KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR OSTEOPONTIN DAN ALFA-FETOPROTEIN PADA KARSINOMA HEPATOSELULER

ANALYSIS OF OSTEOPONTIN AND ALPHA-FETOPROTEIN LEVELS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

KERY BAYU SANTOSO KATJONG

C085191006

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

Optimized using
trial version
www.balesio.com

TESIS

ANALISIS KADAR OSTEOPONTIN DAN ALFA-FETOPROTEIN KARSINOMA HEPATOSELULER

Disusun dan diajukan oleh:

KERY BAYU SANTOSO KATJONG
NIM: C085191006

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 15 AGUSTUS 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
dr. Mutmainnah, Sp.PK(K)	dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)
NIP. 19650205 199803 2 002	NIP. 19630223 199003 2 003

Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik	Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
dr. Ulfeng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D	Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD,KGH,Sp.GK,FINASIM
NIP.19680518 199802 2 001	NIP.19680530 199603 2 001

Optimized using trial version www.balesio.com

Dipindai dengan CamScanner

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Kery Bayu Santoso Katjong

Nomor Pokok : C085191006

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, 15 Agustus 2023

Yang menyatakan,

Kery Bayu Santoso Katjong

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Dipindai dengan CamScanner

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada ALLAH SWT Yang Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **"ANALISIS KADAR OSETEOPONTIN DAN ALFA-FETOPROTEIN 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. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr.dr. A.M Luthfi Parewangi, Sp.PD K-GEH sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan

asa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

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, Bapak dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) bersama Ibu dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong penulis untuk lebih maju.
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 dan memberi masukan selama penulis menjalani Pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong ılis supaya lebih maju.

ıa Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2022 - 2027, Jleng Bahrun, Sp.PK(K), PhD guru kami yang penuh pengertian dan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.

6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2022-2027, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022 Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Guru kami Almarhum dr. Benny Rusli, Sp.PK(K) yang telah memberikan bimbingan ilmu, nasehat serta semangat bagi penulis selama menjalani pendidikan.
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. Dosen kami, Dr.dr. Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK(K) sebagai pembimbing lemik penulis yang telah menginspirasi, mendukung, memberikan an, nasehat dan semangat serta motivasi selama proses pendidikan ulis sampai pada penyusunan karya akhir ini.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

12. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
13. 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. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
14. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya NS1: dr. Sitti Rahma, dr. Stefany Boroh, dr. Adeline Nurul Hasanah, dr. Eva Nada Maulida, dr. Rika Adriati Datu Adam, dr Nurjannah, dr. Patachna Junita Abbas, dr. Andy Inna Agustina, dr. I Gusti Dian Ayu Pratiwi, dr. Erdayanti yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
15. Teman-teman sejawat PPDS Patologi Klinik, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses ;umpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses ;umpulan sampel penelitian ini.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

16. Nurilawati, SKM, Bela Safira, Nabila dan Indriaty S. Launtina selaku tim Admin atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
17. 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 orang tua saya tercinta, Ibu Naning Rahim, S.P., Bapak Alm. Drs. Rahim Katjong, M.Ed, Ibu mertua Sri Isnaeny, A.Ma.Pd, Bapak mertua Abdul Charis, BA. atas doa tulus, kasih sayang, nasehat, kesabaran, dan dukungan semangat maupun material selama ini.

Tak terhingga ungkapan rasa syukur atas dukungan dan kasih sayang Istri tercinta Yunita Rahmawati S.Pd bersama anak-anak kami tersayang ‘Ammar Rasyid Abdullah dan Ashraf Rahim Abdullah yang telah selalu menjadi penyemangat. Terima kasih atas dukungan, perhatian dan pengertian dalam susah dan senang terutama selama penulis menjalani pendidikan.

Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Allah Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, 27 Juli 2023

Kery Bayu Santoso Katjong

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

Kery Bayu Santoso Katjong, Analisis Kadar Osteopontin dan Alfa-Fetoprotein pada Karsinoma Hepatoseluler (dibimbing oleh Mutmainnah dan Fitriani Mangarengi)

Karsinoma hepatoselular (KHS) merupakan salah satu masalah kesehatan utama pada keganasan hati primer yang berasal dari sel hepar (hepatosit) dan merupakan penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia. Pada beberapa penelitian yang sudah terpublikasi menunjukkan Osteopontin (OPN) memiliki keuntungan dibandingkan Alfa-Fetoprotein (AFP) dalam mendiagnosis KHS pada pasien sirosis dengan penyebab infeksi HBV atau HCV.

Penelitian dengan desain cross sectional ini menggunakan 40 sampel pasien KHS dan 40 sampel pasien Non-KHS. Kadar OPN dan AFP diperiksa menggunakan alat dengan metode ELISA dan seluruh data yang diperoleh diolah dengan metode statistik yang sesuai.

