala khas DM (banyak makan, sering kencing, sering haus, dan berat badan turun).
 - Nilai Glukosa Darah Puasa (GDP) ≥ 126 mg/dl
 - Nilai Glukosa Darah 2 jam pasca-pembebanan (GDPP) ≥ 200 mg/dl
6. Individu dianggap memiliki abnormalitas profil lipid dan kadar kreatinin serum: mengacu pada kriteria penatalaksanaan dislipidemia untuk kadar kolesterol total, *high-density lipoprotein* (HDL), *low-density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida menurut panduan American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2017 dan kadar kreatinin serum menurut International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) 2008 dengan metode pemeriksaan Jaffé-Picrate.^{24,25}
7. Individu dianggap mengalami status gizi yang tidak baik: status gizi meliputi kriteria indeks massa tubuh (IMT) menurut WHO untuk populasi Asia Pasifik, lingkar perut dan lingkar lengan atas dengan kategori sebagai berikut:^{3,26}
 - Nilai indeks massa tubuh (IMT) <18,5 kg/m² masuk dalam kategori status gizi kurang
 - Nilai indeks massa tubuh (IMT) $\geq 18,5$ kg/m² masuk dalam kategori normal hingga berlebih
 - Lingkar perut >90 cm pada laki-laki atau >80cm pada perempuan masuk dalam kategori normal hingga berlebih
 - Lingkar lengan atas <23,5 cm dianggap status gizi kurang pada wanita usia subur (WUS) usia 15-54 tahun dan/atau bumil.

Hasil

Gambaran karakteristik responden perkotaan dan perdesaan ditunjukkan pada Tabel 1 berdasarkan kategori determinan. Tabel 1 menunjukkan perbedaan determinan sosiodemografi antara responden perkotaan dan perdesaan. Determinan yang cukup bermakna secara statistik pada model regresi logistik sosiodemografi perkotaan antara lain jenis kelamin laki-laki, kepala keluarga yang tidak bekerja, dan golongan ekonomi pertengahan memiliki faktor protektif terhadap kejadian hepatitis C. Di pihak lain, determinan kelompok perdesaan menunjukkan status kawin belum menikah sebagai determinan protektif terhadap kejadian hepatitis C dan tidak ada determinan lain yang terindikasi menjadi faktor risiko penyakit infeksius tersebut.

Secara umum, kecenderungan kejadian hepatitis C berdasarkan pemeriksaan antibodi terhadap HCV tampak bervariasi pada kelompok umur dan paling tinggi pada kelompok usia lanjut (>55 tahun) baik pada responden perkotaan maupun perdesaan. Sementara determinan tingkat pendidikan memperlihatkan bahwa seroprevalensi HCV cenderung meningkat dengan bertambahnya tingkat pendidikan pada responden perkotaan dan hal sebaliknya pada kelompok perdesaan.

Asosiasi tingkat pendidikan juga sejalan dengan determinan tingkat pendapatan (kuintil), yaitu angka kejadian HCV semakin bertambah

seiring meningkatnya kuintil responden di perkotaan dan hubungan ini terbalik pada kelompok perdesaan.

Tabel 2 memperlihatkan hubungan determinan pejamu dan kecenderungan faktor risiko dijumpai sebagian besar pada kelompok perdesaan meski tidak bermakna secara statistik. Karena terdapat nilai nol (0) pada variabel status hamil, variabel ini tidak diikutsertakan pada analisis regresi logistik biasa dan sebagai alternatif dilakukan uji *Fisher's exact*. Pada pemodelan regresi logistik didapatkan determinan gangguan ginjal dan kreatinin serum sebagai faktor risiko HCV pada kelompok perkotaan. Hasil uji alternatif regresi logistik dengan metode Firth menemukan bahwa variabel prediabetes, HDL rendah dan kadar trigliserida berlebih lebih cenderung berhubungan dengan kejadian HCV pada responden perdesaan. Selain itu, kecenderungan yang cukup besar dijumpai pada status hamil responden perdesaan.

Tabel 3 menunjukkan hubungan determinan lingkungan, perilaku higienis dan akses ke fasilitas pelayanan kesehatan. Secara umum, tidak ada determinan yang berisiko menimbulkan HCV baik pada kelompok perdesaan dan perkotaan. Di pihak lain, asosiasi keberadaan penyakit lain berupa penyakit infeksius (ISPA, diare, pneumonia, dan malaria) dan kanker dengan kejadian HCV antara responden perkotaan dan perdesaan diperlihatkan pada Tabel 4. Data di tabel tersebut memperlihatkan bahwa determinan malaria berisiko menimbulkan HCV pada responden perdesaan. Komorbiditas kanker tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan kejadian hepatitis C di kedua kategori tempat tinggal. Sementara analisis alternatif dengan regresi logistik *Firth* juga menunjukkan bahwa determinan malaria memiliki kecenderungan bermakna terhadap kejadian hepatitis C tidak hanya di perdesaan tetapi juga di perkotaan dengan tingkat risiko yang lebih besar.

