

Hasil Penelitian Akhir

**UJI DIAGNOSTIK ALPHA FETO PROTEIN, VITAMIN K DAN *PROTEIN*  
*INDUCED VITAMIN K-ABSENCE* PADA KARSINOMA HEPATOSELULER**

***Diagnostic Tests for Alpha Feto Protein, Vitamin K, Protein  
Induced Vitamin K in Hepatocellular Carcinoma***

**GILLIAN E.B. SEIPALLA**

**C108216209**



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**UJI DIAGNOSTIK ALFA FETO PROTEIN, VITAMIN K , PROTEIN  
INDUCED VITAMIN K PADA KARSINOMA HEPATOSELULER**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**GILLIAN E.B. SEIPALLA  
C108216209**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

KARYA AKHIR

UJI DIAGNOSTIK ALFA FETO PROTEIN, VITAMIN K DAN  
PROTEIN INDUCED VITAMIN K ABSENCE PADA  
KARSINOMA HEPATOSELULER

Disusun dan diajukan oleh:

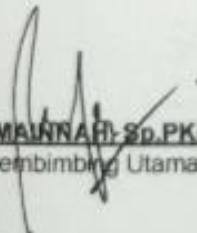
GILLIAN E.B. SEIPALLA

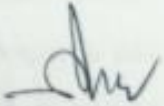
Nomor Pokok: C108216209

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal 26 FEBRUARI 2021  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

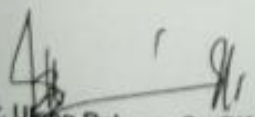
Komisi Penasehat


  
dr. MUTMAWNAH, Sp.PK(K)  
Pembimbing Utama

  
Dr.dr. TENRI ESA, M.Si, Sp.PK  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

a.a. Dekan,  
Wakil Dekan Bidang Akademik

  
dr. Uung Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001

  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19680518 199802 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : GILLIAN E.B. SEIPALLA

Nomor Pokok : C108216209

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Januari 2021



Yang menyatakan,

GILLIAN E.B. SEIPALLA

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“UJI DIAGNOSTIK ALFA FETO PROTEIN, VITAMIN K DAN PROTEIN INDUCED VITAMIN K PADA KARSINOMA HEPATOSELULER”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Mutmainnah, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Dr. dr. Tenri Esa, Msi Sp.PK selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Alfian Zainuddin, M. Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Nu'man As. Daud SpPD-KGEH sebagai Anggota Tim Penilai, dan DR.dr. Liong Boy Kurniawan, MKes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Manajer PPDS FK-UNHAS dr. Ulang Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK guru kami yang bijaksana, senantiasa

membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.

6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis agar lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Dr. Mutmainnah, Sp.PK (K) atas bimbingan dan arahan pada masa-masa pendidikan penulis serta selalu memberi nasehat dan motivasi selama mengerjakan karya akhir ini.
9. Dokter pembimbing akademik saya, dr. Agus Alim Abdullah Sp.PK(K), guru yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
10. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
11. Pembimbing metodologi Dr. dr. Alfian Zainuddin, M.Kes yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.

12. Dosen-dosen penguji: DR. dr. Nu'man As. Daud, Sp.PD-KGEH dan dr.Liong Boy Kurniawan, M. Kes, Sp.PK(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
13. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
14. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
15. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
16. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
17. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatanku tersayang Troponin: dr.



Putri, dr. Ivon, dr. Fika, dr. Oche, dr. Rini , dr. Marini, dr. Anton, dr. Anwar dan dr. Tarau yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

18. Senior-senior terbaikku dr. Chelvi Wijaya SpPK, *the Salmon*, dr. Nelly Sp.PK, dr. Steven Tiro SpPK, dr Andi Munawirah SpPK, *Greyzone*, atas ilmu bimbingan dan dukungannya selama penulis menjalani pendidikan.
19. Teman-teman sejawat PPDS, senior dan junior tersayang serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka selama proses penelitian ini.
20. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
21. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Imanuel Seipalla, Ibunda Julliana W. Tuhuteru, Bapak mertua Almarhum Agus Sujardwo , dan Ibu Siswanti Debora atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun material selama ini. Terima kasih kepada saudara-saudara saya tercinta Jerry Seipalla, Billy Seipalla yang telah memberikan dukungan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih

sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Khusus kepada suami tercinta, dr. Agus Jwantoro, SpRad dengan penuh keharuan dan kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini

yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan kesabaran untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk kedua ananda tersayang Anggavril Nigel dan Evander Williams, dengan penuh keharuan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Kalian berdua merupakan sumber inspirasi dan semangat bagi Mama.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis

berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang.

Makassar, Januari 2021

Gillian E.B. Seipalla

## ABSTRAK

Gillian E.B. Seipalla. *Uji Diagnostik Alfa Feto Protein, Vitamin K, Protein Induced Vitamin K pada Karsinoma Hepatoseluler* (dibimbing oleh Mutmainnah, Tenri Esa)

Karsinoma hepatoseluler (KHS) merupakan tumor ganas hati primer yang berasal dari hepatosit dan merupakan kanker terbanyak keempat juga urutan keempat penyebab kematian terbanyak akibat kanker di dunia. Penanda tumor seperti Alfa feto protein, PIVKA II dan vitamin K adalah zat yang diproduksi oleh sel kanker atau respon tubuh selama proses produksi dan proliferasi sel kanker yang secara akurat menunjukkan keberadaan dan pertumbuhan sel kanker.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui sensitivitas dan spesifitas AFP, Vitamin K, Protein Induced Vitamin K pada karsinoma hepatoseluler. Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel penderita karsinoma hepatoseluler. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 76 sampel yang terdiri dari 56 sampel karsinoma hepatoseluler dan 20 sampel kontrol. AFP diperiksa menggunakan metode ELFA, PIVKA II dan Vitamin K diperiksa menggunakan metode ELISA. Data dianalisis secara statistik dengan perhitungan statistik deskriptif, penentuan nilai cutt off menggunakan analisis kurva *Receiver Operating Characteristics*.

Hasil penelitian diperoleh bahwa sensitivitas dan spesifitas AFP dengan cutoff 7.02 ng/mL yaitu 73.2% dan 100%, nilai prediksi positif 100% dan nilai prediksi negatif 57,1% .Sensitivitas dan spesifistas PIVKA dengan cutoff 23.30 mAU/ml yaitu 80,4% dan 70% dengan nilai prediksi positif 88.2%, nilai prediksi negatif 56.0% dan akurasi 77.6%. Sensitivitas dan spesifitas Vitamin K dengan cutoff 687.0 ng/mL yaitu 91.1% dan 80%, nilai prediksi positif 92.7%, nilai prediksi negatif 76,2 .Sensitivitas dan spesifitas kombinasi AFP, Vitamin K dan PIVKA II yaitu 60,7%, 100%, Nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 47,6%.

Kata kunci: karsinoma hepatoseluler, AFP, Vit.K, PIVKA II

## ABSTRACT

Gillian E.B. Seipalla . *Diagnostic Tests for Alpha Feto Protein, Vitamin K, Protein Induced Vitamin K in Hepatocellular Carcinoma* (supervised by Mutmainnah , Tenri Esa )

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver malignancy and one of the most common tumors worldwide derived from hepatocytes. It is the fourth of all kind of cancers, also the ordinary the fourth causes of death due by cancer in the world. Tumor markers such as AFP, Vitamin K and PIVKA II are the substances were production and proliferation of cancer cell that were actually indicate the presence and the development of cancer cell.

The aim of this study was to determine the sensitivity and specificity of AFP, Vitamin K, PIVKA II in hepatocellular carcinoma . Research was done by cross sectional design using samples of patients with HCC clinical diagnosis. The number of samples in this study total 76 samples consisted of 56 samples HCC and 20 samples of control . AFP was examined using the ELFA method, PIVKA II and Vitamin K were examined using the ELISA method . Data were analyzed by statistical with the calculation of statistics descriptive , determination of the value of cutt off using analytical curve Receiver Operating Characteristics.

The results of the research obtained that the sensitivity and specificity of AFP with cutt of 7,02 ng / ml is 73.2% and 100%, the positive predictive value 100% and the negative predictive value 57.1% .Sensitivity and spesificity PIVKA II with cutoff 23,30 mAU / ml is 80.4% and 70% with a positive predictive value of 88.2%, a negative predictive value of 56.0% . The sensitivity and specificity of Vitamin K with a cutoff of 687.0 ng / ml is 91.1% and 80%, a positive predictive value of 92.7%, a negative predictive value of 76.2.The sensitivity and specificity of the combination of AFP, Vitamin K and PIVKA II were 60.7%, 100%, positive predictive value was 100%, negative predictive value was 47.6%.