Hasil penelitian didapatkan rerata usia 55.58 tahun. Diperoleh rata-rata kadar OPN ditemukan secara signifikan pada KHS (127,79) ($p<0.001$). Kadar AFP ditemukan sangat signifikan pada KHS (1432.76) ($p< 0.001$). Kadar OPN dan AFP ditemukan sangat signifikan pada kelompok KHS dibandingkan dengan Non-KHS. Tidak ditemukan korelasi signifikan antara OPN dan AFP ($p>0.05$)

Kata kunci: karsinoma hepatoseluler, osteopontin, alfa-fetoprotein

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRACT

Kery Bayu Santoso Katjong, Analysis of Osteopontin and Alpha-Fetoprotein Levels in Hepatocellular Carcinoma (supervised by Mutmainnah and Fitriani Mangarengi)

Hepatocellular carcinoma (KHS) is one of the major health problems in primary liver malignancies derived from liver cells (hepatocytes) and is the leading cause of worldwide cancer-related death. Several studies have shown that osteopontin (OPN) has an advantage over alpha-fetoprotein (AFP) in diagnosing KHS in cirrhotic patients with HBV or HCV infection.

This cross-sectional design study used 40 samples of KHS patients and 40 samples of Non-KHS patients. OPN and AFP levels were examined using device with the ELISA method and all data obtained were processed with appropriate statistical methods.

The results of the study obtained an average age of 55.58 years old. Average OPN levels were found to be significantly in KHS (127.79) ($p<0.001$). AFP levels were found to be particularly significant in KHS (1432.76) ($p< 0.001$). OPN and AFP levels were found to be very significant in the KHS group compared to Non-KHS. No significant correlation was found between OPN and AFP ($p>0.05$)

Keywords: hepatocellular carcinoma, osteopontin, alpha-fetoprotein

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Hipotesa Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Anatomi, Fisiologi dan Histologi hati	7
2.1.1. Anatomi Hati	7
2.1.2. Fisiologi Hti	8
Histologi Hati	9
arsinoma Hepatoselular	11
Definisi	11

Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.2.2. Epidemologi 11

2.2.3. Etiologi dan Faktor Resiko 12

2.2.4. Patogenesis 15

2.2.5. Diagnosis 19

2.2.6. Stadium Karsinoma Hepatoselular 27

2.2.7. Komplikasi 29

2.3. Alpha Feto Protein 30

2.4. Osteopontin 32

2.5. Kerangka Teori 36

2.6. Kerangka Konsep 37

III. METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian 38

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian 38

3.3. Populasi Penelitian 39

3.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel 39

3.5. Perkiraan Besar Sampel 39

3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi 41

3.7. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik 41

3.8. Cara Kerja 42

Prosedur Pemeriksaan Kadar Osteopontin 43

Definisi Operasional dan Kriteri Objektif 46

Metode Analisis 47

Optimized using
trial version
www.balesio.com

3.12. Skema Alur Penelitian 48

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian 44

4.2. Pembahasan 48

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan 52

5.2. Saran 52

DAFTAR PUSTAKA 53

LAMPIRAN 59

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR TABEL

nomor		halaman
1.	Biomarker *Hepatocellular carcinoma*	24
2.	Sistem Staging Mod. Union for International Cancer Control (UICC)	28
3.	Klasifikasi Stadium KHS berdasarkan BCLC	28
4.	Skor Child-Pugh	29
5.	Karakteristik Subyek Penelitian	43
6.	Hasil Kadar OPN dan AFP	44
7.	Hubungan Kadar OPN dan AFP	46

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GAMBAR

nomor		halaman
1.	Anatomi Hepar	8
2.	Lobulus hepar	10
3.	Patogenesis *Hepatocellular carcinoma*	16
4.	Skema Perkembangan dalam Proses Hepatokarsinogenesis	17
5.	Rekomendasi Diagnosis KHS berdasarkan EASL dan EORT	20
6.	Gambaran USG Hati pada pasien KHS	25
7.	Gambaran CT dan MRI pada pasien KHS	26
8.	Perbandingan Kadar OPN pada KHS dan Non-KHS	45
9.	Perbandingan Kadar AFP pada KHS dan Non-KHS	46
10.	Hubungan Kadar Osteopontin dengan Alfa-Fetoprotein	47

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR SINGKATAN

AFB1	Aflatoksin B1
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanin Amino Transferase
AST	Aspartate Amino Transferase
APC	Ademato**u**s Polyposis of the Colon
BCLC	The Barcelona Clinic Liver Cancer
CT	Computed Tomography
DM	Diabetes Melitus
DNA	*Deoxyribonucleic Acid*
EASL	*European Association for the Study of the Liver*
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EORTC	*European Organization for Research and Treatment of Cancer*
ESDO	*European Society of Digestive Oncology*
ESMO	*European Society for Medical Oncology*
FNA	*Fine Needle Aspiration*
FZD	Frizzled
GLOBOCAN	*Global Burden of Cancer*
GP73	Golgi Protein 73

Optimized using
trial version
www.balesio.com

HBV	Hepatitis B Virus
HCC	*Hepatocelluler Carcinoma*
HCV	Hepatitis C Virus
H-DN	*High-grade Dysplastic Nodules*
HGF	*Hepatocyte Growth Factor*
IGFs	*Insuline-like Growth Factors*
IMT	Indeks Masa Tubuh
INR	*Index Normalized Ratio*
KHS	Karsinoma Hepatoseluler
kDa	Kilo Dalton
L-DN	*Low-grade Dysplastic Nodules*
LDLR	*Low Density lipoprotein Reseptor*
MRI	*Magnetic Resonance Imaging*
mTOR	*Mammalian Target of Rapamycin*
NAFLD	*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*
NASH	*Non Alcoholic Steatohepatitis*
OPN	*Osteopontin*
P53	Protein 53
PI3K	*Phophoinositide 3 Kinases*
	Phosphor Retinoblastoma
	Protrombin Time
	Ribonucleic Acid

Optimized using
trial version
www.balesio.com

TGF-B	*Transforming Growth Factor-B*
TP 53	Tumor Protein 53
UICC	*Union for International Cancer Control*
USG	*Ultrasonography*
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor*
WHO	*World Health Organization*
Wnt	*Wingless / Integrated*

Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Karsinoma hepatoselular (KHS) merupakan salah satu masalah kesehatan utama pada keganasan hati primer yang berasal dari sel hepar (hepatosit) dan merupakan penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia (Balogh *et al.*, 2016). Berdasarkan data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2020 yang dirilis oleh *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa kanker hati primer merupakan kanker keenam yang paling sering di diagnosis dan merupakan penyebab kematian ketiga akibat kanker dengan tingkat kematian adalah 2 sampai 3 kali lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan wanita.(Sung *et al.*, 2021) Diperkirakan pada tahun 2025 lebih dari 1 juta orang akan terkena kanker hati setiap tahunnya. KHS adalah bentuk paling umum dari kanker hati dan menyumbang 90% kasus (Llovet *et al.*, 2021).

Data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi kanker terbanyak di Indonesia adalah kanker payudara (19,18%), kanker serviks (10,69%), kanker paru-paru (9,89%), kanker kolorektal (9,88%) dan kanker hati (6,08%) dengan ditemukan

ıs KHS di Indonesia terjadi pada kelompok usia 50-60 tahun dengan andingan kasus yang terjadi antara laki-laki dan perempuan isar antara 2-6 : 1. Di Sulawesi Selatan berdasarkan hasil

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Riskesdas 2018 menyebutkan prevalensi kanker sebesar 1,7%. (Upriyono Pangribowo, 2019). Di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tercatat ada sekitar 6,2% atau 359 kasus kanker hati dan duktus intrahepatik sepanjang tahun 2015-2017, namun tidak disebutkan secara spesifik insiden KHS.(Fadillah D., 2017)

Karsinoma Hepatoselular terbentuk melalui proses hepatokarsinogenesis dimana terjadi transformasi sel-sel hati yang tidak ganas, akan menjadi KHS secara bertahap. Mekanisme molekuler dan seluler yang mendasari transformasi sel-sel yang semula tidak ganas menjadi KHS belum sepenuhnya diketahui (Bruix and Sherman, 2011). Faktor risiko KHS adalah infeksi kronis dengan hepatitis B virus (HBV) atau hepatitis C virus (HCV), makanan yang terkontaminasi aflatoxin, asupan alkohol yang berat, kelebihan berat badan, diabetes melitus tipe 2 dan merokok.(Sung *et al.*, 2021)

Perkembangan KHS terjadi secara *silent* yang pada tahap awal pasien tidak memiliki keluhan yang jelas dan gejala yang spesifik sehingga sulit dideteksi atau didiagnosis. Pasien KHS awalnya mengalami sindrom paraneoplasti seperti hipekolesterolemia, hipoglikemia, hiperkalsemia dan eritrosis. Pada stadium lanjut, gejala dan temuan klinis biasanya didapatkan nyeri perut kuadran kanan atas yang tidak jelas, hepatomegali, ikterus obstruktif, hemobilia, dan demam g tidak diketahui penyebabnya. Berdasarkan *European Association he Study of the Liver* (EASL), penegakan diagnosa KHS didasarkan a pemeriksaan laboratorium dan radiologi. Meskipun pedoman

Optimized using
trial version
www.balesio.com

manajemen saat ini untuk KHS tidak memerlukan biopsi hepar untuk membuktikan diagnosis, lesi yang lebih besar dari 1 cm pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) atau *Computed Tomograph Angiography* (CTA) dan hasil pemeriksaan Alfa-Fetoprotein (AFP) meningkat lebih dari 400 ng/ml dan memiliki faktor risiko dapat didiagnosis KHS tanpa konfirmasi histologi. (Dimitroulis *et al.*, 2017)

Alfa-Fetoprotein (AFP) merupakan biomarker tumor yang digunakan untuk deteksi dini KHS. Temuan dari studi klinis sebelumnya menunjukkan bahwa serum AFP memiliki sensitivitas 41% - 65% dan spesifisitas 80% - 94% dengan nilai *cut off* adalah 20 ng/ml. Kadar AFP dapat meningkat pada beberapa kondisi seperti kehamilan, penyakit hati akut, tumor embrionik dan tumor gastrointestinal tertentu oleh karena itu biomarker diagnostik yang lebih sensitive dan akurat untuk diagnosis dini KHS pada pasien berisiko tinggi sangat diperlukan.(Tateishi *et al.*, 2012)

Osteopontin (OPN) merupakan glikoprotein terfosforilasi yang disekresikan oleh makrofag, osteoblas, dan sel T. Gen OPN terletak pada Kromosom 4 bagian 22 (4q22.1) (Nagoshi, 2014). Ekspresi OPN telah terdeteksi di banyak organ yang berbeda dan telah dikaitkan dengan banyak kondisi patologis, termasuk peradangan, angiogenesis, fibrosis, dan karsinogenesis (Wen et al., 2016). Potensi diagnostik OPN terdiri dari kemampuannya untuk memberikan kejelasan yang lebih untuk karsinoma hepatoselular dari sirosis dibandingkan dengan menurut studi klinis Shang. (*Shang S et al.,* 2015)