Tabel 1. Perbedaan Gambaran Determinan Sosiodemografi terhadap Seroprevalensi Hepatitis C antara Populasi Perkotaan dan Perdesaan Indonesia Tahun 2013

Karakteristik Sosiodemografi	Proporsi (%)		OR (95% CI)	
	aHCV (+) Perkotaan	aHCV (+) Perdesaan	Perkotaan	Perdesaan
Jenis Kelamin				
Laki-laki	0,54	0,56	1,689 (1,115-2,556)	1,040 (0,726-1,491)
Perempuan	0,38	0,51	1	1
Kelompok Umur				
1-4 tahun	0,27	0,27	1	1
5-9 tahun	0,15	0,30	0,525 (0,052-5,289)	1,492 (0,172-12,940)
10-14 tahun	0,34	0,37	0,534 (0,065-4,362)	1,588 (0,225-11,234)
15-19 tahun	0,32	0,25	0,432 (0,092-2,029)	0,892 (0,076-10,452)
20-24 tahun	0,33	0,33	0,468 (0,055-3,979)	0,688 (0,071-6,642)
25-29 tahun	0,12	0,40	0,323 (0,033-3,173)	0,619 (0,065-5,927)
30-34 tahun	0,32	0,46	0,822 (0,102-6,624)	0,616 (0,065-5,814)
35-39 tahun	0,45	0,45	1,141 (0,144-9,045)	0,770 (0,080-7,372)
40-44 tahun	0,38	0,57	0,676 (0,085-5,402)	0,845 (0,090-7,961)
45-49 tahun	0,49	0,49	0,786 (0,094-6,604)	0,462 (0,048-4,411)
50-54 tahun	0,52	0,79	1,210 (0,150-9,772)	1,219 (0,130-11,424)
55-59 tahun	0,67	0,70	2,161 (0,268-17,398)	1,073 (0,110-10,499)

>60 tahun	0,95	0,94	1,665 (0,219-12,663)	1,277 (0,142-11,473)
Pendidikan (Kepala Keluarga)				
Tidak/belum pernah sekolah	0,40	0,71	1,703 (0,614-4,721)	1,048 (0,299-3,676)
Tidak tamat SD/MI	0,32	0,68	1,243 (0,518-2,981)	1,358 (0,458-4,025)
Tamat SD/MI	0,35	0,65	1,277 (0,595-2,741)	1,329 (0,464-3,808)
Tamat SLTP/MTS	0,51	0,45	1,245 (0,555-2,792)	1,231 (0,408-3,716)
Tamat SLTA/MA	0,68	0,26	1,651 (0,772-3,533)	0,761 (0,252-2,296)
Tamat D1/D2/D3/PT	0,65	0,28	1	1
Status Pekerjaan (Kepala Keluarga)				
Tidak bekerja	1,02	0,41	1,618 (1,077-2,432)	0,907 (0,488-1,686)
Bekerja	0,38	0,55	1	1
Sekolah	0,49	0,49	3,968 (0,493-31,937)	0,656 (0,094-4,570)
Kuintil Indeks Kepemilikan				
Terbawah	0,12	0,76	0,627 (0,237-1,658)	0,489 (0,222-1,075)
Menengah bawah	0,31	0,77	1,091 (0,584-2,039)	0,672 (0,332-1,358)
Menengah	0,43	0,54	0,515 (0,298-0,888)	0,627 (0,300-1,312)
Menengah atas	0,61	0,34	0,954 (0,574-1,585)	0,702 (0,305-1,618)
Teratas	0,80	0,24	1	1
Status Kawin				
Belum menikah	0,34	0,26	1,178 (0,620-2,237)	0,297 (0,117-0,751)
Menikah & hidup bersama	0,48	0,62	1	1
Cerai hidup	0,56	1,12	1,559 (0,443-5,489)	1,065 (0,380-2,986)
Hidup terpisah	1,22	1,22	3,213 (0,530-19,485)	2,672 (0,591-12,084)
Cerai mati	0,65	0,74	1,358 (0,662-2,787)	1,272 (0,682-2,374)

Tabel 2. Perbedaan Gambaran Determinan Pejamu meliputi Anemia, Status Gizi, Metabolisme, dan Status Kehamilan dengan Seroprevalensi Hepatitis C antara Populasi Perkotaan dan Perdesaan Indonesia Tahun 2013

Determinan Pejamu	Proporsi (%)	Proporsi (%)	OR (95% CI)		Firth's Logistic Regression Chi-square (P Value)	
	aHCV (+) Perkotaan	aHCV (+) Perdesaan	Perkotaan	Perdesaan	Perkotaan	Perdesaan
Status Anemia (semua umur)						
Tidak anemia	0,45	0,47	1	1	ref	ref
Anemia	0,38	0,66	0,792 (0,447-1,403)	1,166 (0,684-1,990)	0,363 (p=0,547)	0,673 (p=0,412)

Status Gizi berdasarkan IMT, Lingkar Lengan Atas dan Lingkar Perut (semua umur)						
Normal hingga berlebih	0,39	0,49	1	1	ref	ref
Gizi kurang	0,48	0,55	0,880 (0,487-1,590)	1,009 (0,562-1,812)	0,124 (p=0,725)	0,380 (p=0,537)
Gula Darah (ART ≥15 tahun)						
Normal	0,44	0,44	1	1	ref	ref
Prediabetes	0,56	0,70	1,476 (0,960-2,267)	1,231 (0,793-1,911)	2,542 (p=0,111)	5,639 (p=0,018)
DM	0,48	0,74	0,755 (0,317-1,798)	1,959 (0,962-3,991)	0,050 (p=0,823)	0,006 (p=0,937)
Profil Lipid (ART ≥15 tahun)						
Kolesterol Total normal	0,57	0,64	1	1	ref	ref
Kolesterol Total di atas normal	0,35	0,46	0,649 (0,325-1,295)	1,459 (0,738-2,884)	3,200 (p=0,074)	0,120 (p=0,729)
HDL normal	0,51	0,53	1	1	ref	ref
HDL rendah	0,44	0,73	1,032 (0,567-1,878)	1,600 (0,974-2,631)	0,014 (p=0,905)	4,488 (p=0,034)
LDL normal	0,58	0,65	1	1	ref	ref
LDL di atas normal	0,37	0,47	0,835 (0,487-1,433)	0,649 (0,350-1,205)	0,002 (p=0,968)	0,484 (p=0,486)
Trigliserida normal	0,51	0,62	1	1	ref	ref
Trigliserida di atas normal	0,44	0,45	0,734 (0,420-1,280)	0,629 (0,349-1,133)	1,209 (p=0,271)	5,714 (p=0,017)
Gangguan Ginjal dan Kreatinin Serum (ART ≥15 tahun)						
Tidak ada	0,46	0,54	1	1	ref	ref
Ada	0,94	0,98	2,294 (1,153-4,564)	1,486 (0,765-2,886)	0,767 (p=0,381)	0,577 (p=0,447)
Status Hamil (WUS 15-54 Tahun)						
			<i>p Value (Fisher's exact)</i>		<i>Firth's Chi-square</i>	
Hamil	0,00	0,93	0,419	0,285	0,704 (p=0,402)	3,278 (p=0,070)
Tidak hamil	0,38	0,50				ref

Tabel 3. Perbedaan Gambaran Determinan Lingkungan meliputi Kondisi Tempat Tinggal dan Sekitar, Perilaku Higienis serta Akses ke Fasilitas Kesehatan dengan Seroprevalensi Hepatitis C antara Populasi Perkotaan dan Perdesaan Indonesia Tahun 2013

Determinan Lingkungan dan Akses	Proporsi (%)		OR (95% CI)	
	aHCV (+) perkotaan	aHCV (+) perdesaan	Perkotaan	Perdesaan
Kondisi Tempat Tinggal dan Lingkungan Sekitar				
Layak	0,46	0,54	1	1
Tidak layak	0,32	0,36	0,349 (0,102-1,193)	0,569 (0,229-1,415)
Perilaku Higienis				
Baik	0,48	0,53	1	1
Buruk	0,19	0,57	0,988 (0,313-3,122)	0,668 (0,349-1,279)
Akses ke Faskes				
Cukup memadai	0,46	0,52	1	1
Tidak memadai	0,30	0,78	1,766 (0,459-6,789)	1,170 (0,541-2,533)

Tabel 4. Perbedaan Gambaran Determinan Komorbiditas Penyakit Menular dan Tidak Menular dengan Seroprevalensi Hepatitis C antara Populasi Perkotaan dan Perdesaan Indonesia Tahun 2013

Determinan Komorbiditas	Proporsi (%)	Proporsi (%)	OR (95% CI)		Firth's Logistic Regression Chi-square (P Value)	
	aHCV (+) Perkotaan	aHCV (+) Perdesaan	Perkotaan	Perdesaan	Perkotaan	Perdesaan
Komorbiditas ISPA						
Tidak ada	0,45	0,52	1	1	ref	ref
Ada	0,43	0,60	1,077 (0,609-1,903)	1,019 (0,624-1,664)	0,179 (p=0,672)	0,571 (p=0,450)
Komorbiditas Diare						
Tidak ada	0,46	0,52	1	1	ref	ref
Ada	0,32	0,74	0,879 (0,253-3,059)	1,052 (0,524-2,114)	0,227 (p=0,634)	1,228 (p=0,268)
Komorbiditas Pneumonia						
Tidak ada	0,46	0,52	1	1	ref	ref
Ada	0,26	0,77	0,354 (0,062-2,023)	1,334 (0,498-3,575)	0,072 (p=0,789)	1,212 (p=0,271)
Komorbiditas Malaria						
Tidak ada	0,45	0,52	1	1	ref	ref
Ada	0,70	1,39	1,391 (0,338-5,720)	3,196 (1,171-8,723)	5,123 (p=0,024)	4,451 (p=0,035)
Komorbiditas Kanker						
Tidak ada	0,45	0,53	<i>p Value (Fisher's exact)</i>		ref	ref
Ada	0,00	1,27			0,536 (p=0,464)	2,149 (p=0,143)

Pembahasan

Hepatitis C di negara berkembang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat terkait dengan sulitnya mendiagnosis HCV sebagai penyebab dan komplikasi menahun yang ditimbulkannya. Meskipun angka kejadian hepatitis C di Indonesia sudah berkurang dari kisaran 2% pada tahun 2007 menjadi 1% pada tahun 2013,^{3,4} beban yang ditimbulkan penyakit tersebut cukup besar dan memerlukan strategi penatalaksanaan yang efektif berdasarkan penilaian faktor-faktor risiko terkait. Hasil analisis lanjut Riskesdas 2013 ini telah menunjukkan perbedaan hubungan sebagian determinan antara populasi perkotaan dan perdesaan.

Pada Tabel 1, analisis regresi logistik *complex samples* memperlihatkan bahwa laki-laki hampir 1,7 kali lebih berisiko mengidap hepatitis C daripada perempuan sebagai pembanding (*reference*) di area urban. Sementara pengaruh gender tidak bermakna di perdesaan. Hal ini dapat berkorelasi dengan lebih banyaknya penggunaan narkoba di perkotaan yang umumnya terjadi di kalangan laki-laki.^{6,27} Determinan umur sekilas tidak menunjukkan dominansi tertentu terhadap HCV, tetapi cenderung meningkat pada usia di atas 50 tahun baik di perkotaan maupun perdesaan. Sejumlah studi menunjukkan bahwa

lansia lebih cepat mengalami komplikasi HCV seperti fibrosis, sirosis atau kanker hati daripada populasi yang berusia lebih muda.²⁸⁻³⁰ Selain itu, toleransi efek samping pengobatan HCV juga rendah pada usia lanjut selain adanya penyakit penyerta yang lebih sering dialami lansia.^{31,32}

Hal yang menarik, pola asosiasi tingkat pendidikan dan pendapatan (kuintil) serupa satu sama lain, yaitu seroprevalensi HCV cenderung meningkat di area urban seiring bertambahnya tingkat pendidikan dan kuintil, tetapi terbalik di area rural. Meskipun hubungan tersebut tidak bermakna, salah satu faktor yang terindikasi dapat menyebabkan hal ini adalah kemudahan akses pelayanan kesehatan yang lebih baik pada tingkat ekonomi menengah ke atas dan tidak tertutup kemungkinan lebih banyaknya akses narkoba suntik pada perkotaan dibandingkan responden perdesaan.³³ Tingkat ekonomi menengah juga menjadi faktor protektif pada populasi perkotaan. Di pihak lain, kurangnya kesadaran/pengetahuan akan perilaku hidup sehat pada orang dengan tingkat pendidikan dan pendapatan rendah diduga berkontribusi pada lebih tingginya kasus hepatitis C, khususnya di area rural.³⁴⁻³⁶

Pada determinan status pekerjaan kepala keluarga, pengangguran menjadi faktor risiko yang bermakna di perkotaan. Hal ini dapat ditimbulkan

kurangnya akses dalam mendapatkan pelayanan kesehatan yang layak sehingga responden tidak mengetahui dirinya mengidap HCV, terlambat didiagnosis atau tidak mampu secara finansial mendapatkan pengobatan yang sesuai.^{35,37} Hubungan perkawinan sekilas tidak memiliki pengaruh meskipun kecenderungan terbesar diamati pada pasangan yang hidup terpisah di perkotaan dan perdesaan. Hal yang mengejutkan, individu yang belum menikah menjadi faktor protektif di perdesaan. Temuan ini bertolak belakang dengan sejumlah studi yang menyatakan bahwa individu lajang lebih berisiko mengidap infeksi menular hepatitis C.^{35,38} Namun, studi lain menemukan bahwa individu yang mengidap hepatitis C lebih tinggi pada orang menikah karena kurangnya pengetahuan akan hubungan seks yang aman sebelum pernikahan.³⁹⁻⁴¹ Selain itu, masih terdapat kemungkinan interaksi variabel ini dengan determinan-determinan lain.

Analisis determinan pejamu mengikutsertakan variabel status gizi, metabolisme gula darah, lipid, gangguan ginjal, dan kehamilan. Gangguan ginjal mencakup analisis gangguan kadar kreatinin sesuai batasan referensi umum kadar kreatinin serum menurut IFCC.²⁵ Hal yang perlu diketahui pada analisis kategori determinan pejamu ini, regresi logistik biasa tidak dilakukan secara kumulatif karena adanya perbedaan kategori umur dan adanya nilai nol (0) pada salah satu *cell*. Determinan anemia dan status gizi dianalisis pada responden dengan usia 1 tahun ke atas dan tidak ada determinan yang bermakna baik sebagai faktor risiko maupun faktor protektif terhadap HCV. Namun, kecenderungan diamati pada individu dengan anemia di perdesaan. Meski anemia sepertinya tidak berpotensi menjadi faktor risiko HCV, sejumlah studi mengaitkan anemia dengan HCV dalam hal efek samping obat antiviral HCV, khususnya ribavirin dan dihubungkan dengan keberhasilan terapi hepatitis C.^{42,43}

Pada kelompok umur 15 tahun ke atas, responden perkotaan dan perdesaan dengan prediabetes memiliki kecenderungan yang serupa dengan pengidap diabetes di perdesaan. Asosiasi yang bermakna diamati pada determinan gangguan ginjal dan kadar kreatinin serum pada populasi urban meskipun kecenderungan juga dijumpai pada determinan anemia, gangguan metabolisme gula dan lipid darah khususnya pada responden perdesaan. Hubungan timbal balik gangguan metabolisme gula darah dikaitkan

dengan gangguan fungsi hati yang timbul akibat infeksi HCV dan efek samping infeksi HCV termasuk pengobatannya disinyalir dapat menimbulkan kerusakan pankreas, perlemakan hati dan sensitivitas insulin melalui jalur inflamasi.⁴⁴⁻⁴⁶ Hal yang serupa juga dijumpai pada asosiasi determinan profil lipid, khususnya kadar HDL rendah (<40 mg/dl untuk kedua jenis kelamin) NCEP ATP-III dan trigliserida ≥ 150 mg/dl. Hubungan dua-arah gangguan metabolisme meliputi gangguan profil lipid yang dianggap sebagai prediktor sindrom metabolik pada individu yang terinfeksi HCV.^{17,47}

Sementara itu, hubungan status kehamilan dianalisis secara terpisah karena determinan ini memiliki jumlah sampel yang lebih sedikit dan nilai nol (0) di salah satu *cell*-nya. Hal ini menimbulkan permasalahan *quasi-complete separation* pada pemodelan regresi logistik (data tidak ditunjukkan) sehingga determinan status hamil dianalisis secara terpisah melalui uji bivariat dengan *Fisher's exact* dan secara umum tidak ada hubungan bermakna status kehamilan di urban dan rural. Mengingat perbedaan kriteria umur dan keberadaan nilai nol, analisis pemodelan alternatif dengan uji regresi logistik Firth dilakukan untuk meminimalkan risiko bias yang dapat timbul karena jumlah sampel yang sedikit atau adanya jumlah kasus yang sedikit (*rare events*).¹⁹ Hasil analisis ini memberikan gambaran yang berbeda dengan regresi logistik biasa. Selain determinan metabolisme pejamu yang menunjukkan potensi sebagai faktor risiko, status kehamilan pada responden perdesaan memperlihatkan kecenderungan untuk kasus HCV dengan nilai *P* yang hampir bermakna. Wanita hamil merupakan kelompok berisiko terkena infeksi virus hepatitis termasuk HCV dan sering tidak diketahui atau terdiagnosis karena tidak bergejala. Kecenderungan risiko kehamilan di area rural dapat dihubungkan dengan metode persalinan tradisional yang tidak sesuai standar selain penggunaan alat medis yang tidak steril. Selain itu, terdapat kemungkinan prosedur sunat yang tidak steril pada perempuan tersebut di area perdesaan pada studi di beberapa negara.⁴⁸⁻⁵⁰ Namun, praktik sunat yang tidak steril tersebut dapat semakin jarang dijumpai di Indonesia saat ini.

Perlu diketahui bahwa tujuan kajian ini tidak berfokus untuk mengidentifikasi determinan yang paling berpengaruh atau bermakna terhadap kejadian HCV, tetapi lebih untuk mendapatkan

gambaran umum perbedaan determinan yang berpotensi menjadi faktor risiko HCV antara perkotaan dan perdesaan. Berdasarkan hasil analisis logistik *Firth* untuk determinan pejamu, populasi perdesaan sepertinya memerlukan pendekatan tambahan dalam program pengendalian hepatitis C.

Pengaruh lingkungan, perilaku hygiene dan akses, secara umum tidak menunjukkan hubungan yang bermakna antara populasi urban dan rural, tetapi potensi kecenderungan diamati pada determinan akses ke fasilitas pelayanan kesehatan, yang sejalan dengan hasil sejumlah studi di negara-negara lain.⁵¹⁻⁵⁴ Keberadaan penyakit lain (komorbiditas) seperti penyakit menular (HIV, malaria dan infeksi saluran napas) dan penyakit tidak menular (kanker) sebagai faktor risiko hepatitis C telah dikemukakan pada beberapa penelitian.^{8,18,55} Pada analisis ini, pemodelan juga mengikuti metode yang dilakukan untuk determinan pejamu dengan analisis alternatif regresi logistik *Firth*, karena adanya nilai nol di variabel riwayat kanker dan jumlah kasus penyakit yang sangat sedikit. Hasil analisis memperlihatkan bahwa malaria memiliki potensi kecenderungan menjadi faktor risiko kasus HCV hingga 5 kali di perkotaan dan 4 kali di perdesaan. Koinfeksi malaria dan HCV telah disampaikan dalam sejumlah studi dan diduga hal ini terkait kerentanan individu akibat endemisitas suatu penyakit infeksi dan kemiripan perjalanan masing-masing patogen penyebab penyakit di organ hati.^{5,18,56-58}

Beberapa determinan yang disampaikan di atas berpotensi menjadi faktor risiko HCV dan dapat menjadi bahan pertimbangan pada strategi penatalaksanaan malaria untuk populasi urban dan rural. Keterbatasan dalam analisis ini antara lain: besaran risiko suatu variabel sulit diketahui pada desain studi yang bersifat potong lintang, berbeda dengan studi kohort. Selain itu, bias *recall* pada responden memiliki kelemahan khususnya untuk diagnosis beberapa penyakit penyerta.⁵⁹ Sebagian pemeriksaan dan pengukuran juga tidak dilakukan merata untuk semua responden sehingga hal ini akan mengurangi jumlah sampel yang diikutsertakan pada pemodelan. Diagnosis riwayat infeksi HCV dilakukan berdasarkan pemeriksaan antibodi terhadap HCV dan bukan melalui pemeriksaan HCV RNA sehingga kurang menggambarkan status penyakit terkini.⁶⁰ Hal lain yang patut diperhatikan, hubungan faktor

risiko utama seperti riwayat hubungan seks berisiko, transfusi darah, pemakaian jarum suntik, operasi, riwayat kontak penderita hepatitis C, dan sebagainya tidak dapat dinilai karena tidak ditanyakan dalam Riskesdas 2013. Karena itu, pengambilan sampel khusus dari populasi berisiko seperti narapidana atau pekerja seks komersial juga tidak dilakukan. Namun demikian, penyesuaian variabel perancu di setiap kategori determinan dan analisis alternatif dengan regresi logistik *Firth* sudah dilakukan untuk meminimalkan risiko bias yang timbul akibat *rare events*, terutama pada kategori determinan dengan nilai nol di salah satu *cell*.¹⁹ Meskipun terdapat sejumlah kekurangan, analisis ini setidaknya memberikan gambaran umum bahwa determinan kasus HCV memiliki perbedaan karakteristik antara populasi masyarakat umum perkotaan dan perdesaan Indonesia pada tahun 2013 selain keberadaan faktor risiko medis utama. Dengan mempertimbangkan hasil kajian ini, pengendalian kasus hepatitis C dapat memerlukan pendekatan tambahan atau khusus yang berbeda pula untuk area urban dan rural.^{61,62}

Kesimpulan

Secara umum, perbedaan determinan HCV antara area urban rural diamati pada variabel sosiodemografi seperti jenis kelamin dan status pekerjaan kepala keluarga meskipun kecenderungan faktor lain seperti tingkat pendidikan dan ekonomi terhadap kejadian hepatitis C perlu dipertimbangkan. Selain itu, determinan pejamu seperti prediabetes, dislipidemia HDL dan trigliserida, gangguan ginjal, dan kreatinin serum juga memperlihatkan hubungan bermakna dengan kasus HCV positif selain kecenderungan untuk determinan status kehamilan, khususnya pada responden perdesaan. Keberadaan malaria juga terindikasi memiliki asosiasi dengan penyakit hepatitis C. Populasi perdesaan memerlukan pendekatan berbeda karena lebih banyak memiliki determinan risiko yang potensial untuk kasus HCV.

Saran

Analisis determinan ini belum mempertimbangkan faktor risiko medis utama sehingga riset mendatang disarankan perlu mengikutsertakan analisis faktor-faktor tersebut dengan konfirmasi metode diagnostik berbasis PCR dan desain studi kohort untuk menilai besaran risikonya.

Ucapan Terima Kasih

Tim penulis ingin mengucapkan terima kasih dan syukur yang sebesar-besarnya ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas selesainya penulisan artikel ini. Terima kasih secara khusus juga kami sampaikan kepada Kepala Badan Litbangkes dan Tim Laboratorium Manajemen Data yang sudah memberikan izin penggunaan data Riskesdas 2013 untuk kepentingan analisis lanjut determinan seroprevalensi hepatitis C ini.

Daftar Pustaka

1. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61:S58-68.
2. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:553-62. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.107
3. Kementerian Kesehatan. Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 Bidang Biomedis. Jakarta: Badan Litbangkes, Kemenkes RI; 2007.
4. Kementerian Kesehatan. Laporan uji serologi penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi dan penyakit infeksi pada spesimen biomedis Riskesdas 2013. Jakarta: Badan Litbangkes, Kemenkes RI; 2014.
5. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333-42.
6. Nugraha F. Prevalensi hepatitis C pada pecandu NAPZA di RSKO Jakarta tahun 2011-2012 [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Syarif Hidayatullah Jakarta; 2013.
7. Widhani A, Lydia A, Gani RA, Setiati S. Serokonversi hepatitis C pada pasien hemodialisis di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2015;2(1):15-22.
8. Kurniawati SA, Karjadi TH, Gani RA. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian hepatitis C pada pasangan seksual pasien koinfeksi Human Immunodeficiency Virus dan virus hepatitis C. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2015;2(3):133-9.
9. Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, Estes C, Pasini K, Poynard T et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013;57:2164-70.
10. Thongsawat S, Piratvisuth T, Pramoolsinsap C, Chutaputti A, Tanwandee T, Thongsuk D. Resource utilization and direct medical costs of chronic hepatitis C in Thailand: a heavy but manageable economic burden. *Value in Health Regional Issues*. 2014;3C:12-8.
11. Awadalla HI, Ragab MH, Nassar NA, Osman MAH. Risk factors of hepatitis C infection among Egyptian blood donors. *Cent Eur J Public Health*. 2011;19(4):217-21.
12. Macaluso FS, Maida M, Minisslae MG, Vigni TL, Attardo S, Orlando E et al. Metabolic factors and chronic hepatitis C: a complex interplay (review). *Biomed Research International*. 2013:1-12.
13. Mittal G, Gupta P, Gupta R, Ahuja V, Mittal M, Dhar M. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B and hepatitis C virus infections in Uttarakhand, India. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3:296-300.
14. Molnar MZ, Alhourani HM, Wall BM, Lu JL, Streja E, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of hepatitis C virus infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans. *Hepatology*. 2015;61(5):1495-502.
15. Guo X, Jin M, Yang M, Liu K, Li JW. Type 2 diabetes mellitus and the risk of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Nature Scientific Reports*. 2013;3:2981:1-8.
16. Tsai HB, Chen PC, Liu CH, Hung PH, Chen MT, Chiang CK et al. Association of hepatitis C virus infection and malnutrition—inflammation complex syndrome in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1176-83.
17. Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, De Vincentis A, Galati G, Picardi A. Hepatitis C virus and metabolic disorder interactions towards liver damage and atherosclerosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):2825-38.
18. Kolawole OM, Aturu EE, Alabi OO, Kassim O. Risk determinants to hepatitis C virus and malaria co-infection in patients attending federal medical centre Lokoja, Nigeria. *World Applied Sciences Journal*. 2013;25(2):294-305.
19. Rainey C. Dealing with separation in logistic regression models. *Political Analysis*. 2016;24:339-55.
20. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNN/11.1)

21. Kementerian Kesehatan. Buku pedoman pemberian tablet besi-folat dan sirup besi bagi petugas. Jakarta: Ditjen Binkesmas Depkes RI; 1999.
22. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S8-S16.
23. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB. PERKENI; 2015.
24. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis: executive summary. *Endocrine Practice*. 2017. DOI:10.4158/EP171764.GL
25. Panteghini M. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Clin Chem Lab Med*. 2008;46(4):567-72.
26. WHO, The International Association for The Study of Obesity, The International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. *Health Communication Australia*; 2000.
27. Bertoni N, Burnett C, Cruz MS, Andrade T, Bastos FI, Leal E, et al. Exploring sex differences in drug use, health and service use characteristics among young urban crack users in Brazil. *Int Journal for Equity in Health*. 2014;13:70.
28. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of hepatitis C virus prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010;138:513-21.
29. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52(2):518-27.
30. Huang CF, Chuang WL, Yu ML. Chronic hepatitis C infection in the elderly. *Kaohsiung Journal of Medical Science*. 2011;27:533-7.
31. Roeder C, Jordan S, zur Wiesch JS, Pfeiffer-Vornkahl H, Hueppe D, Mauss S, et al. Age-related differences in response to peginterferon alfa-2a/ribavirin in patients with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10984-93.
32. Carrion AF, Martin P. Viral hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:691-7
33. Chen YC, Wiberg KJ, Hsieh YH, Bansal A, Bolzan P, Guy JA, et al. Favorable socioeconomic status and recreational polydrug use are linked with sexual hepatitis C virus transmission among HIV-infected men who have sex with men. In *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press 2016. p. ofw137. DOI: 10.1093/ofw137.
34. Khalid A, Zahid M, Aslam Z, Bilal M, Haider A. Sero-epidemiology of hepatitis B and C virus in rural population of Tehsil Samundri, District Faisalabad, Pakistan. *Int J Vir Mol Biol*. 2015;4(2):19-22.
35. Omeland LH, Osler M, Jepsen P, Krarup H, Weis N, Christensen BP, et al. Socioeconomic status in HCV infected patients—risk and prognosis. *Clin Epid*. 2013;5:163-72.
36. Guerra J, Garenne M, Mohamed MK, Fontanet A. HCV burden of infection in Egypt: results from a nationwide survey. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012;19:560-7.
37. Xiaoli W, Lirong W, Xueliang W, Jinsong L, Hengxin L, Wei J. Risk factors of hepatitis C virus infection in drug users from eleven methadone maintenance treatment clinics in Xi'an, China. *Hepat Mon*. 2014;14(11):e19601.
38. Tan WL, Yihui G, Hassan MRA. Demographic characteristics and intravenous drug use among hepatitis C patients in the Kota Setar district, Kedah, Malaysia. *Epidemiology and Health*. 2015;37:e2015032.
39. Ayele AG, Gebre-Selassie S. Prevalence and risk factors of hepatitis B and hepatitis C virus infections among patients with chronic liver diseases in public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. *ISRN Tropical Medicine*. 2013;563821. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/563821>
40. Kundu A, Mehta S, Agrawal BK. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among chronic liver disease patients in northern Haryana region of India. *JK Science*. 2015;17(4):200-4.
41. Umumararungu E, Ntaganda F, Kagira J, Maina N. Prevalence of hepatitis C virus infection and its risk factors among patients attending Rwanda Military Hospital, Rwanda. *Biomed Res Int*. 2017;5841272. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5841272>
42. Stickel F, Helbling B, Heim M, Geier A, Hirschi C, Terziroli B, et al. Critical review of the use of erythropoietin in the treatment of anaemia during therapy for chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012;19:77-87.

43. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Reddy KR, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology*.2013;57(3):974-84.
44. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and hepatitis C: a two-way association. *Front Endocrinol*.2015;6(134). DOI: 10.3389/fendo.2015.00134
45. Dai CY, Yeh ML, Huang CF, Hou CH, Hsieh MY, Huang JF, et al. Chronic hepatitis C infection is associated with insulin resistance and lipid profiles. *J Gastroenterol Hepatol*.2015;30:879-84.
46. Mukhtar NA, Ayala C, Maher JJ, Khalili M. Assessment of factors associated with pre-diabetes in HCV infection including direct and dynamic measurements of insulin action. *J Viral Hepat*.2012;19(7):480-7.
47. Oliveira LPM, de Jesus RP, Boulhosa RSSB, Mendes CMC, Lyra AC, Lyra LGC. Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who do not have obesity or type 2 diabetes. *Clinics*.2012;67(3):219-23.
48. Edessy M, El-Rasheedy MI, Ali AENAEG, Ahmed S, Hashim Am Nasr AAM, et al. Prevalence of hepatitis C virus among pregnant women of upper Egypt. *European J Pharm Med Res*.2017;4(2):76-81.
49. Al-Kubaisy WA, Niazi AD. Socio-demographic characteristics as risk factors for HCV infection among pregnant women in Iraq. *J Womens Health Issues Care*.2013;2(2). DOI: 10.4172/2325-9795.1000106
50. Jabbar SF. Epidemiological insights on the association between female genital mutilation and hepatitis C infection in Egypt: an examination using demographic and health survey data of egypt 2008. [Thesis]. Georgia State University;2013.
51. Reilley B, Leston J, Redd JT, Geiger R. Lack of access to treatment as a barrier to HCV screening: a facility-based assessment in the Indian health service. *J Public Health Management Practice*.2013;0(0):1-4.
52. Kim YA, Estevez J, Le A, Israelski D, Baatarkhuu O, Sarantuya T et al -Screening and management of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma in Mongolia: result from a survey of Mongolian physicians from all major provinces of Mongolia. *BMJ Open Gastro*.2016;3:e000119. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000119
53. Pindyck T, Kalishman S, Flatow-Trujillo L, Thronton K. Treating hepatitis C in American Indians/Alaskan Natives: a survey of project ECHO (Extension for Community Healthcare Outcomes) utilization by Indian health service providers. *Sage Open Medicine*.2015; 2050312115612805. DOI: 10.1177/2050312115612805
54. Yilmaz H, Yilmaz EM, Leblebicioglu H. Barriers to access to hepatitis C treatment. *J Infect Dev Ctries*.2016;10(4):308-16.
55. Louie KS, Laurent SS, Forssen UM, Mundy LM, Pimenta JM. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States. *BMC Infect Dis*.2012;12(86). DOI: 10.1186/1471-2334-12-86.
56. Veltre JL. Co-infection studies on hepatitis C virus and malaria parasite liver stages. [Thesis]. Pittsburgh: Graduate School of Public Health , University of Pittsburgh;2011.
57. Ouke-Missi-Oukem-Boyer O, Ndouo FST, Ollomo B, Mezui-Me-Ndong J, Noulon F, Lachard I, et al. Hepatitis C virus infection may lead to slower emergence of *P. falciparum* in blood. *PloS ONE*.2011;6(1):e16034. DOI:10.1371/journal.pone.0016034
58. Gasim GI, Adam I. Hepatitis B, hepatitis C and malaria co-infection (mini review). *Int J Vaccine Immunizat*.2015;1(1):1-3.
59. Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: The limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):920-7.
60. Spradling PR, Tong X, Rupp LB, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, et al. Trends in HCV RNA testing among HCV antibody-positive persons in care, 2003-2010. *Clin Infect Dis*.2014;59(7):976-81.
61. Cuadros DF, Branscum AJ, Miller DW, Abu-Raddad LJ. Spatial epidemiology of hepatitis C virus infection in Egypt-Analyses and implications. *Hepatology*.2014;60:1150-9.
62. Kauh B, Heil J, Hoebe C, Krafft T, Dukers-Muijers NHTM. The spatial distribution of hepatitis C virus infections and associated determinants-an application of a geographically weighted Poisson regression for evidence-based screening interventions in hotspots. *PloS ONE*.2015;10(9):e0135656. DOI: 10.1371/journal.pone.0135656