Key words : hepatocellular carcinoma , AFP, Vit.K , PIVKA II

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
PRAKATA	ii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
<b>I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	7
D. Hipotesa Penelitian	7
E. Manfaat Penelitian	8
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Karsinoma Hepatoseluler	
1. Definisi	9
2. Anatomi Hepar	9
3. Epidemiologi	11
4. Etiologi dan Faktor Resiko	13

5. Patogenesis	17
6. Diagnosis	19
7. Stadium Karsinoma Hepatoseluler	25
8. Komplikasi	27
B. Alpha Feto Protein	27
C. Vitamin K	30
D. Protein Induced Vitamin K Absence	32
III. KERANGKA PENELITIAN	
A. Kerangka Teori	35
B. Kerangka Konsep	36
IV. METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	37
B. Tempat dan Waktu Penelitian	37
C. Populasi Penelitian	38
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	38
E. Perkiraan Besar Sampel	38
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	39
G. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik	41
H. Cara Kerja	42
I. Skema Alur Penelitian	57
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	58

K. Metode Analisis	59
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	60
VI. SIMPULAN DAN SARAN	75
DAFTAR PUSTAKA	76
LAMPIRAN	81



**DAFTAR TABEL**

<b>nomor</b>		<b>halaman</b>
1.	Kriteria diagnosis Karsinoma Hepatoseluler	22
2.	Tes Laboratorium Karsinoma Hepatoseluler	24
3.	Biomarker Karsinoma Hepatoseluler	25
4.	Stadium Karsinoma Hepatoseluler Sistem BCLC	26
5.	Sistem Skor Child-pugh	26
6.	Komposisi dan Konsentrasi Larutan standar PIVKA II	43
7.	Komposisi dan Konsentrasi Larutan standar Vitamin K	49
8.	Karakteristik sampel penelitian	58
9.	Uji Diagnostik kadar AFP pada Karsinoma Hepatoseluler	59
10.	Uji Diagnostik kadar Vitamin K pada karsinoma hepatoseluler	59
11.	Uji Diagnostik kadar PIVKA II pada karsinoma Hepatoseluler	61
12.	Uji diagnostik Kombinasi AFP dan Vitamin K pada Karsinoma Hepatoseluler	62
13.	Uji Diagnostik Kombinasi AFP + PIVKA II pada karsinoma Hepatoseluler	63
14.	Uji Diagnostik Kombinasi AFP + Vit K + PIVKA II	63
15.	Perbandingan Uji Diagnostik Kadar AFP, PIVKA-II, Vitamin K, dan Kombinasi 3 marker pada Karsinoma Hepatoseluler	64

**DAFTAR GAMBAR**

<b>nomor</b>		<b>halaman</b>
1.	Anatomi Hepar	10
2.	Patogenesis Karsinoma Hepatoseluler	19
3.	CT Multifase	24
4.	Proses Karboksilase protein pembekuan yang tergantung Vitamin K	32
5.	Faktor pembekuan yang bergantung vitamin K	33
6.	Pembentukan PIVKA II	34
7.	Strip reagen AFP dengan foil berlabel	44
8.	Larutan Standar dan Pengenceran PIVKA II	49
9.	Prinsip Tes Elisa	50
10.	Larutan Standard dan pengenceran Vitamin K	54
11.	Kurva ROC kadar Vitamin K pada karsinoma hepatoseluler	62
12.	Kurva ROC kadar PIVKA II pada karsinoma Hepatoseluler	64

**DAFTAR SINGKATAN**

KHS	Karsinoma Hepatoseluler
GLOBOCAN	<i>Global Cancer</i>
AFP	<i>Alpha Feto Protein</i>
PIVKA II	<i>Protein Induced Vitamin K Absence</i>
VK	Vitamin K
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
HBV	Hepatitis B Virus
AFB 1	Alflatoksin B1
IMT	Indeks Masa Tubuh
IGFs	<i>Insulin like growth factors</i>
NAFLD	<i>Non alcoholic Fatty liver disease</i>
TGF-Beta	<i>Transforming growth factor beta</i>
Prb	Phospo retinoblastoma

AASLD	<i>American Association for Study Liver Disease</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver-</i>
DCE MRI	<i>Dynamic Contrast Enhanced-MRI</i>
ELISA	<i>Enzym Linked Immunosorbent Assay</i>
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
OD	<i>Optical Density</i>
ALP	<i>Alkaline Phosfatase</i>
PT	<i>Protombin Time</i>
AST	<i>Aspartate Amino Transferase</i>
ALT	<i>Alanin Amino Transferase</i>

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. LATAR BELAKANG**

Karsinoma hepatoseluler (KHS) merupakan tumor ganas hati primer yang berasal dari sel hepatosit. Dari seluruh tumor ganas sel hati yang pernah didiagnosis, 85% merupakan KHS, 10% kolangiokarsinoma, dan 5% adalah jenis lainnya (Budihusodo, 2014). Karsinoma Hepatoseluler terbentuk melalui proses hepatokarsinogenesis, yaitu terjadinya transformasi sel-sel hati yang tidak ganas menjadi karsinoma hepatoseluler secara bertahap. Mekanisme molekuler dan seluler yang mendasari transformasi sel-sel yang semula tidak ganas menjadi karsinoma hepatoseluler belum sepenuhnya diketahui (Bruix J, 2011).

Karsinoma hepatoseluler (KHS) merupakan kanker terbanyak keempat dan juga urutan keempat penyebab kematian terbanyak akibat kanker di dunia. Berdasarkan analisis *Global Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2018, insiden KHS semakin meningkat pada dua dekade terakhir dengan insiden sangat tinggi (lebih dari 20 orang per 100.000) penduduk di Asia, Cina, Afrika Barat dan Timur. Asia tenggara menduduki peringkat kedua dalam insiden tumor hepar di dunia dan Indonesia berada di peringkat ketiga setelah Vietnam, dan Thailand. Hal ini membuktikan insiden KHS di Indonesia memiliki porsi yang cukup besar (Globocan 2018).

Data yang dikeluarkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia bahwa prevalensi Hepatitis B di Indonesia sebesar 7.5% sehingga diperkirakan sebesar 17.5 juta penduduk Indonesia menderita Hepatitis B dan 20-30% akan berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Kemenkes R, 2015). RSUP dr Wahidin Sudirohusodo Makassar tidak menyebutkan secara spesifik insiden KHS, tetapi tercatat ada 359 (6,2 %) kasus kanker hati dan duktus biliaris intrahepatik sepanjang tahun 2015-2017 (Fahdillah, 2017).

Faktanya meskipun ada sejumlah besar pilihan pengobatan dan terapi, harapan hidup pasien dengan KHS lebih rendah dari 15% (El-Serag HB, 2011). Hasil yang buruk secara dramatis ini juga terkait dengan fakta bahwa sebagian besar KHS baru bisa terdiagnosis pada stadium lanjut, ketika pasien tidak memenuhi syarat untuk terapi penyembuhan seperti reseksi bedah atau transplantasi hati, dan seringkali mereka tidak dapat diobati sama sekali dengan semua pendekatan yang mungkin bahkan dengan terapi paliatif (Llovet JM, Burroughs A, Bruix J, 2003).

Diagnosis KHS selain anamnesis, pemeriksaan fisik, diperlukan juga pemeriksaan penunjang yang memadai (Longo dan Fauci, 2013), disamping itu dengan memperhatikan faktor risiko utama karsinoma hepatoseluler di Indonesia seperti infeksi kronik virus hepatitis B, virus hepatitis C dan sirosis hati oleh berbagai sebab, diharapkan diagnosa KHS dapat ditegakkan secara cepat dan tepat (Budihusodo, 2014). Menurut hasil konsensus nasional

penatalaksanaan karsinoma hepatoseluler 2017 dikatakan bahwa karsinoma hepatoseluler didiagnosis berdasarkan tiga faktor, yaitu latar belakang penyakit hati kronik, penanda tumor, dan pemeriksaan radiologi. Apabila terdapat sirosis hati, hepatitis B, hepatitis C kronik, peningkatan penanda tumor dan gambaran khas pada *imaging*, maka diagnosis karsinoma hati dapat ditegakkan. Gambaran khas yang dimaksud disini adalah gambaran hipervaskuler pada fase arteri dengan menggunakan pemeriksaan CT scan tiga fase (konsensus nasional penatalaksanaan karsinoma hati, 2017). Sensitivitas dari CT scan tiga fase dalam mendiagnosis KHS berukuran >2cm adalah 89%-100% tetapi pada lesi yang lebih kecil (1-2cm) hanya 44-67%, selain itu pemeriksaan CT tiga fase juga membutuhkan biaya yang lebih mahal dan prosedur yang lebih rumit.