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Evaluasi potensi osteopontin sebagai biomarker dalam mendiagnosis KHS terutama sensitifitasnya pada pasien yang tidak terdeteksi serum AFP telah di teliti oleh Abdel-Hafiz et al., Didapatkan Osteopontin (OPN) memiliki sensitivitas 85,5% dan spesifisitas 72,98% pada pasien KHS, sedangkan AFP memiliki sensitivitas dan spesifisitas yaitu 85,46% dan 81,97%. Pada beberapa penelitian yang sudah terpublikasi menunjukkan OPN memiliki keuntungan dibandingkan AFP dalam mendiagnosis KHS pada pasien sirosis dengan penyebab infeksi HBV atau HCV. (*Abdel-Hafiz et al*., 2017)

Penelitian penanda tumor AFP, OPN dan kombinasi keduanya pada pasien Karsinoma Hepatoselular di Indonesia khususnya di Makassar sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai uji diagnostik AFP dan OPN pada pasien Karsinoma Hepatoselular.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana kadar Osteopontin dan Alfa-Fetoprotein sebagai salah satu marker/ penanda tumor pada Karsinoma Hepatoselular?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis Kadar Osteopontin dan Alfa-Fetoprotein pada pasien Karsinoma Hepatoselular.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

1.3.2. Tujuan Khusus

a. Diketahui kadar Osteopontin pada Karsinoma Hepatoselular.

b. Diketahui kadar Alfa-Fetoprotein pada Karsinoma Hepatoselular.

c. Dibandingkan Kadar Osteopontin dengan Alfa-Fetoprotein pada Karsinoma Hepatoselular dengan Non-Karsinoma Hepatoseluler.

d. Dinilai hubungan kadar Osteopontin dan Alfa-fetoprotein.

1.4. HIPOTESA PENELITIAN

1.4.1. Kadar Osteopontin dan Alfa-fetoprotein lebih tinggi pada Karsinoma Hepatoseluler dibandingkan dengan Non-Hepatoseluler.

1.4.2. Terdapat hubungan antara kadar Osteopontin dengan Alfa-fetoprotein, semakin tinggi kadar Osteopontin semakin tinggi juga kadar Alfa-fetoprotein.

1.5. MANFAAT PENELITIAN

a. Hasil penelitian dapat memberikan informasi ilmiah mengenai Osteopontin dan Alfa-Fetoprotein pada Karsinoma Hepatoselular.

b. Menjadi bahan acuan bagi penelitian selanjutnya untuk dibandingkan dengan pemeriksaan penanda tumor KHS lainnya.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

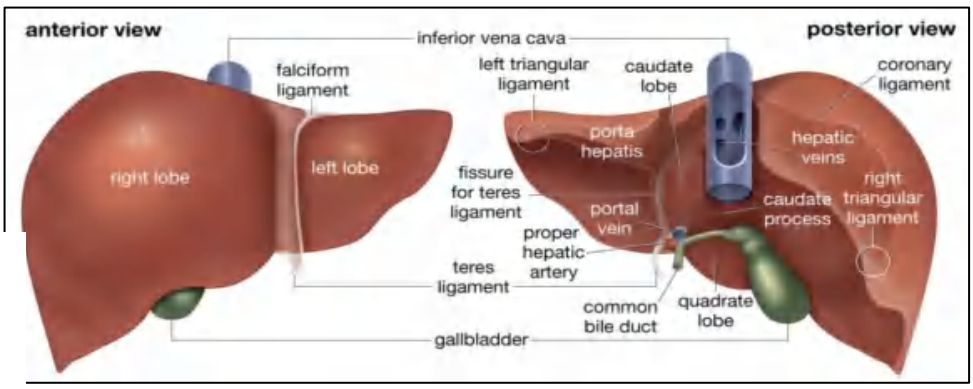
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. ANATOMI, FISIOLOGI DAN HISTOLOGI HATI

2.1.1. Anatomi Hati

Hati merupakan organ viscera terbesar pada manusia dan terletak di regio *hypochondrium dextra* dan *epigastrium,* meluas ke regio *hypochondrium sinistra* atau terbentang dari kuadran kanan atas hingga kuadran kiri atas. Sebagian besar hepar terletak di bawah arcus costalis kanan dan diagfragma sebelah kanan yang memisahkan hepar dari pleura, paru-paru, perikadium dan jantung. Hepar memiliki 4 lobus, dua lobus yang berukuran paling besar adalah disebelah kanan sedangkan lobus kiri berukuran lebih kecil, dan diantara kedua lobus tersebut terdapat vena portae hepatis. Lobus kanan terbagi menjadi lobus caudatus dan lobus quadratus karena adanya vesical biliaris, fissura untuk ligamentum teres hepatis, vena cava inferior, dan fisurra untuk *ligamentum venosum* (Gambar 1) (Paulsen F, 2013).



Gambar 1. Anatomi Hepar (Paulsen F, 2013)

Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.1.2. Fisiologi Hati

Hati memiliki fungsi detoksifikasi, penyimpanan vitamin dan zat besi. selain itu hati juga berperan untuk fungsi metabolisme yaitu: (Guyton AC, 2013)

a. Metabolisme Karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat dalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glucogenesis maupun gluconeogenesis dan membentuk banyak senyawa kimia yag penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

b. Metabolisme Lemak

Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat.

c. Metabolisme Protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino pembentukan ureum untuk mengeluarkan ammonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

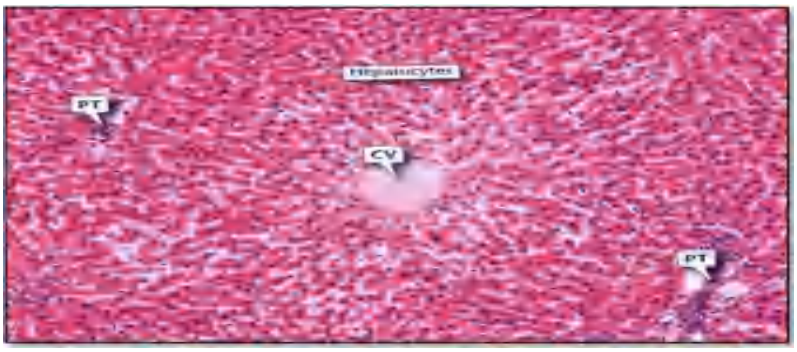
2.1.3. Histologi Hati

Sel-sel yang terdapat di hepar yaitu sel hati (hepatosit), sel endotel dan sel makrofaq yang disebut sebagai sel *kuppfer*. Sinusoid hati adalah saluran yang berliku dengan diameter yang tidak teratur, dilapisi oleh sel endotel bertingkat dan tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel *kupffer* yang fagositik dengan inti ovoid dan sel stelat atau sel liposit hepatik yang berfungsi menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di hati dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatik. (Eroschenko VP, 2012).

Struktur lobulus dapat dikelompokkan dalam 3 golongan yang berbeda yaitu: (Maulina, 2018).

a. Lobulus klasik yang merupakan suatu bangun berbentuk heksagonal dengan vena sentral sebagai pusat. (Gambar 2)
b. Saluran portal yang merupakan bangunan berbentuk segitiga dengan vena sentralis sebagai sudut-sudutnya dan segitiga *Kiernan* atau saluran portal sebagai pusat.
c. Asinus hepar yang merupakan unit terkecil hepar.

Optimized using
trial version
www.balesio.com



Gambar 2. Lobulus hepar. Ket: CV = vena sentralis, PT = saluran portal. Pewarnaan HE, Pembesaran 60x (Maulina, 2018)

2.2. KARSINOMA HEPATOSELULAR

2.2.1. Definisi

Karsinoma Hepatoselular (KHS) merupakan kanker hati primer yang terjadi akibat tumbuhnya sel hepar (hepatosit) secara abnormal. KHS merupakan salah satu kanker dengan prevalensi dan insidensi tertinggi di dunia. (Desen, 2013) dan dari seluruh tumor ganas hati yang pernah didiagnosis, 85% merupakan KHS, 10% merupakan *Cholangiocarcinoma* (CC) dan 5% adalah tumor jenis lainnya seperti sistoadenokarsinoma, angiosarcoma atau leiomiosarkoma (Budihusodo, 2014).

2.2.2. Epidemiologi

Data epidemiologi international yang tersedia menunjukkan bahwa kanker hati primer merupakan tumor tersering ke-7 pada pria (4% dari semua kanker) dan tumor tersering ke-13 pada wanita (2,3% ri semua kanker), dengan prevalensi 53/100.000 pada pria dan /100.000 pada Wanita (rasio pria : wanita = 2:1). Pola kejadian KHS emiliki distribusi geografis yang jelas, dengan angka kejadian

Optimized using
trial version
www.balesio.com

tertinggi di Asia Timur, Afrika sub-Sahara dan Melanesia, dimana sekitar 85% kasus terjadi. Di daerah maju, insidennya rendah dengan pengecualian Eropa Selatan dimana insiden pada pria secara signifikan lebih tinggi daripada di daerah maju lainnya.(Claudio Puoti, 2018).

Karsinoma Hepatoseluler (KHS) di Indonesia masuk 4 besar kasus kanker dengan 18.468 kasus baru di tahun 2018 dan sekitar 18.148 orang diantaranya meninggal dunia. Tingkat kejadian KHS juga dapat dilihat berdasarkan perbandingan jenis kelamin di Indonesia, KHS menempati posisi kedua pada pria dan posisi kedelapan pada wanita dengan angka survival rate (ASR) 3,7 per 100.000 penduduk.(Dinda Aprilistya Puri, Murti and Riastiti, 2021).

2.2.3. Etiologi dan Faktor Risiko

Karsinoma Hepatoseluler (KHS) adalah kondisi yang sangat kompleks dan ada banyak faktor yang terlibat dalam etiologi KHS. Faktor risiko utama untuk KHS antara lain:

a. Hepatitis B

Infeksi hepatitis B kronik adalah penyebab utama KHS di negara-negara Asia Timur dan sebagian besar negara Afrika kecuali Afrika Utara. Lebih dari 90% pasien dengan KHS terkait HBV dengan sirosis hati.(Yang *et al.*, 2019) Karsinogenitas hepatitis B virus terhadap hati dapat terjadi melalui proses inflamasi kronik, peningkatan proliferasi hepatosit, integrasi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

hepatitis B virus DNA ke dalam DNA sel penjamu dan aktvitas protein spesifik hepatitis B virus yang berinteraksi dengan gen hati yang pada dasarnya terjadi perubahan hepatosit dari kondisi inaktif menjadi sel yang aktif bereplikasi menentukan tingkat karsinogenesis hati.(Budihusodo, 2014)

Mekanisme utama karsinogenesis KHS yang diinduksi HBV yaitu HBV kronis dapat menginduksi sirosis melalui aktivasi sel T spesifik HBV, neutrophil yang dimediasi kemokin, makrofag dan *natural killer* (NK) kemudian sel-sel inflamasi ini mendorong karsinogenesis dengan merangsang regenerasi hepatosit, *reactive oxygen species* (ROS) dan kerusakan DNA. Mekanisme kedua yaitu DNA HBV dapat diintegrasikan ke dalam genom/inang, mendorong aktivasi penyisipan proto-onkogen, induksi ketidakstabilan kromosom dan transkripsi gen HBV pro-karsinogenik. (Li *et al.*, 2020)

Virus hepatitis B juga dapat menyebabkan KHS tanpa adanya sirosis, meskipun sebagian besar kasus (70% – 90%) terjadi pada pasien yang sudah memiliki sirosis. Faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko KHS pada penderita hepatitis B kronik adalah faktor demografik (jenis kelamin laki-laki, usia lanjut, keturunan Asia atau Afrika, riwayat keluarga yang menderita KHS), viral (replilkasi virus hepatitis B, genotype VHB, durasi infeksi yang lama dan adanya ko-infeksi dengan VHC atau HIV) serta faktor lingkungan (paparan terhadap alfatoksin, asupan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

alcohol dalam jumlah banyak atau karen merokok).(Lesmana, 2017)

b. Hepatitis C

Heptitis C virus adalah faktor risiko paling umum kedua untuk KHS dengan perkiaan 10% - 25% dari semua kasus yang dikaitkan dengan HCV di seluruh dunia. Sekitar 2,5% pasien dengan infeksi HCV kronis berkembang menjadi KHS.(Ghouri, Mian and Rowe, 2017). Perkembangan KHS pada HCV terutama terkait dengan fibrosis dan jumlah salinan virus yang terjadi secara bertahap, biasanya berlangsung selama beberapa dekade yang timbul dari mutasi pada hepatosit dan dilatarbelakangi adanya sirosis. HCV juga telah terbukti mendorong terjadinya proliferasi sel, transformasi dan pertumbuhan tumor.(Li *et al.*, 2020)

c. Sirosis Hati

Sirosis hati merupakan faktor risiko utama KHS di dunia dan melatarbelakangi lebih dari 80% kasus KHS. Setiap tahun 3%-5% dari pasien sirosis akan menderita KHS, dan KHS merupakan penyebab utama kematian pada sirosis hati. Prediktor utama pada KHS pada sirosis hati adalah jenis kelamin laki-laki, peningkatan kadar AFP serum, beratnya penyakit dan tingginya aktifitas proliferasi sel hati.(Budihusodo, 2014)

Aflatoksin

Aflatoksin B1 (AFB1) merupakan mikotoksin yang diproduksi oleh jamur *Aspegillus.* Metabolit AFB1 yaitu AFB 1-2-

Optimized using
trial version
www.balesio.com

3-epoksid yang merupakan karsinogen utama dari kelompok aflatoksin yang mampu membentuk ikatan dengan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) maupun *Ribonucleic Acid* (RNA). Salah satu mekanisme hepatokarsinogenesisnya ialah kemampuan AFB1 menginduksi mutasi pada kodon 249 dari gen supresor tumor p53. Risiko relatif KHS dengan aflatoksin saja adalah 3%.(Budihusodo, 2014)

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 Massa 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 KHS.(Budihusodo, 2014)

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

Optimized using
trial version
www.balesio.com

kuatnya hubungan antara DM dan KHS terlihat dari banyak penelitian bahwa insiden KHS pada kelompok DM meningkat lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan insiden KHS kelompok bukan DM.(Budihusodo, 2014)

g. Alkohol

Alkohol tidak memiliki kemampuan mutagenik, namun apabila peminum berat alkohol (> 50-70 gr/ hari dan berlangsung lama) berisiko untuk menderita KHS melalui siross hati alkoholik. Alkoholisme juga meningkatkan risiko terjadinya sirosis hati dan KHS pada pengidap infeksi HBV atau HCV.(Budihusodo, 2014) Karsinogenesis KHS yang diinduksi oleh alkohol dikaitkan dengan peradangan berulang dan nekrosisnya hepatosit serta regenerasi faktor-faktor stress oksidatif, yang akhirnya mengakibatkan sirosis.(Ghouri, Mian and Rowe, 2017)

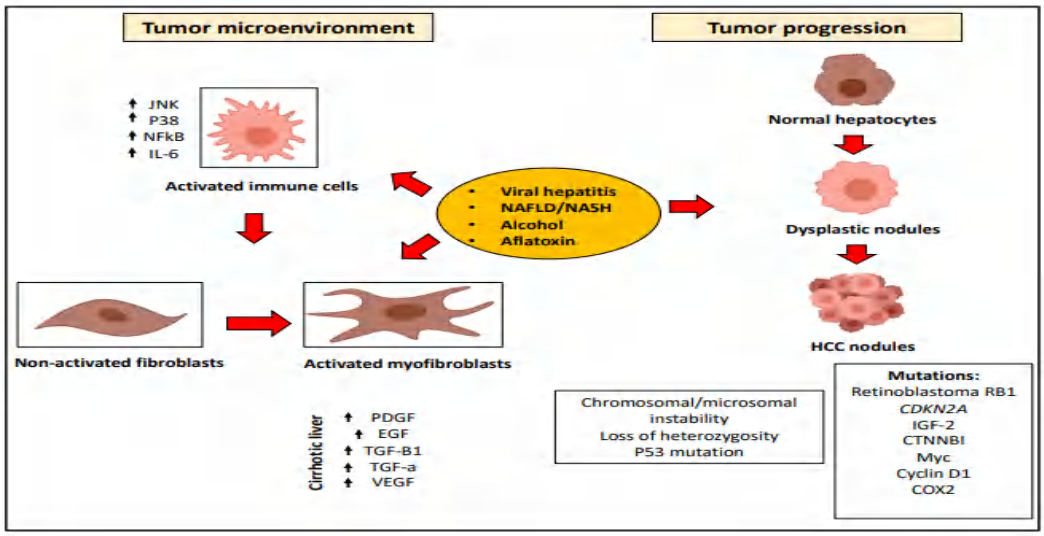
2.2.4. Patogenesis

Patogenesis penyakit KHS dimulai dengan disfungsi hepatosit yang disebabkan oleh mutasi yang diinduksi oleh HBV yang digabungkan dengan faktor risiko lain seperti aflatoksin B1 dan melibatkan beberapa variasi genetik termasuk inaktivasi gen supresor tumor seperti TP53 dan aktivasi jalur proliferasi seperti Wnt / FZD / β-catenin dan PI3K / Akt / mTOR. Penyimpanan lipid hati yang rlebihan atau *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dalam berapa kasus menyebabkan peradangan hati dan kerusakan hati

Optimized using
trial version
www.balesio.com

dan berkembang menjadi *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) yang dapat menyebabkan KHS dengan ada atau tidak adanya fibrosis dan sirosis.(Borgia *et al.*, 2021)

Tumor KHS berkembang sebagai nodul displastik melalui adanya penyimpangan molekuler dan mutasi. Pada pasien dengan sirosis hati mendorong karsinogenesis KHS melalui aktivasi sel stellata menjadi sel myofibroblast, selain itu sirosis juga meningkatkan peradangan yng mengarah ke *upregulasi* gen dan jalur pro-karsonogenik (Gambar 2).(Li *et al.*, 2020)



Gambar 2. Patogenesis *Hepatocelluler Carcinoma* (HCC)(Li *et al.*, 2020)

Patogenesis KHS disebabkan terjadinya ketidakstabilan kromosom, hilangnya heterozigositas dan susunan *single-nucleotide polymorphism* (SNP) telah menunjukkan hilangnya atau mutase pada n supresor tumor seperti P53, *retinoblastoma* (RB1), CDKN2A dan *ulin growth factor-2* (IGF-2). Adanya mutasi pada fungsi CTNNBI (γ-

Optimized using
trial version
www.balesio.com

catenin) dapat meningkatkan transkripsi MYC, cyclin D1 dan COX2.(Li *et al.*, 2020)

Karsinoma Hepatoselular (KHS) adalah proses tahapan yang kompleks dimana sel-sel hati berulang kali mengakumulasi kerusakan epigenetik dan genetik yang secara progresif menimbulkan populasi sel prekanker yang kemudian mengalami transformasi ganas. Proses ini dapat terjadi bertahap dari waktu ke waktu dimulai dengan munculnya focus hiperplastik yang berkembang menjadi nodul displastik dan kemudian masuk ke stadium KHS awal sebelum akhirnya berkembang menjadi KHS ganas (Gambar 2).(Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)

Karsinoma Hepatoselular (KHS) terkait HBV sekitar 30% terjadi pada pasien non-sirosis. Hepatitis B virus merupakan virus DNA untai ganda yang Sebagian mampu berintegrasi ke dalam sel inang dan bertindak sebagai agen mutagenik yang mnyebabkan penataan ulang kromosom sekunder dan meningkatkan ketidakstabilan genom. Adanya aktivasi gen oleh protein pengatur menyebbkan peningkatan proliferasi sel, deregulasi control siklus sel dan mengganggu perbaikan DNA dan apoptosis.(Desai *et al.*, 2019)

Perkembangan berbagai jenis nodul hepatoselluler mulai dari lesi prekanker sampai lesi ganas dapat berupa: (Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)

Nodul sirosis atau nodul regeneratif yaitu nodul yang muncul pada pasien sirosis, berukuran kecil, berbatas tegas dan dikelilingi oleh

Optimized using
trial version
www.balesio.com

lapisan jaringn parut fibrosa yang rata pada daerah perifer. Focus displastik kadang-kadang muncul dalam nodus sirosis dan diperkirakan berkembang secara progresif menjadi nodul displastik.

b) Nodul displastik yaitu nodul yang berdiameter 1-1,5 cm, yang dapat diklasifikasikan sebagai *low-grade dysplastic nodules* (L-DN) atau *high-grade dysplastic nodules* (H-DN) berdasarkan gambaran sitologi dan perubahan bentuk. Secara histologi, L-DN cenderung tampak berbeda dari nodul degeneratif dan oleh karena itu dianggap sebagai lesi prakanker dengan risiko sedikit lebih tinggi menjadi ganas. Sedangkan histologi dari H-DN lebih memiliki kemiripan dengan KHS berdeferensiasi baik, meskipun mereka dapat dibedakan berdasarkan kurangnya invasi stroma. H-DN dapat dianggap sebagai prekursor KHS tingkat lanjut dengan risiko tinggi transformasi menjadi ganas.

c) *Early* KHS yaitu tumor KHS berupa nodul yang berukuran < 2 cm dan biasanya dibedakan dengan H-DN oleh adanya invasi stroma yang didefinisikan sebagai invasi sel tumor ke dalam saluran portal atau septa fibrosa. Potensi invasif dari lesi *early* KHS biasanya rendah dan tidak menunjukkan gambaran histologis yang khas dari sifat agresif tumor seperti adanya kapsul tumor, nodul satelit atau invasi mikrovaskuler atau makrovaskuler.

Progressed KHS yaitu lesi ganas yang menunjukkan invasi vaskuler dan dapat bermetastasis. Jika *early* KHS merupakan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

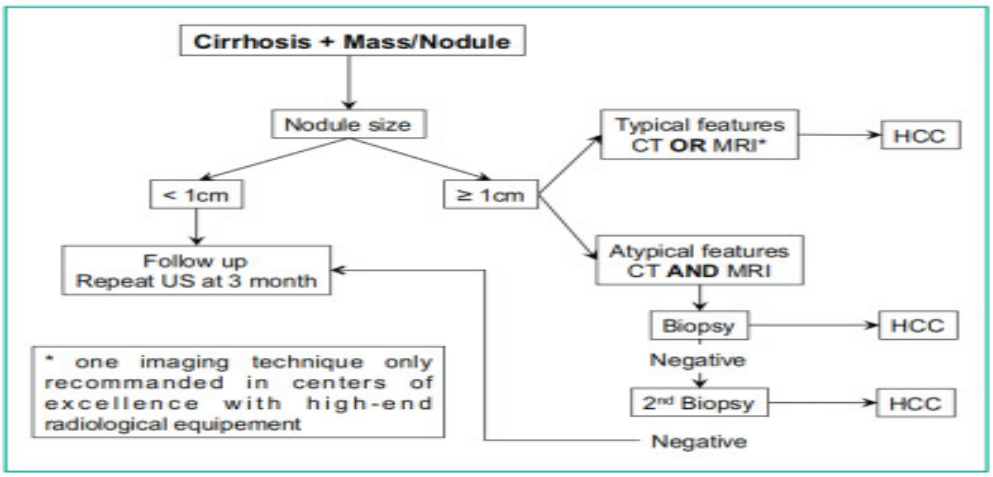
prekursor potensial dari KHS progresif maka *Progressed* KHS dapat memperlihatkan ukuran nodul yang lebih besar yaitu > 2 cm dengan batas yang jelas dan dienkapsulasi dengan risiko grading histologis yang lebih tinggi dengan adanya invasi vaskuler dan peningkatan metastase yang seiring dengan besarnya tumor.

e) *Multifocal KHS* yaitu terjadi beberapa KHS secara simultan dan dapat mencerminkan perkembangan KHS secara bebas (hepatokarsinogenesis multisentrik) atau metastasis intrahepatik melalui penyebaran dari tumor primer.

2.2.5. Diagnosis

Diagnosis KHS berdasarkan *European Association for the Study of the Liver* (EASL) dan *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) dapat ditegakkan tanpa pemeriksaan histologi apabila ditemukan nodul berukuran lebih dari 1 cm dan terdapat sirosis hati dengan ditemukannya hipervaskularisasi arteri dengan lesi pada daerah portal hepar dengan menggunakan pemeriksaan *computed tomography* (CT) dan atau *magnetic resonance imaging* (MRI). Sedangkan untuk lesi yang berukuran kurang dari 1 cm dapat diperiksa kembali setelah 3 bulan. (Gambar 3).(Galle *et al.*, 2018)

Optimized using
trial version
www.balesio.com



Gambar 4. Rekomendasi diagnosis KHS menurut *European Association for the Study of the Liver* (EASL) dan *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).(Galle *et al.*, 2018)

Konsensus Nasional tahun 2017 tentang penatalaksanaan *Hepatocelluler Carcinoma* (KHS) merekomendasikan kriteria diagnosis KHS sebagai berikut:

1. **Penyakit hati yang mendasari (satu faktor positif)**
   a. Penyakit hati terkait hepatitis B
   b. Peyakit hati terkait hepatitis C
   c. Sirosis hepatis
2. **Penanda tumor (salah satu pemeriksaan positif)**
   a. AFP ≥ 200 ng/mL dan cenderung meningkat
   b. PIVKA-II ