

Peran Kopi sebagai Penghambat Komplikasi Hepatitis C Menjadi Sirosis Hepatis

Amalia Rasydini Salam¹, Tri Umiana Soleha²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Angka infeksi hepatitis virus C di dunia bukan merupakan angka yang kecil, 100 juta orang atau lebih di seluruh dunia telah terinfeksi virus hepatitis. Penyakit yang sebagian besar infeksi akutnya tidak dapat dideteksi atau asimtomatis ini sangat sulit untuk didiagnosis. Kemampuan virus untuk menghindari respon imun, virus berkembang menjadi mutan, dan ketidakmampuan respon imun untuk mengeliminasi virus secara tuntas dari tubuh, menyebabkan peradangan pada sel-sel hati. Peradangan yang berkelanjutan dapat menyebabkan fibrosis hati dan sirosis hati. Tatalaksana antiviral untuk hepatitis C yang ada saat ini bersifat sangat toksik sehingga tidak direkomendasikan diberikan pada pasien dengan kadar enzim hati normal. Tatalaksana antiviral yang ada juga hanya memberikan respon pada setengah pasien saja. Kopi yang mengandung kafein dengan dosis di atas ambang batas 308 atau 408 mg/hari kafein, telah terbukti dapat menurunkan enzim hati terkait. Penurunan enzim ini berkaitan erat dengan progresivitas penyakit. Dengan menurunnya enzim ini dapat disimpulkan bahwa angka kemungkinan komplikasi berupa sirosis hepatis dapat menurun. Selain itu konsumsi kopi tiga gelas sehari juga terbukti memiliki hasil kadar SVR yang lebih baik pada pengobatan hepatitis C dengan PEGIFN dan ribavirin. Kafein sendiri, dalam model percobaan hewan, telah terbukti dapat menghambat fibrosis melalui penekanan reseptor adenosine non-selektif termasuk reseptor A₂.

Kata kunci: antiviral, karsinoma hepatoseluler, kopi, sirosis hepatis, virus hepatitis C.

Role of Coffee for Inhibiting Complications of Hepatitis C Becoming Liver Cirrhosis

Abstract

Hepatitis C virus infection rates in the world is not a small figure, 100 million people or more worldwide have been infected with the hepatitis virus. The disease, which most acute infections are asymptomatic, cannot be detected or is very difficult to diagnose. The ability of the virus to evade the immune response, the virus develops into a mutant, and the inability of the immune response to eliminate the virus completely from the body, causing inflammation of the liver cells. Continuous inflammation can cause liver fibrosis and cirrhosis of the liver. Management antiviral for hepatitis C that exist today are very toxic so it is not recommended to be administered to patients with normal liver enzyme levels. Management of existing antiviral also only provide a response in half of the patients only. Coffee containing caffeine at a dose above a threshold of 308 or 408 mg/day of caffeine, have been shown to reduce liver-related enzymes. The decrease of this enzyme is closely related to the progression of the disease. By lowering these enzymes can be concluded that the number of possible complications such as liver cirrhosis may be decreased. Besides the consumption of three cups of coffee a day was also shown to have levels of SVR results were better in the treatment of hepatitis C with PEGIFN and ribavirin. Caffeine itself, in experimental animal models, has been shown to inhibit fibrosis through suppression of non-selective adenosine receptors including receptor A₂.

Keywords: antiviral, cirrhosis of the liver, coffee, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma.

Pendahuluan

Virus hepatitis C menginfeksi sekitar 4 juta orang di Amerika Serikat dan mungkin lebih dari 100 juta orang di seluruh dunia. Meskipun 70% sampai 80% orang yang terinfeksi menjadi *chronic carriers*, kebanyakan memiliki penyakit yang relatif ringan dengan perkembangan yang lambat. Namun, hepatitis C yang kronis dan progresif membawa morbiditas dan mortalitas yang signifikan dan merupakan penyebab utama dari sirosis, penyakit hati stadium akhir, dan kanker hati.¹

Limfosit T sitotoksik menyebabkan cedera hepatoseluler pada hepatitis C kronis.

Karakteristik infiltrat limfosit hepatitis HCV kronis mengandung dominasi sel CD8 daripada sel CD4. Sementara sel CD4 yang terbatas pada daerah portal dan periportal, sel CD8 berkontribusi pada *infiltrate lobular*. Hal ini menunjukkan bahwa *cytotoxic T lymphocyte* (CTL) dapat berkontribusi pada kerusakan hati pada pasien dengan HCV. Selain itu, penelitian telah menunjukkan korelasi antara jumlah lobular sel CD8, tingkat transaminase serum dan tingkat inflammasi.²

Saat ini, peran potensial kopi sebagai zat hepatoprotektif untuk penyakit hati kronis telah banyak dibahas. Bukti menunjukkan

bahwa kopi mungkin memiliki sifat hepatoprotektor. Selain kafein, kopi mengandung *chlorogenic acid*, yang memiliki antioksidan dan antimutasi, dan diterpenes (*cafestol* dan *kah-weol*) dengan sifat anti kanker. Konsumsi kopi, khususnya dengan kafein, telah terbukti berhubungan dengan penurunan risiko peningkatan enzim hati terkait. Banyak penelitian telah melaporkan hubungan terbalik antara minum kopi dan risiko sirosis hati. Dua studi menunjukkan bahwa asupan kopi biasa (di atas ambang batas 308 atau 408 mg kafein/hari) dikaitkan dengan fibrosis hati yang lebih ringan atau dengan penurunan aktivitas histologis pada pasien dengan hepatitis C kronis.^{3,4,5,6,7}

Isi

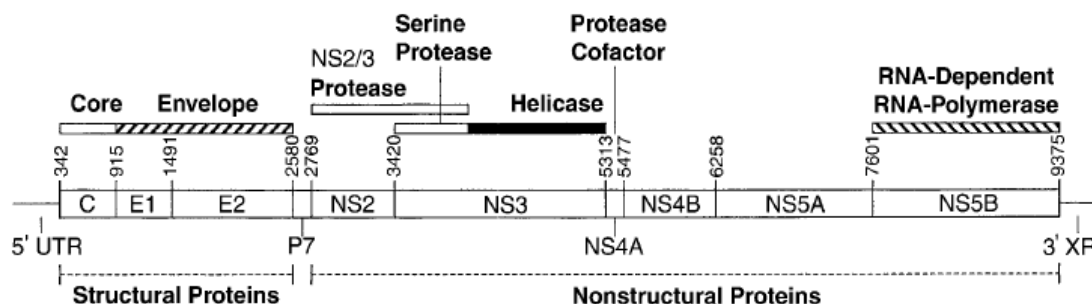
Virus hepatitis C adalah anggota dari keluarga flaviviridae, yang meliputi flavivirus dan pestivirus.⁸ Setidaknya ada 6 genotip HCV dan lebih dari 50 sub tipe. Virion mengandung RNA genom untai tunggal positif 9,5 kb (Gambar 1). Genom terdiri dari 5' dan 3' daerah belum diterjemahkan (5' UTR dan 3'XR) yang memiliki variasi urutan sedikit di antara semua genotip dan penting untuk menerjemahkan protein virus dan replikasi virus. Genom virus mengkode poliprotein tunggal besar dari sekitar 3000 asam amino; N-terminal sepertiga protein struktural dan C-terminal dari dua pertiga mengandung protein nonstruktural. HCV protein struktural terdiri dari protein inti dan dua glikoprotein amplop E1 dan E2. Protein nonstruktural, termasuk protease (NS2/3 dan NS3), helikase (sebuah enzim yang terurai asam nukleat *double-stranded*, NS3), dan RNA-dependent RNA polimerase (NS5B), melakukan berbagai fungsi penting bagi siklus hidup virus (Tabel 1). Pembelahan protein struktural dari poliprotein ini dikatalisis oleh sinyal peptidase tuan rumah, sedangkan poliprotein pembelahan di wilayah nonstruktural membutuhkan *protease HCV-encoded*.¹

Hepatitis C masih sulit untuk didiagnosis. Ada beberapa penyebab yang membuat diagnosis infeksi HCV akut masih bermasalah. Pertama, tes non spesifik diagnostik dan serum marker yang saat digunakan tidak dapat membedakan antara infeksi akut dan eksaserbasi infeksi HCV kronis.^{9,10} Anti-HCV IgM belum terbukti bermanfaat untuk mendiagnosis infeksi HCV

akut karena antibodi ini dapat hadir dalam konsentrasi yang sama, baik dalam infeksi akut dan kronis.⁷ Infeksi HCV akut tidak dapat didiagnosis berdasarkan gejala klinis saja, karena infeksi sering tanpa gejala, atau dengan tes non-spesifik dengan marker intensitas rendah, diagnosis jarang diakui berdasarkan kriteria tersebut. Pengecualian adalah diagnosis awal infeksi virus hepatitis C akut melalui pemeriksaan yang sistematis pada pasien tanpa gejala yang memiliki faktor risiko.¹¹

Saat ini, diagnosis infeksi virus hepatitis C berdasarkan antibodi anti-HCV serum konversi.¹² Deteksi HCV-RNA merupakan metode handal ketika tes antibodi anti HCV negatif, menunjukkan infeksi virus C akut, terutama ketika diikuti oleh anti HCV konversi serum. Karakteristik unik dari infeksi HCV akut, yang mungkin disebabkan oleh kemungkinan *clearance* yang spontan, yaitu variabilitas tingkat HCV-RNA, yang dapat dimulai dari beberapa ratus IU sampai lebih dari 1.000.000 IU/ml, tingkat yang sangat rendah yang sering ditemui. Beberapa pasien bahkan mungkin memiliki beberapa tes PCR negatif. Fluktuasi besar dalam tingkat RNA HCV dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi akut dan kronis yang dalam kasus terakhir, tingkat HCV-RNA sangat stabil dan tidak berubah pada lebih dari 1 log pada pasien.¹⁰

Tes lain yang berguna dalam mendiagnosis dan pemantauan pasien dengan infeksi HCV adalah penentuan antigen inti. Ini adalah salah satu cara terbaik untuk melestarikan produk dari genom virus, yang sebenarnya produknya adalah kapsid HCV yang dibentuk oleh polimerisasi protein inti. Kapsid HCV dapat dideteksi dan diukur dalam serum dengan menggunakan teknik EIA. Tingkat antigen inti (dalam pg/ml) berkorelasi dengan tingkat HCV-RNA dan diperkirakan bahwa 1 pg antigen/ml inti setara dengan 8.000 IU/ml HCV-RNA, dengan variasi kecil antara pasien. Versi saat ini dari tes EIA untuk antigen inti tidak mendeteksi ketika HCV-RNA di bawah 20.000 IU/ml yang membatasi penggunaannya dalam praktik.¹³ Penggunaan inti antigen sebagai penanda replikasi HCV didasarkan pada kenyataan bahwa sebelum konversi serum, antigen inti dapat dideteksi satu sampai dua hari kemudian daripada HCV-RNA, kemudian antigen inti dan HCV-RNA kinetika menjadisejajar.¹¹



Gambar 1. Skema Diagram Dari Genom Virus Hepatitis C. Lokasi gen HCV, fungsi yang diusulkan produk gen, dan 5' dan 3' daerah belum diterjemahkan (5' UTR dan 3'XR) akan ditampilkan. Penomoran mengacu nukleotida posisi gen.¹¹

Tabel 1. Fungsi Genetik Unsur Hepatitis C Virus¹¹

Elemen genetik	Fungsi
<i>Regulatory sequences</i>	
• 5'UTR	<i>Internal ribosomal entry site for translation; replication</i>
• 3'XR	<i>Translation and replication</i>
<i>Protein viral</i>	
• Envelope proteins;	<i>Assembly and entry</i>
• E1 dan E2	<i>Envelope proteins; assembly and entry</i>
• P7	<i>Assembly[†]</i>
• NS2	<i>NS2-3 protease</i>
• NS3	<i>Serine protease, nucleotide triphosphatase, and RNA helicase</i>
• NS4A	<i>Cofactor for NS3 protease activity; replication[†]</i>
• NS4B	<i>Replication[†]</i>
• NS5A	<i>Phosphoprotein; replication[†] and interferon</i>
• NS5B	<i>Sensitivity sequence[‡]</i>
	<i>RNA-dependent RNA polymerase</i>

* 3'XR 5' 3' untranslated region; 5'UTR 5' 5' untranslated region.

[†] a proposed function.

[‡] this idea is controversial

Virus hepatitis C dapat menjadi infeksi persisten meskipun respon imun humoral dan seluler aktif, yang umumnya ditargetkan terhadap semua protein virus. Virus dapat melarikan diri dari respon imun humoral jika kinetika infeksi dan replikasi virus tidak memungkinkan netralisasi lengkap virus oleh antibodi spesifik HCV setelah infeksi primer. Meskipun antibodi spesifik virus dapat mengganggu masuknya virus ke dalam sel inang dan opsonisasi virus untuk eliminasi oleh makrofag, mereka tidak dapat menghilangkan HCV dari sel yang terinfeksi.¹

Selain itu, HCV memiliki tingkat mutasi yang tinggi, terutama di wilayah *hypervariable* protein amplop yang dapat dikenali oleh antibodi (antibodi yang dapat mengikat dan menghilangkan virus). Respon imun humoral dapat menyerang varian HCV dengan urutan perubahan yang memungkinkan melarikan diri dari pengenalan oleh antibodi. Studi terbaru pada simpanse memperlihatkan bahwa HCV dapat menyebabkan infeksi persisten dengan tidak adanya mutasi di wilayah *hypervariable*. Dengan demikian, perkembangan infeksi HCV persisten kemungkinan besar disebabkan oleh proses multifaktorial yang tergantung pada beberapa aspek interaksi *host* dan virus.¹

Respon imun seluler mungkin memainkan peran penting dalam hasil infeksi HCV karena kemampuannya untuk mengenali dan menghilangkan virus dari sel yang terinfeksi. Kebanyakan penelitian telah berkonsentrasi pada respon imun antigen-spesifik yang dimediasi oleh sel *Thelper* CD4 dan sel T sitotoksik CD8 karena infeksi kronis didiagnosis pada kebanyakan pasien, penelitian imunologi telah dilakukan pada pasien dengan infeksi persisten yang belum jelas HCV. Hanya beberapa penelitian telah menganalisis respon imun seluler selama fase akut infeksi. Studi ini menunjukkan bahwa kekuatan dan kualitas, baik sel T *helper* dan sel T sitotoksik memiliki respon yang berbeda antara pasien yang sembuh dan mereka yang berkembang menjadi infeksi kronis. Terlebih lagi, jenis virus yang paling kuat dan paling sering diatasi oleh sel T spesifik HCV bervariasi sedikit di antara semua genotip HCV. Selain itu, beberapa dari peptida virus yang sering menginfeksi, diakui memiliki ikatan dengan afinitas yang tinggi untuk banyak kelas II molekul MHC yang berbeda, menunjukkan bahwa mereka dapat

efisien disajikan dan diakui oleh pasien dengan berbagai *haplotype* MHC. Dengan demikian, urutan virus ini bisa dieksplorasi untuk pengembangan vaksin pencegahan atau terapi terhadap HCV.¹

Respon seluler terhadap HCV dapat dilihat melalui beberapa cara. Pertama, HCV muncul hanya pada respon sel T yang lemah pada pasien yang mengalami infeksi kronis. Dalam darah pasien dengan hepatitis C kronis, frekuensi sitotoksik prekursor sel T yang spesifik untuk peptida HCV individu jauh lebih rendah daripada frekuensi sel T yang mengenali peptida virus influenza sebagai antigen *recall* atau peptida dari virus lain yang dapat dibersihkan, seperti *cytomegalovirus*. Alasan untuk kelemahan relatif ini dari respon imun seluler tidak diketahui. Tentu saja, toleransi kekebalan umum atau imunosupresi bukanlah penyebab infeksi HCV persisten, karena pasien yang terinfeksi paling kronis menampilkan respon imun normal agen virus lainnya. Munculnya mutan virus atau quasi-spesies dengan urutan variasi epitop sel T dapat berkontribusi pada tidak jelasnya keefektifan dari respon imun diperantarai sel.¹

Hepatosit yang terinfeksi, yang kurang molekul *co-stimulasi*, mungkin relatif tidak efisien dalam *priming* sistem kekebalan tubuh, dan hati telah dilaporkan sebagai situs utama di mana sel-sel T aktif dihancurkan. Akhirnya, respon imun seluler adalah pedang bermata dua. Respon imun yang tidak efektif dalam membersihkan infeksi HCV mungkin lebih berbahaya bagi hati, menyebabkan peradangan kronis, cedera hepatoseluler, dan selama beberapa dekade, fibrosis hati, dan sirosis.¹

Pengembangan infeksi menjadi persisten dan mekanisme imunologi dari luka hati adalah konsekuensi dari interaksi yang rumit antara virus dan tuan rumah. Identifikasi berkorelasi kekebalan pemberantasan virus dapat berkontribusi pada pengembangan vaksin yang efektif dan terapi yang lebih baik untuk infeksi HCV.^{1,14}

Tujuan pengobatan hepatitis C adalah, yang pertama, mengeradikasi virus melalui pemantauan level SVR, dimana yang dimaksud dengan bebas virus yaitu tidak ditemukannya HCV RNA dalam serum selama ambulasi setelah pengobatan komplisit, yang kedua yaitu mencegah komplikasi sirosis, karsinoma hepatoseluler, dan dekompensasi hati

yang membutuhkantransplantasihati. Olehkarenabanyaknyaefeksampingpadapengobatan hepatitis C makapenatalaksanaanpadapasiendengan level enzimhati yang normal tidakdisarankanuntukdilakukandengansegera. Sebaliknyapadapasiendengan level hati yang meningkatdandiikutikriteria, yaituumurlebihdari 18 tahun;tesHCV antibody danHCVRNApositif;penyakithatikompensata;terdapatindikasihematologidanbiokimia;bersedia untukditerapidanmengikutiterapi;dantidakterdapatkontraindikasidalamterapi makatreatment harussegeradilaksanakan. Indikasihematologidanbiokimiayaitukadar hemoglobin sekurang-kurangnya 13g/dl untuklaki-lakidan 12g/dl untukperempuan, hitungneutrofillebihdari 1500/mm³, dan serum kreatininkurangdari 1,5 mg/dl.¹⁵

Pengobatan antiviral yang biasadigunakanyaiturekombinanIFN alfa-2b (intronA).Penambahanmolekul*propyleneglycol* (PEG) padaIFNterbuktimemilikinilaiSVR yang lebihbaikdibandingkan monoterapidengan IFN.¹⁶Namunpenggabungan PEG IFN alfa-2b dengan ribavirin memilikinilaiSVR yang lebihbaikdenganefeksamping yang samadenganpengobatan peg IFN.¹⁷EfeksampinguntukIFNyaitu neutropenia, trombositopenia, gangguankonsentrasidanmemori, gangguanpengelihan, nyerikepala, depresi, iritabilitas, *flu-like symptoms*, hipotiroid, hipertiroid, demamringan, mual, muntah, beratbadanmenurun, alopesia, dan fibrosis interstitial. Sedangkanefeksampingpada ribavirin yaituanemia hemolitik, *birth defect*, dan gout.¹⁵

Konsumsi kopi, khususnya dengan kafein, telah terbukti berhubungan dengan penurunan risiko peningkatan enzim hati terkait. Selain itu, banyak penelitian telah melaporkan hubungan terbalik antara minum kopi dan risiko sirosis hati. Beberapa kelompok dan kasus-kontrol studi, serta dua meta-analisis, menunjukkan hubungan terbalik antara minum kopi dan risiko karsinoma hepatoseluler. Dua studi menunjukkan bahwa asupan kopi biasa (di atas ambang batas 308 atau 408 mg/hari kafein) dikaitkan dengan fibrosis hati yang lebih ringan atau dengan aktivitas histologis berkurang pada pasien dengan hepatitis C kronis. Asupan kopi yang

lebih tinggi memiliki efek perlindungan pada penyakit hati berlemaknon-alkohol dan pengurangan risiko yang signifikan untuk fibrosis antara pasien steatohepatitis alkohol.^{3,4,5,6,7}

Tatalaksana hepatitis C dengan PEG IFN dan ribavirin menghasilkankadar SVR yang paling baik,namunpengobatan antiviral inihanyaberhasilpadasetengahpasien, sisanyapasienmengalamiunresponseterhadapte rapi. Konsumsi kopi tigagelas per harimempengaruhirespon*virology*padaterapipegylated-interferondan ribavirin.¹⁸

Mekanisme yang mendasari efek hepatoprotektif potensial kafein pada pasien dengan hepatitis C kronis sedangditeliti.¹⁷ Kafein adalah alkaloid purin, bertindak melalui antagonisme reseptor adenosin A1 dan A2. Studi terbaru menunjukkan adenosin, bertindak pada reseptor A2, merangsang stellata hati diperantarai sel fibrosit hati dengan meningkatkan produksi kolagen Idan III (kolagen yang hadir dalam jaringan parut) melalui dua jalur*mitogen-activated protein kinase* (MAPK), ekstraseluler sinyal-diatur kinase 1/2 (ERK 1/2), dan p38 MAPK. Kafein memediasi sebagian besar efek farmakologis yang menghalangi reseptor adenosin non-selektif, termasuk reseptor A2, dan dapat mencegah fibrosis hati pada hewan model.^{3,4,6}

Kafein dan konstituen lain dari kopi, seperti *cafesterole* dan *kah-weol*, memiliki sifat antioksidan. Studi pada tikus dengan garis sel hepatoma manusia telah menunjukkan bahwa kopi dan beberapa komponen utama (kafein, *cafesterole*, dan *kah-weol*) mengubah ekspresi dan aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme xenobiotik. Penghambatan enzim fase I dan *up-regulasi* enzim fase II seperti *glutathione-s-transferase* telah dilaporkan, yang keduanya akan mendukung mengurangi akumulasi metabolit beracun dalam hepatosit. *Pre-treatment* dengan *cafesterole* dan *kah-weol* tikus dilindungi dari karbon tetraklorida hepatotoksitas dengan menghambat sitokrom CYP 2E1, enzim yang bertanggung jawab untuk bioaktivasi karbon tetraklorida. Sehubungan dengan kafein khususnya, sebuah penelitian melaporkan bahwa kafein menghambat ekspresi faktor pertumbuhan jaringan ikat (CTGF) dengan mengganggu beta faktor pertumbuhan transformasi (TGF-β) sinyal melalui mirip dengan *mother* terhadap

decapentaplegic di jalur *drosophila* (SMAD). Pada kafein juga ditemukan tingkat *up-regulation* peroksisom *proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ), yang selanjutnya mengurangi ekspresi CTGF. Meskipun hasil ini dari kultur sel primer jelas perlu di konfirmasi secara vivo, penghambatan jalur pertumbuhan transformasi faktor beta ini adalah penjelasan yang menarik untuk efek *anti-fibrogenic* dikaitkan dengan kafein.^{3,4,6}

Ringkasan

Virus hepatitis C adalah anggota dari keluarga *flaviviridae*, yang meliputi *flaviviruses* dan *pestiviruses*. Mendiagnosis hepatitis C akut masih sulit. Saat ini, diagnosis infeksi virus hepatitis C berdasarkan antibodi anti HCV serum konversi. Deteksi HCV-RNA merupakan metode handal ketika tes antibodi anti HCV negatif, menunjukkan infeksi virus C akut, terutama ketika diikuti oleh anti HCV konversi serum. Fluktuasi besar dalam tingkat RNA HCV dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi akut dan kronis; dalam kasus terakhir, tingkat HCV-RNA sangat stabil dan tidak berubah pada lebih dari 1 log pada pasien.

HCV memiliki tingkat mutasi yang tinggi, terutama di wilayah *hypervariable* terhadap protein

amplop. Pasien dengan infeksi kronis memiliki kadar sel T yang lebih rendah dibandingkan pada pasien yang baru terinfeksi. Selain itu, HCV juga memiliki beberapa protein seperti protein inti, E2, NS5a yang mengganggu keseimbangan *host*.

Tatalaksana untuk infeksi hepatitis C memiliki tujuan untuk eradikasi virus dan mencegah komplikasi sirosis dan karsinoma hepatik. Pengobatan dengan antiviral hanya diberikan pada pasien yang memiliki kadar enzim hati yang meningkat karena banyaknya efek samping dan sifat toksik obat. Pengobatan antiviral yang paling baik kadar SVR saat ini yaitu dengan PEG IFN dan ribavirin.

Konsumsi kopi, khususnya dengan kafein, telah terbukti berhubungan dengan penurunan risiko peningkatan enzim hati terkait. Kopi juga terbukti berperan dalam efek *virologi* pada pengobatan hepatitis C. Kafein memediasi sebagian besar efek farmakologis yang menghalangi reseptor adenosin non-selektif, termasuk reseptor A2, dan dapat mencegah fibrosis hati

pada hewan model. Beberapa laporan menunjukkan kafein dan konstituen lain dari kopi, sebagai *kah-weol* dan *cafesterole*, memiliki sifat antioksidan.

Simpulan

Konsumsi kopi yang mengandung kafein telah ditemukan dapat menurunkan angka sirosis hati dengan menghambat reseptor adenosin non-selektif, termasuk reseptor A2, proses fibrosis hati dapat dihindari. Terhambatnya fibrosis hati ini maka dapat menghambat perkembangan penyakit ke arah sirosis hati. Selain itu, konsumsi kopi juga memiliki efek *virologi* pada pengobatan hepatitis C.

Daftar pustaka

1. Barbara R, Leonard BS, Jay HH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis c. 2000;132 (4):297-9.
2. Anthony JF, George M. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Immunology and cell biology*. 2001;79:515–36.
3. Silmara RM, Edison RP, Luciana De C. Coffee has hepatoprotective benefits in brazilian patients with chronic hepatitis c even in lower daily consumption than in american and european populations. 2014;18(2):170–6.
4. Apurva AM, Jordan JF. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2010; 51(1): 201–9.
5. Neal DF, James EE. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis c. *Hepatology*. 2009; 50(5):1360–69.
6. Natalia K, Donna W. Coffee and caffeine are associated with decreased risk of advanced hepatic fibrosis among patients with hepatitis c. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1521–31.
7. Yachiyo S, Satoko O, Wakaba F. Effect of caffeine-containing beverage consumption on serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis c virus infection: a hospital-based cohort study. *Plos one*. 2013; 8(12):83382.

8. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology*. 2001;25:1527-38.
9. Craxi A, Licata A. Acute hepatitis c: in search of the optimal approach to cure. *Hepatology*. 2006; 43:221-4.
10. Heller T, Reherrmann B. Acute hepatitis C: a multifaceted disease. *Semin liver dis*. 2005; 25:7-17.
11. Carol D, Matei B. Acute hepatitis C virus infection: diagnosis, pathogenesis, treatment. *J gastrointestinal liver disease*. 2016; 15(3): 249-56.
12. Lu SN, Tung HD, Chen TM. Is it possible to diagnose acute hepatitis C virus (HCV) infection by a rising anti HCV titer rather than by seroconversion. *J viral hepat*. 2004; 11:563-70.
13. Pawlotski JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36:(5,suppl.1):s65-73.
14. Haider AG, Sherif S. A novel hypothesis for pathophysiology of hepatitis fibrosis in hepatitis C viral infection. *Hypothesis*. 2011; 9(1):1-5.
15. AASLD/IDSA/IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. HCV guidance. America: AASLD/IDSA/IAS-USA; 2016.
16. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis c. *N Engl J Med*. 2001; 343(23):1666-72.
17. Manns MP, Mchutchison JG, Gordon SC. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis c: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 22.358(9286):958-65.
18. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay. Coffee intake associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009; 50:1360-9.