Penanda tumor merupakan zat yang diproduksi oleh sel kanker atau respon tubuh selama proses produksi dan proliferasi sel kanker yang secara akurat menunjukkan keberadaan dan pertumbuhan sel kanker (Lian-ke *et al*, 2015). Secara khusus, ketersediaan biomarker bermanfaat untuk membedakan antara nodul regeneratif / displastik dan neoplastik pada pasien dengan sirosis dan bukti tentang lesi nodular akan sangat berguna dalam praktik klinis.

Tes serologis alfa-fetoprotein (AFP) telah banyak digunakan selama bertahun-tahun untuk mendeteksi karsinoma hepatoseluler. Namun, bahkan jika *cutoff* level rendah digunakan (yaitu, 10-20 ng / mL), sensitivitas

diagnostik AFP adalah sekitar 60%(Trevisani F, et all 2010). Kadar AFP dapat meningkat pada sejumlah kondisi tidak spesifik misalnya pada penyakit hati kronis dan keganasan selain KHS oleh karena itu biomarker diagnostik yang lebih sensitif dan akurat untuk diagnosis dini KHS pada pasien berisiko tinggi sangat diperlukan (de Lope CR *et al* ,2012)

Protein yang diinduksi oleh vitamin K absen-II (PIVKA-II) - juga dikenal sebagai *des-box-carboxy-protrombin* - telah diidentifikasi sebagai biomarker serum yang terkait dengan KHS. Pertama kali ditemukan tahun 1984 oleh Libert. PIVKA -II adalah molekul prothrombin abnormal yang dihasilkan sebagai konsekuensi dari defek yang didapat pada karboksilasi post translasi dari prekursor protrombin dalam sel-sel ganas (Furrie B, 1990). Karboksilasi sendiri tergantung dari Vitamin K, sehingga PIVKA II secara tunggal dapat meningkat pada defisiensi Vitamin K (Waller 2015)

Sejumlah besar bukti menunjukkan bahwa kadar PIVKA-II dalam darah meningkat pada pasien dengan KHS dan jumlah data menunjukkan bahwa PIVKA II lebih sensitif daripada AFP untuk membedakan KHS pada semua tahap dari pasien dengan sirosis atau hepatitis kronik. Selain itu, beberapa penelitian dari negara-negara Asia telah menunjukkan bahwa kadar PIVKA-II serum berkorelasi dengan tahap KHS, serta dengan kelangsungan hidup pasien KHS, dan kombinasi PIVKA-II dan AFP saat ini digunakan di Jepang untuk diagnosis dan pengawasan KHS sesuai dengan



rekomendasi dari Pedoman Praktik Klinis untuk KHS negara itu (Saitta *et al*, 2017).

Penelitian di Korea Selatan menunjukkan bahwa akurasi diagnostik meningkat setelah menggabungkan penanda tumor AFP, PIVKA-II, dan AFP-L3 dibandingkan dengan masing-masing penanda saja dalam mendeteksi KHS (Lim, TS *et al* 2016).

Penelitian oleh *Jiangsu University of China* tentang penggunaan kombinasi PIVKA-II, AFP-L3, AFP, dan CEA adalah biomarker yang efektif untuk diagnosis KHS. Kombinasinya dapat meningkatkan kinerja diagnostik dibandingkan dengan setiap penanda yang digunakan sendiri (Qi, Famey *et al*, 2019).

Penelitian mengenai uji diagnostik penanda tumor AFP, PIVKA II, Vitamin K dan kombinasinya pada karsinoma hepatoseluler di Indonesia terutama Makassar sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai uji diagnostik penanda tumor dan kombinasinya pada karsinoma hepatoseluler.

## B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, masalah utama terletak pada kecepatan mendiagnosa karsinoma hepatoseluler guna menurunkan angka mortalitas. Berbagai faktor penyebab karsinoma hepatoseluler (infeksi virus kronis, sirosis) pemeriksaan penunjang yang paling terjangkau cepat dan dengan prosedur yang mudah bagi penderita adalah pemeriksaan penanda tumor. Untuk itu dalam hal ini peneliti mencoba untuk melihat :

1. Bagaimana sensitivitas dan spesifitas AFP pada Karsinoma Hepato seluler ?
2. Bagaimana sensitivitas dan spesifitas PIVKA II pada Karsinoma Hepatoseluler?
3. Bagaimanakah sensitivitas dan spesifitas Vitamin K pada Karsinoma Hepatoseluler?
4. Bagaimana sensitivitas dan spesifitas kombinasi AFP, Vitamin K dan PIVKA II pada Karsinoma Hepatoseluler?

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui sensitivitas dan spesifitas AFP, Vitamin K dan PIVKA II pada Karsinoma Hepatoseluler.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Untuk mengetahui sensitivitas dan spesifitas AFP pada Karsinoma Hepatoseluler
- b. Untuk mengetahui sensitivitas dan spesifitas PIVKA II pada Karsinoma Hepatoseluler
- c. Untuk mengetahui sensitivitas dan spesifitas Vitamin K pada Karsinoma Hepatoseluler.
- d. Untuk mengetahui sensitivitas dan spesifitas kombinasi pemeriksaan AFP, Vitamin K dan PIVKA II pada Karsinoma Hepatoseluler

## **D. HIPOTESA PENELITIAN**

Kombinasi pemeriksaan Penanda tumor AFP, Vitamin K dan PIVKA II dapat meningkatkan nilai sensitivitas dan spesifitas dalam mendiagnosis Karsinoma hepatoseluler.

## **E. MANFAAT PENELITIAN**

- a. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai sensitivitas dan spesifitas AFP, Vitamin K dan PIVKA II untuk deteksi Karsinoma Hepatoseluler .
- b. Menjadi bahan acuan bagi penelitian selanjutnya untuk pemeriksaan penanda tumor lainnya.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. KARSINOMA HEPATOSELULER

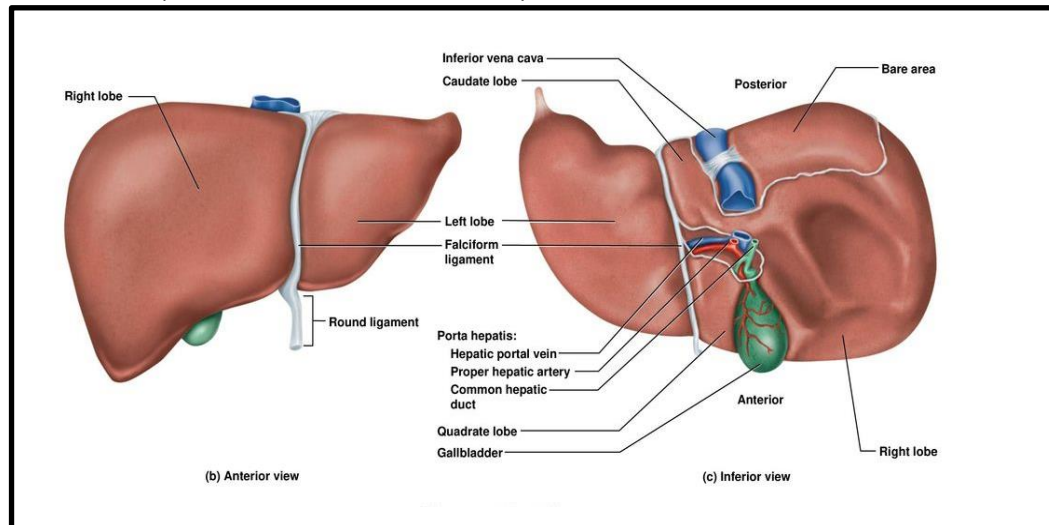
##### 1. Definisi

Karsinoma hepatoseluler (KHS) atau *hepatocellular carcinoma* adalah keganasan hati primer dari hepatosit dan merupakan keganasan terbanyak (85%) dibandingkan keganasan hati primer lainnya yaitu karsinoma fibromelar, hepatoblastoma, kolangiokarsinoma, sistoadenokarsinoma, angiosarkoma dan leiomyosarkoma (Budihusodo, 2016).

##### 2. Anatomi Hepar

Hepar merupakan organ terbesar pada tubuh manusia, dengan bobot sekitar 2 hingga 3% dari berat badan rata-rata. Hepar terletak intraperitoneal di kuadran kanan atas rongga abdomen, di bawah hemidiafragma kanan yang dilindungi oleh *os costae*. Hepar berbentuk prisma, berwarna coklat kemerahan, dengan konsistensi yang lunak, sangat vaskular dan mudah rapuh. hepar terdiri atas lobus hepatis dextra dan lobus hepatis sinistra yang dipisahkan oleh ligamentum falciforme hepatis dan fossa sagitalis sinistra. Dilihat dari permukaan posterior, tampak lobus hepatis dextra terbagi menjadi 3

buah lobus yaitu *lobus caudatus*, *lobus quadratus* dan lobus hepatis dextra itu sendiri (Brunicardi FC *et al*, 2010)



Gambar 1. Anatomi hepar (Brunicardi FC *et al*, 2010)

Hepar adalah organ yang kaya akan vaskularisasi, pada saat istirahat dapat menerima hingga 25% dari total curah jantung, lebih banyak daripada organ lainnya. Suplai darah bercabang yang unik ini berasal dari kedua arteri hepatic, yang menyumbang 25% hingga 30% suplai aliran darah, dan vena portal yang bertanggung jawab atas 70% hingga 75% sisanya. Aliran darah arteri dan portal akhirnya menyatu di dalam sinusoid hepatic sebelum mengalir ke sirkulasi sistemik melalui sistem vena hepatic (Blumgart LH, Belghiti J, 2010)

### 3. Epidemiologi

Karsinoma hepatoseluler merupakan jenis kanker yang menduduki peringkat ke-empat di seluruh dunia dan peringkat kedua jenis kanker yang menyebabkan kematian di Asia Tenggara. Insidensi KHS pada laki-laki menempati urutan kedua tertinggi di dunia . Di Amerika dan Eropa angka kejadian KHS diperkirakan sekitar 500.000-1.000.000 kasus baru per tahun, dan menyebabkan 600.000 kematian setiap tahun. Di Indonesia, KHS menempati urutan keempat sebagai kanker tersering setelah kanker paru, kolorektal dan prostat dengan angka insidensi sebesar 13.4 per 100.000 penduduk (Ferlay J, Soerjomataram I *et al* 2012 ). Data dari Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) menunjukkan bahwa 67 persen kasus KSH yang berobat di RSCM pada tahun 2013-2014 disebabkan oleh Hepatitis B Kronik (3 konsensus). Data yang dikeluarkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia bahwa prevalensi Hepatitis B di Indonesia sebesar 7.5% sehingga diperkirakan sebesar 17.5 juta penduduk Indonesia menderita Hepatitis B dan 20-30% akan berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Kemenkes RI, 2015)

Data di RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar tidak menyebutkan secara spesifik insiden KHS, tetapi tercatat ada 359 (6,2 %) kasus kanker hati dan duktus biliaris intrahepatik sepanjang tahun 2015-2017, dengan jumlah kematian sebanyak 74 kasus atau sekitar 10% (Fahdillah D, 2017).

Karsinoma hepatoseluler dapat menyerang semua umur, dengan frekuensi terbanyak pada umur 50-60 tahun, dan umur penderita termuda adalah 13 tahun. Negara-negara dengan angka insidens yang tinggi, kisaran umur penderita karsinoma hepatoseluler terbanyak pada dekade 3 dan dekade 4. Berbeda dengan negara-negara di Eropa, Amerika Utara dan Asia adalah pada dekade 5 dan 6. Di Mozambik insiden pada laki-laki yang berumur kurang dari 40 tahun berkisar 500 kali lebih tinggi daripada populasi kulit putih di Amerika Serikat, tetapi pada kelompok dengan umur 65 tahun memiliki prevalensi hanya dua kalinya (Rossi J.C *et al*, 2018).

#### **4. Etiologi dan Faktor Risiko**

Karsinoma Hepatoselular merupakan suatu penyakit yang kompleks dengan berbagai kemungkinan etiologi dan berhubungan dengan berbagai faktor resiko antara lain:

##### **A. Hepatitis B**

Hubungan antara infeksi virus hepatitis B dengan kejadian karsinoma hepatoseluler terbukti kuat baik secara epidemiologis, klinis maupun eksperimental. Sebagian besar wilayah yang hiperendemik hepatitis B virus menunjukkan angka kejadian karsinoma hepatoseluler yang tinggi. Hepatitis virus B sebagai penyebab hepatitis kronis, sirosis hati dan selanjutnya berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler. Karsinogenesis hepatitis B virus terhadap hati terjadi melalui proses inflamasi kronik, peningkatan



proliferasi hepatosit, integrasi hepatitis B virus DNA ke dalam DNA sel pejamu, dan aktivitas protein spesifik hepatitis B virus yang berinteraksi dengan gen hati. Pada dasarnya, perubahan hepatosit dari kondisi inaktif menjadi sel yang aktif bereplikasi menentukan tingkat karsinogenesis hati (Luca Cicalese *et al*, 2018).

Jumlah karsinoma hepatoseluler pada carrier HBV tidak aktif tanpa sirosis hati kurang dari 0,3% per tahun. Peran genotipe HBV spesifik atau mutasi pada hepatokarsinogenesis belum diketahui dengan baik, terutama di luar Asia. DNA HBV diintegrasikan ke dalam genom seluler inang dalam sebagian besar kasus hepatitis B kronis (CHB) dan menginduksi kerusakan genetik. Integrasi DNA dalam sel non-tumoral pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler menunjukkan bahwa integrasi dan kerusakan genom mendahului perkembangan tumor. Dengan demikian, infeksi dengan HBV mungkin berkorelasi dengan munculnya karsinoma hepatoseluler bahkan tanpa adanya sirosis hati (Fattovich G, 2004). Ada bukti kuat dari studi kohort prospektif bahwa antigen HBV persisten dan kadar serum DNA HBV yang tinggi meningkatkan risiko hepatoma. Ada efek multiplikatif dari merokok berat dan meminum alkohol pada mereka dengan infeksi HBV, meningkatkan risiko hepatoma 9 kali lipat.(Kuper *et al*)

## B. Hepatitis C

Pada wilayah dengan tingkat infeksi hepatitis B virus rendah, hepatitis C virus menjadi faktor risiko penting dari karsinoma hepatoseluler. Risiko terjadinya KHS pada penderita hepatitis C adalah 17 kali lipat dibandingkan dengan risiko pada bukan pengidap. Koeksistensi infeksi hepatitis C virus kronik dengan infeksi hepatitis B virus atau dengan peminum alkohol meliputi 20% dari kasus karsinoma hepatoseluler. Hepatokarsinogenesis akibat infeksi hepatitis C virus diduga melalui aktifitas nekroinflamasi kronik dan sirosis hati (Luca Cicalese *et al*, 2018). Ada studi yang berpendapat bahwa hepatoma dapat berkembang pada pasien yang terinfeksi HCV tanpa sirosis, tetapi kejadian hepatoma tanpa adanya fibrosis lanjut (AF) di bawah 1% per tahun. (Masuzaki R *et al*) Risiko hepatoma meningkat tajam setelah sirosis berkembang, dengan kejadian tahunan berkisar antara 2% dan 8%. Di sisi lain, risiko hepatoma pada pasien HCV non-sirosis tidak sepenuhnya dihilangkan bahkan setelah mengalami respon terhadap pengobatan antivirus berbasis interferon (IFN). (Goodgame B, Haheen NJ, Galanko J, El-Sherag HB)

## C. Sirosis Hati

Sirosis hati merupakan faktor risiko utama KHS di dunia dan melatarbelakangi lebih dari 80% kasus karsinoma hepatoseluler. Karsinoma hepatoseluler ditemukan pada 60-80% dari sirosis hati makronoduler dan 3-10% dari sirosis hati mikronoduler. Prediktor utama KHS pada sirosis hati

adalah jenis kelamin laki-laki, peningkatan kadar alfa fetoprotein (AFP) serum, beratnya penyakit dan tingginya aktifitas proliferasi sel hati (Luca Cicalese *et al.* 2018).

#### D. Aflatoksin

Aflatoksin B1 (AFB1) merupakan mikotoksin yang diproduksi oleh jamur *Aspergillus*. Percobaan pada binatang diketahui bahwa AFB1 bersifat karsinogen. Metabolit AFB1 yaitu AFB 1-2-3 epoksid merupakan karsinogen utama dari kelompok aflatoksin yang mampu membentuk ikatan dengan DNA maupun RNA. Mekanisme hiperkarsinogenesisnya yaitu melalui kemampuan AFB1 menginduksi mutasi pada kodon 249 dari gen supresor tumor p53 (Luca Cicalese *et al.*, 2018).

#### E. Obesitas

Penelitian kohor prospektif pada lebih dari 900.000 individu di Amerika Serikat dengan masa pengamatan selama 16 tahun mendapatkan terjadinya peningkatan angka mortalitas sebesar lima kali akibat KHS pada kelompok individu dengan Indeks Masa Tubuh (IMT) tinggi dibandingkan dengan kelompok individu dengan IMT normal. Seperti diketahui, obesitas merupakan faktor risiko utama untuk non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), khususnya *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) yang dapat

berkembang menjadi sirosis hati dan kemudian dapat berlanjut menjadi karsinoma hepatoseluler (Luca Cicalese *et al*, 2018).

#### F. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan faktor risiko baik untuk penyakit hati kronik maupun untuk KHS melalui terjadinya perlemakan hati dan NASH. Diabetes Melitus dihubungkan dengan peningkatan kadar insulin dan insulin-like growth factors (IGFs) yang merupakan faktor potensial untuk kanker. Indikasi kuatnya asosiasi antara DM dan karsinoma hepatoseluler terlihat dari banyak penelitian bahwa insiden KHS pada kelompok DM meningkat lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan insiden KHS kelompok bukan DM (Luca Cicalese *et al*, 2018).

#### G. Alkohol

Alkohol diketahui tidak memiliki kemampuan mutagenik. Peminum berat alkohol (>50-70% g/hari dan berlangsung lama) berisiko untuk menderita karsinoma hepatoseluler melalui sirosis hati alkoholik. Hanya sedikit bukti adanya efek karsinogenik langsung dari alkohol. Efek hepatotoksik alkohol bersifat dosedependent, sehingga asupan sedikit alkohol tidak meningkatkan risiko terjadinya KHS (Luca Cicalese *et al*, 2018).

## 5. Patogenesis

Mekanisme karsinogenesis KHS belum sepenuhnya diketahui. Hepatoma terbentuk melalui proses hepatokarsinogenesis, dimana terjadi transformasi sel-sel hati yang tidak ganas menjadi hepatocellular karsinoma secara bertahap. Proses kompleks yang terjadi secara bertahap pada tingkat molekuler dan seluler ditandai oleh akumulasi perubahan epigenetik dan genetik secara progresif dan pada tingkat histologi ditandai oleh timbul dan berkembangnya lesi prakanker, kanker dini, dan lesi ganas secara berturut-turut. (Park YN) Beberapa faktor risiko menginduksi terjadinya transformasi maligna hepatosit melalui peningkatan *turnover* sel hati yang diinduksi oleh cedera (*injury*) dan regenerasi kronik dalam bentuk inflamasi dan kerusakan oksidatif DNA. Bukti yang berkembang menunjukkan bahwa peradangan kronis memainkan peran penting karena menyebabkan siklus berulang pada cedera sel, kematian, dan regenerasi berulang, sebuah lingkungan yang mendukung pensinyalan sel yang menyimpang, perubahan epigenetik, mutasi, dan akumulasi kerusakan genetik.

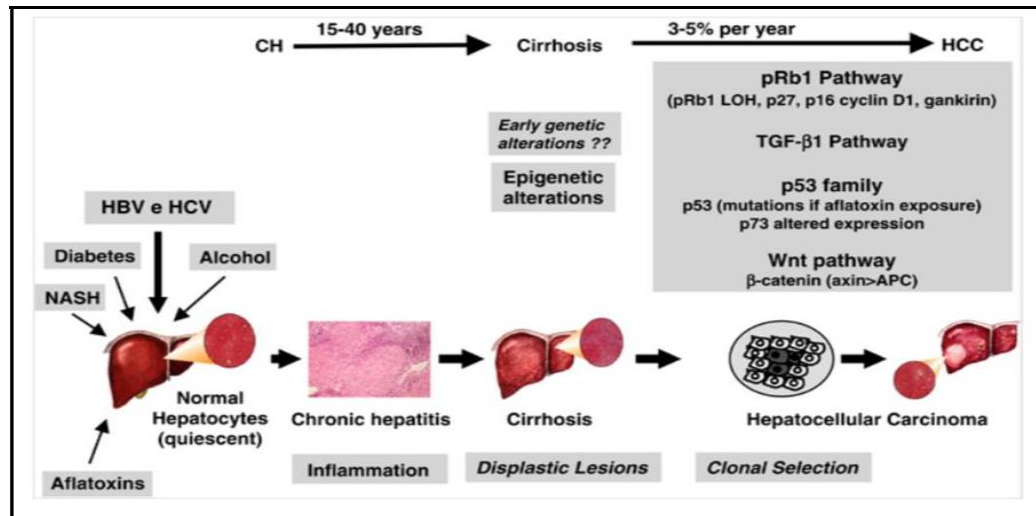
Perubahan molekuler ini dimulai pada fase preneoplastik yang lama, bertahun-tahun sebelum sirosis timbul. Selama fase ini, tidak terjadi atau hanya sedikit perubahan struktural pada gen atau kromosom. (Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, Bernardi M)

Selanjutnya, pada fase neoplastik terjadi perubahan struktural karena sel-sel yang menyimpang semakin meningkat. Perubahan genom yang mendasari hepatokarsinogenesis bersifat heterogen, beragam kombinasi gen yang menyimpang dan jalur regulasi mungkin terlibat (Trevisani F).

Dilaporkan bahwa hepatitis B virus dan hepatitis C virus dalam keadaan tertentu juga berperan langsung pada patogenesis molekuler KHS (Rossi J.C. *et al*, 2018). Aflatoksin dapat menginduksi mutasi pada gen supresor tumor P53 dan ini menunjukkan bahwa faktor lingkungan juga berperan pada tingkat molekuler untuk berlangsungnya proses hepatokarsinogenesis. Infeksi kronis hepatitis B dan C serta sirosis hati merupakan faktor risiko utama terjadinya KHS, yang terlibat dalam lebih dari 70 % kasus KHS di seluruh dunia. Faktor etiologi tambahan yang sering menjadi penyebab dari Hepatitis B virus atau penyakit hati kronis terkait hepatitis C virus seperti racun dan obat-obatan (alkohol, aflatoksin, microcystin, steroid anabolik), penyakit hati metabolik (hemokromatosis, defisiensi *alpha 1-antitrypsin*), steatosis, *Non alcohol fatty liver disease* (NAFLD) dan diabetes (Rossi J.C *et al* ; Luca cicalese, 2018).

Hepatokarsinogenesis adalah proses tahapan yang dapat berlangsung selama beberapa dekade dan melibatkan akumulasi progresif perubahan genetik yang berbeda yang pada akhirnya menyebabkan transformasi ganas. Terlepas dari agen etiologi, transformasi maligna hepatosit diyakini terjadi melalui jalur peningkatan pergantian sel hati, yang disebabkan oleh

cedera hati kronis dan regenerasi, dalam konteks peradangan dan kerusakan DNA oksidatif. Nodul displastik dan nodul makroregeneratif dianggap sebagai lesi pra-neoplastik. Terdapat empat jalur yang mengatur baik proliferasi sel atau kematian sel yaitu *phospho-retinoblastoma pRb*, *p53*, *transforming growth factor-beta* (TGF - beta) dan jalur *beta – catenin* (Gambar 2).



Gambar 2. Patogenesis karsinoma hepatoseluler (Levrero M, 2014)

## 6. Diagnosis

Menurut rekomendasi EASL-EORTC (*European Association for the Study of the Liver-European Organization for Research and Treatment of Cancer*), diagnosis karsinoma hepatoseluler dapat didasarkan pada hasil laporan pemeriksaan histopatologis maupun berdasar pemeriksaan non-invasif (*European Association for the Study of the Liver (EASL),2017*).

Pemeriksaan non invasif berdasarkan *American Association for Study of Liver Diseases* (AASLD) 2018 adalah Multifase CT atau MRI untuk diagnosis karsinoma hepatoseluler (Jorge A. Marrero *et al*, 2018).

Klinisi dapat mendiagnosis karsinoma hepatoseluler pada pasien dengan sirosis jika terdapat lesi dengan diameter lebih dari 20 mm yang menunjukkan penyngatan tipikal dan kuat setelah pemberian kontras intravena pada fase arteri hepatic di dua dari empat modalitas pencitraan berikut : CT multifase, *Dynamic Contrast Enhanced-MRI* (DCE-MRI), angiografi atau pada salah satu modalitas pencitraan disertai kadar serum AFP yang melebihi 400 ng/mL.

#### **A. Manifestasi Klinis**

Karsinoma hepatoseluler pada awalnya tidak terdeteksi secara klinis karena kanker ini sering timbul pada pasien yang telah menderita sirosis, dan gejalanya mengisyaratkan perburukan penyakit yang mendasari.

Secara umum manifestasi klinis KHS terbagi atas :

##### 1. Karsinoma hepatoseluler fase subklinis

Karsinoma hepatoseluler fase subklinis atau stadium dini adalah pasien tanpa gejala dan tanda fisik KHS yang jelas, biasanya ditemukan melalui pemeriksaan AFP dan teknik pencitraan atau radiologi (Budihusodo, 2006)



## 2. Karsinoma hepatoseluler fase klinis

Manifestasi utama KHS fase klinis yaitu nyeri abdomen kanan atas, massa abdomen atas, perut kembung, anoreksia, letih, berat badan menurun, demam, ikterus, ascites, dan gejala lainnya seperti terdapatnya kecenderungan perdarahan, diare, nyeri bahu belakang kanan, udem kedua tungkai bawah, kulit gatal dan lainnya. Pada pemeriksaan fisik didapatkan manifestasi sirosis hati seperti splenomegali, eritema palmaris, spider nevi (vasodilatasi vena dinding abdomen). Pada stadium akhir KHS sering timbul metastasis ke paru, tulang dan banyak organ lain ( Kurt J I, Jules L D, 2017).

Kriteria diagnosis Karsinoma hepatoseluler dimodifikasi dari konsensus KHS yang dikembangkan oleh *Japan Society of Hepatology* dapat dilihat dari Tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Karsinoma Hepatoseluler (Konsensus Nasional Penatalaksanaan Karsinoma Sel Hati, 2017)

A. Penyakit hati yang mendasari
Penyakit Hati terkait Hepatitis B
Penyakit Hati terkait Hepatitis C
Sirosis Hati
B. Penanda Tumor
AFP $\geq 200$ ng/mL dan cenderung meningkat
PIVKA II ( $\geq 40$ mAU/ml) dan cenderung meningkat
C. Gambaran radiologi Khas
Hipervaskuler pada fase arterial dan washout pada fase Vena porta atau fase delayed pada pemeriksaan CT scan atau MRI tiga fase
A+B+C atau A+C atau B+C Diagnosis KHS dapat ditegakan
A+B atau B Saja : Mencurigakan suatu KHS dan dibutuhkan pemeriksaan CT Scan atau MRI tiga fase
C saja : lanjutkan dengan biopsi hati

## B. Pemeriksaan Laboratorium

1. Pemeriksaan darah rutin ditemukan anemia dan leukositosis ringan. peningkatan laju endap darah, serta *Protrombin time* (PT) memanjang (W. Oktalisa. 2018)
2. Pemeriksaan kimia darah dapat ditemukan peningkatan kadar serum *Aspartate Amino Transferase* (AST), Serum *Alanin Amino Transferase* (ALT), kadar bilirubin, kadar *Alkaline Phosphatase* (ALP), sedangkan kadar albumin mengalami penurunan. Perubahan kadar

bilirubin dan albumin terjadi pada penderita KHS disertai sirosis hati yang berarti bahwa penderita berada pada stadium lanjut (Tabel 2).

### 3. Pemeriksaan serologis

#### 3.1. Hepatitis B surface Antigen (HBsAg)

Hepatitis B surface antigen (HBsAg) berhubungan dengan selubung permukaan virus. Keberadaannya di dalam serum biasanya merupakan tanda pertama terjadinya infeksi virus hepatitis B. HBsAg muncul selama masa inkubasi, biasanya 1-6 minggu sebelum penyakit menunjukkan gejala klinis, dan menghilang selama masa penyembuhan namun sekitar 5-10% pasien dengan HBsAg menetap di dalam darah yang menandakan terjadinya hepatitis kronis atau *carrier* (Wen Y et al, 2015).

#### 3.2. Antibodi hepatitis C virus (Anti-HCV).

Pemeriksaan Anti-HCV dilakukan untuk mengetahui apakah pasien menderita penyakit hepatitis C yang merupakan faktor risiko terjadinya KHS.

Tabel 2. Tes Laboratorium karsinoma hepatoseluler (Budihosodo,2006)

No	Tes	Kadar	Nilai rujukan
1	AST & ALT	Meningkat sedang (3-5 kali) (AST lebih meningkat dari ALT)	AST < 38 U/l ALT < 41 U/l
2	ALP	Meningkat	< 270 U/
3	AFP	Sangat Meningkat (AFP > 1000 ng/mL pasti karsinoma hepatoseluler)	0-20 ng/ml
4	Bilirubin	Meningkat	Total = <1.1 mg/dl Direk = <0.3 mg/dl
5	Albumin	Menurun	3.5-5.0 mg/dl
6	Protrombin Time	memanjang	10-14 detik
7.	Hematologi Rutin		
	a.Anemia	Anemia Ringan	Laki-Laki 14-16 gr/dl Perempuan 12-14 gr/dl
	b.Leukosit	Meningkat ringan	4.00-10.00 x 10 <sup>3</sup> /uL
	c.LED	Meningkat	Laki-Laki 15 mm/jam Perempuan 20 mm/jam
8.	HBSAg/ AHCV	Positif/ Negatif	Negatif

#### 4. Tumor marker

Tumor marker yang digunakan sebagai penanda KHS adalah AFP. Alfa-fetoprotein adalah protein serum normal yang disintesis oleh sel hati fetal, sel *yolk-sac* dan sedikit oleh saluran gastrointestinal fetal. Kadar normal AFP serum adalah 0-20 ng/ml. Kadar AFP meningkat pada 60-

70% pasien KHS. Kadar > 400-1.000 ng/mL sangat dicurigai KHS, sedangkan bila kadar AFP > 1.000 ng/mL sudah pasti KHS.

Banyak biomarker KHS baru telah ditemukan selama beberapa dekade terakhir. Biomarker-biomarker ini sedang dikembangkan tidak hanya untuk diagnosis KHS, tetapi juga untuk prediksi terjadinya KHS, hasil pengobatan dan prognosis (Tabel 3).

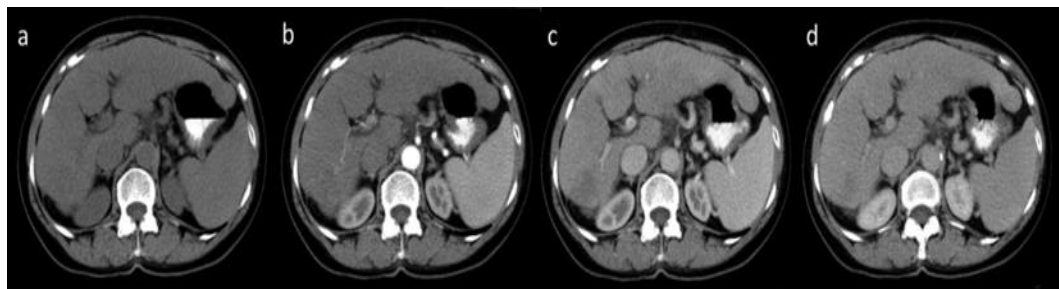
Tabel. 3. Biomarker Karsinoma Hepatoseluler (Chaiteerakij R, 2015)

<b>Biomarker</b>	<b>Biological features</b>	<b>Cut Off</b>	<b>Sensitivity</b>	<b>Spesificity</b>
AFP	Fetal specific glycoprotein	200 ng/ml	40.8%	100%
AFP-L3	Glycoprotein LCA-reactive	(15%)	75-96%	>95%
DCP	Protein induced by Vit. K absence	125 mAU/ml	89%	86.7%
Alpha-1-fucosidase	Lisosomial enzyme	870 nmol/ml	81%	70%
Glypican -3	heparin-sulfate proteoglycan (apoptosis regulator)	Positive	83.3%	96%
SCCA	Serine protease inhibitor	1.5 ng/ml	77.6%	84.4%

### C. Pemeriksaan radiologi

Modalitas pencitraan sangat penting untuk manajemen pasien dengan KHS atau pasien yang berisiko tinggi berkembang menjadi KHS. Modalitas yang digunakan untuk mendeteksi KHS yaitu ultrasonografi (USG), *Computed Tomography* (CT), *Magnetic Resonant Imaging* (MRI),

dan angiografi. Kriteria non-invasif direvisi pada tahun 2018 bekerja sama dengan *American Association for Study of Liver Diseases* (AASLD) dengan pengenalan pola penyangatan radiologis baru sebagai karakteristik hepatoma, yang mencakup penyerapan yang kuat agen kontras pada fase arteri hepatic dan kemudian *wash-out* di fase vena porta dan fase ekuilibrium (gambar 3). Diagnosis hepatoma memerlukan konfirmasi pola penyangatan khas pada salah satu dari dua modalitas pencitraan (CT multifase atau DCE-MRI) pada nodul yang lebih besar dari 20 mm dan pada kedua modalitas pencitraan jika lesi berukuran 10 hingga 20 mm (AASLD,2018)



Gambar 3. CT Multifase. Pemeriksaan pre-kontras (a) Fase arteri hepatic dengan agen kontras pada arteri hepatic dan sedikit peningkatan pada vena portal (b), fase vena portal (c) dan fase ekuilibrium(d).

#### **D. Biopsi Hati (*Find Needle Aspiration/ FNA-Biopsi*)**

Biopsi hati merupakan pemeriksaan yang penting dalam diagnosis karsinoma hepatoseluler. Biopsi adalah tindakan yang invasive dengan cara memasukkan jarum dan kemudian mengambil jaringan hepar. Pemeriksaan biopsi memiliki risiko sel-sel tumor akan bermigrasi di sepanjang bekas biopsi. Biopsi jarum terbagi menjadi dua macam yaitu

*blind needle biopsy*, dilakukan di tempat yang diperkirakan merupakan tempat benjolan yang paling keras dan *guided needle biopsy*, yang dilakukan dengan bantuan laparoscopi, sintigrafi, USG, atau CT. *Guided needle biopsy* mempunyai ketepatan lebih tinggi dibandingkan dengan *blind needle biopsy* (Spengler U.2010)

## 7. Stadium Karsinoma Hepatoseluler

Terdapat beberapa system untuk menentukan stadium karsinoma hepatoseluler

### *Tumor-Node-Metastases (TNM) Staging System*

1. *Okuda Staging System*
2. *Cancer of Liver Italian Program (CLIP) Scoring System*
3. *Chinese University Prognostic Index (CUPI)*
4. *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System*

Sistem stadium yang paling baik dan lebih banyak digunakan saat ini adalah *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System* (Tabel 3)

Tabel 4. Stadium Karsinoma Hepatoseluler Sistem BCLC (Subramaniam,2013)

Stage	PST	Tumor status		Liver function studies
		Tumor stage	Okuda stage	
Stage A: early HCC				
A1	0	Single	I	No portal hypertension and normal bilirubin
A2	0	Single	I	Portal hypertension and normal bilirubin
A3	0	Single	I	Portal hypertension and abnormal bilirubin
A4	0	3 tumors <3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Stage B: intermediate HCC	0	Large multinodular	I-II	Child-Pugh A-B
Stage C: advanced HCC	1-2*	Vascular invasion or extrahepatic spread	I-II	Child-Pugh A-B
Stage D: end-stage HCC	3-4 <sup>†</sup>	Any	III	Child-Pugh C

PST, Performance Status Test; Stage A and B, All criteria should be fulfilled; \*, Stage C, at least one criteria: PST1-2 or vascular invasion/extrahepatic spread; <sup>†</sup>, Stage D, at least one criteria: PST3-4 or Okuda Stage III/Child-Pugh C.

Tabel 5. Sistem Skor Child-pugh ((Subramaniam,2013)

Table 2 Child-Turcotte-Pugh score			
Measurements	Score		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild	Moderate
Ascites	None	Slight	Moderate
Bilirubin (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Albumin (mg/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT (seconds prolonged)	<4	4-6	>6
Stage A, 5-6 points; Stage B, 7-9 points; Stage C, 10-15 points.			

## 8. Komplikasi

Komplikasi yang sering terjadi pada KHS yaitu sebanyak 37,5% koma hepaticum, 31,2% terjadi perdarahan masif akibat pecahnya varises esofagus berupa hematemesis dan melena, dan syok akibat nyeri hebat sebanyak 25% (Spengler U.2010)



## B. ALPHA FETO PROTEIN (AFP)

*Alpha fetoprotein* merupakan protein plasma yang dihasilkan oleh hati, *saccus vitellinus*, dan traktus gastrointestinalis fetus; kadarnya dalam serum menurun secara nyata pada umur satu tahun, tetapi meningkat kembali pada banyak hepatoselular dan teratokarsinoma dan karsinoma sel embrional; kadar yang meningkat dapat juga ditemukan pada penyakit hati jinak, seperti sirosis dan hepatitis virus. Digunakan memantau respons karsinoma hepatoseluler dan neoplasma sel benih terhadap pengobatan dan untuk diagnosis antenatal terhadap defek tabung saraf ditunjukkan dengan meningkatnya kadar *alpha fetoprotein* pada cairan amnion (Dorland, 2007). AFP adalah protein serum janin utama dan juga merupakan salah satu protein *carcinoembryonic* utama.

AFP menyerupai albumin dalam banyak sifat fisik dan kimia. AFP terletak pada kromosom 4q11-q13, disintesis oleh kantung kuning telur dan hepatosit janin dan, pada tingkat lebih rendah, oleh saluran cerna dan ginjal janin. Kromosom 4q adalah salah satu daeran kromosom yang paling sering kehilangan alel pada karsinoma hepatoseluler dan merupakan penanda serum yang paling berguna untuk kanker ini (Peng Yan Shieng, et al 2004).

Tingginya prevalensi kanker hati di China dan negara negara lain di Asia Tenggara, pengujian AFP telah berhasil digunakan dalam skrining

untuk karsinoma hepatoseluler di wilayah itu di dunia. Peningkatan fusosilasi AFP (karenanya lentil lectin reaktivitas serum AFP) telah ditemukan pada karsinoma hepatoseluler primer, penentuan reaktivitas *lentil lectin* serum AFP ditemukan membantu tidak hanya untuk membedakan antara karsinoma hepatoseluler primer dan penyakit hati jinak tetapi juga untuk memberikan sinyal awal yang menunjukkan bahwa karsinoma hepatoseluler dapat mulai berkembang pada pasien dengan penyakit hati. Meskipun kebutuhan untuk skrining AFP rutin membutuhkan studi lebih lanjut, satu studi menunjukkan bahwa skrining gabungan dengan AFP dan hasil ultrasonografi pada peningkatan sensitivitas dari 75% hingga mendekati 100% dalam mendeteksi karsinoma hepatoseluler (KHS) pasien dengan hepatitis B dan C (Izzo *et al.*, 1998; Gebo *et al.*, 2002).

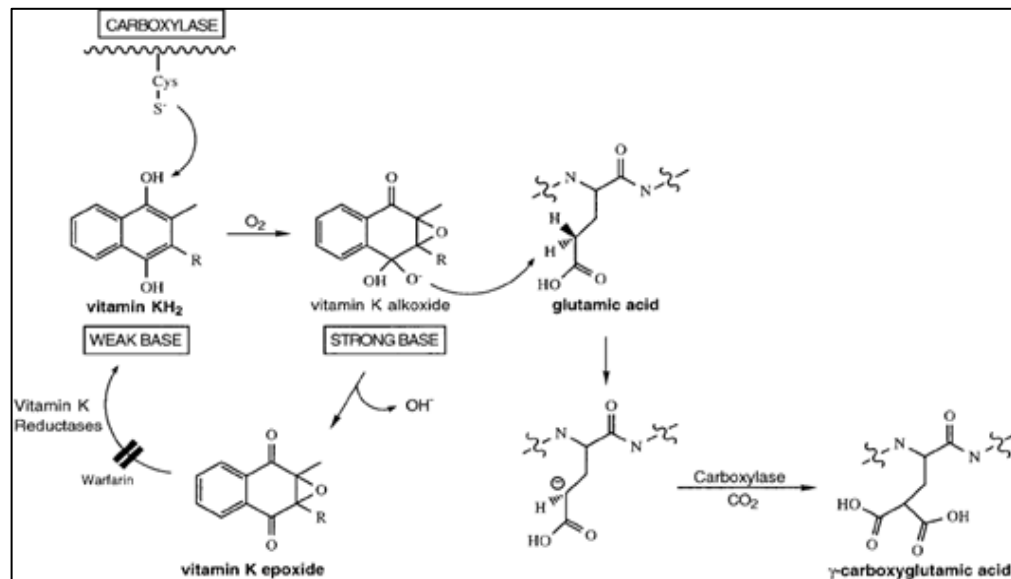
Sejak tahun 1970-an, AFP telah digunakan sebagai penanda tumor untuk diagnosis KHS. Tingkat AFP serum di hampir 75% kasus KHS lebih tinggi dari 10 ug / L (Johnson PJ *et al.*, 1999). Serum AFP serum masih dianggap sebagai penanda serum paling penting untuk diagnosis KHS saat ini, meskipun bisa tinggi pada beberapa penyakit hati non-kanker dan dapat berada pada tingkat rendah pada beberapa pasien KHS (Tateishi *et al.*, 2008). Pada pasien dengan sirosis atau infeksi hepatitis B kronis atau hepatitis C, AFP adalah penanda serum yang paling penting untuk memprediksi terjadinya karsinoma hepatoseluler (Baig JA *et al.*, 2009).

### C. VITAMIN K

Vitamin K adalah vitamin yang larut dalam lemak, merupakan suatu naftokuinon yang berperan dalam modifikasi dan aktivasi beberapa protein yang berperan dalam proses pembekuan darah, seperti prothombin, proconvertin, *thromboplastin plasma*, dan *Stuart-Power Factor*. Vitamin K juga adalah sekelompok senyawa kimia yang terdiri atas filokuinon yang terdapat dalam tumbuh-tumbuhan dan menakuinon yang terdapat dalam minyak ikan dan daging. Menakuinon juga dapat disintesis oleh bakteri di dalam usus halus manusia (Sandjaja 2009). Ada tiga bentuk vitamin K, yaitu: (1) Vitamin K1 (*phytomenadione*) yang terdapat pada sayuran hijau, (2) Vitamin K2 (*menaquinone*) yang dapat disintesis oleh flora usus normal seperti *Bacteriodes fragilis* dan beberapa strain *Escherichia coli*, (3) Vitamin K3 (*menadione*) merupakan vitamin K sintesis yang sekarang jarang diberikan pada bayi yang baru lahir (neonatus) karena dilaporkan dapat menyebabkan anemia hemolitik (Barasi, 2007)

Vitamin K3 ini bersifat larut dalam air, digunakan untuk penderita yang mengalami gangguan penyerapan vitamin K dari makanan (Sandjaja 2009). Vitamin K3 juga telah diteliti pada beberapa studi dilaporkan memiliki kemampuan untuk menghasilkan ROS. Pada uji klinis dimana vitamin K3 diberikan pada pasien dengan KHS, didapatkan penurunan ukuran tumor pada 17% populasi pasien.

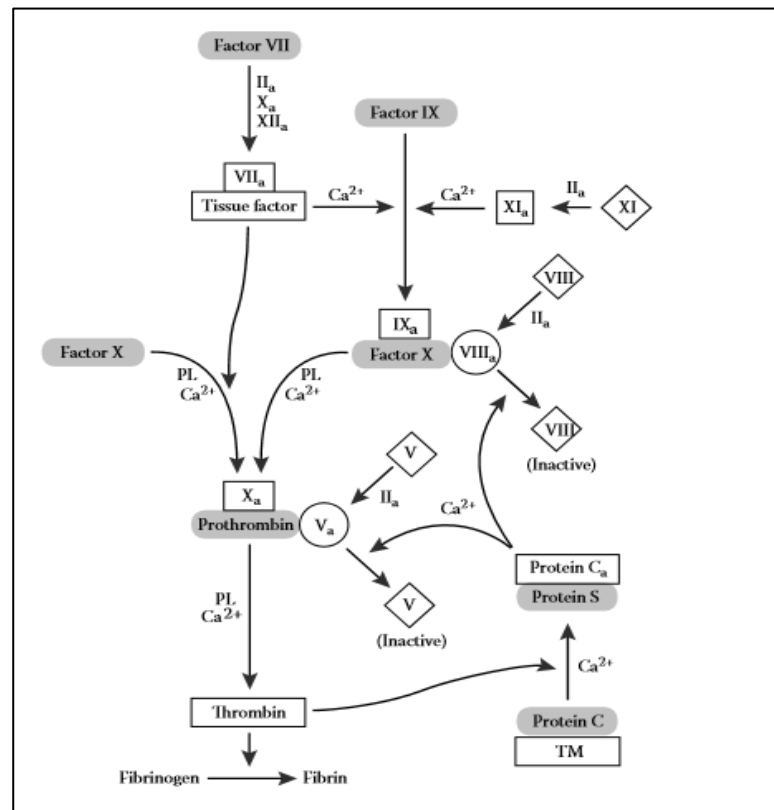
Vitamin K diperlukan untuk proses karboksilasi-gama pada residu glutamate untuk membentuk tiga protein kunci yang terdapat dalam tulang, termasuk osteokalsin, yang memiliki aktifitas tinggi dalam mengikat kalsium.(Gambar 4)



Gambar 4. Proses Karboksilase protein pembekuan yang tergantung Vitamin K (Sugiura I, Furie B, Walsh CT, Furie BC. 2007 )

Vitamin K merupakan kofaktor enzim karboksilase yang mengubah residu protein berupa asam glutamate (glu) menjadi gama-karboksiglutamat (gla). Protein-protein ini dinamakan *protein-tergantung vitamin K* atau *gla-protein*. Enzim karboksilase yang menggunakan vitamin K sebagai kofaktor didapat di dalam membran hati dan tulang dan sedikit di lain jaringan. Gla-protein dengan mudah dapat mengikat ion kalsium. Kemampuan inilah yang merupakan aktivitas biologik vitamin K. Vitamin K sangat penting bagi pembentukan protombin. Kadar protombin yang tinggi didalam darah merupakan indikasi baiknya daya penggumpalan darah.

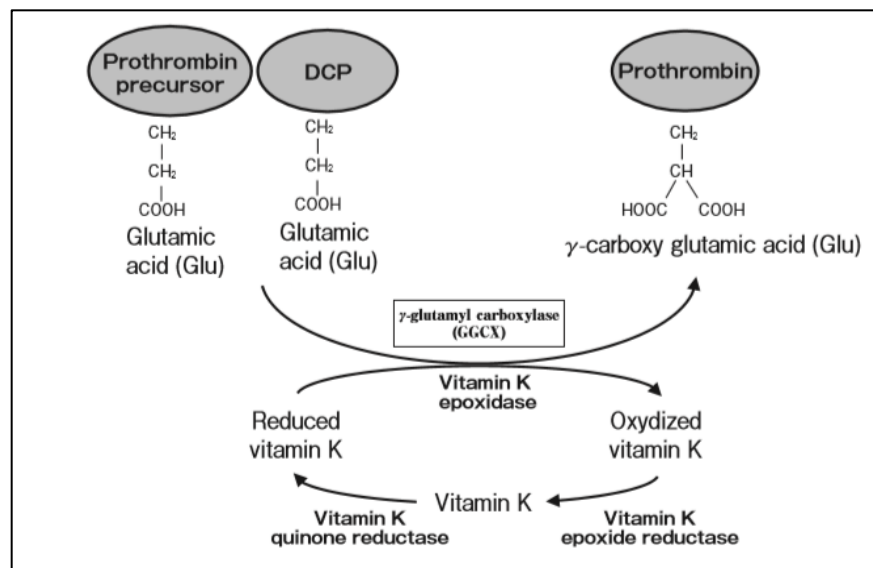
Pada proses pembekuan darah, gama-karboksilasi terjadi di dalam hati pada residu asam glutamate yang terdapat pada berbagai faktor pembekuan darah, seperti factor II (Protrombin), VII, VIII, IX, dan X. Protein lain yang bergantung pada vitamin K berperan juga dalam kontrol hemostatik adalah Protein C yang diaktifkan oleh trombin IIa dan Protein S sebagai kofaktor untuk menonaktifkan factor V dan VIIIa. (Gambar 5)(Janos Zempleni et al 2013)(Almatsier 2006).



Gambar 5. Faktor pembekuan yang bergantung vitamin K(Janos Zempleni, John W.Suttie, et al 2013)

#### D. PROTEIN INDUCED VITAMIN K ABSENCE (PIVKA II)

PIVKA-II yang dikenal juga dengan nama *Des-gamma- carboxy-prothrombin* (DCP) , merupakan prothrombin imatur tanpa fungsi koagulasi, pertama kali dideteksi oleh Libert dkk pada tahun 1984 (Rentao Yu et al, 2017). Protein ini dibentuk karena adanya defek pada precursor karboksilasi yang ditemukan pada pasien KHS. Pada fungsi hati yang normal, protombin mengalami pasca translasi karboksilasi (penambahan kelompok asam karboksilat) oleh enzim *Gamma GT karboksilase* sebelum dikeluarkan ke sirkulasi perifer. Karboksilase bergantung pada vitamin K (Gambar 6)(Bayu Eka Nugraha, 2016)



Gambar 6. Pembentukan PIVKA II (Tatsuya Fujikawa, 2009)

Peningkatan kadar PIVKA-II diketahui berhubungan dengan KHS dan banyak studi menunjukkan bahwa PIVKA-II dapat digunakan sebagai salah

satu metode survailans KHS (Seo Si. 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Seo dkk didapatkan bahwa PIVKA-II memiliki sensitivitas sebesar 73.9% dan spesivitas sebesar 89.7 % sedangkan AFP sebesar 67.5% dan 80.3 % untuk membedakan antara KHS dan Hepatiti B kronis. Penelitian yang berbeda didapatkan oleh Marerro dkk yang mengindikasikan bahwa performa PIVKA lebih rendah dibandingkan AFP. Pada stadium dini didapatkan sensitivitas AFP 66% dan spesifitas 81%, sedangkan PIVKA II sensitivitas 65% dan spesifitas 76%. Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Grazi dkk, sensitivitas AFP 80,0% dan spesifitas 61.2% sedangkan PIVKA II memiliki sensitivitas 86.2% dan spesifitas 56.6%. Di sisi lain , Volk dkk menunjukkan bahwa PIVKA II memiliki sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi dari AFP, demikian juga dengan Sharma dkk dan Tateishi menunjukkan hal yang sama.

Kemampuan PIVKA-II dalam mendiagnosis KHS pada berbagai stadium telah dinilai pada beberapa telaah sistematis, akan tetapi satu-satunya telaah sistematis yang membandingkan akurasi PIVKA-II dalam mendiagnosis KHS stadium awal hanya pada penelitian yang telah dilakukan oleh Li dkk yang menunjukkan bahwa kemampuan PIVKA II untuk mendeteksi KHS lebih baik dibandingkan dengan AFP (Li Ca, 2014).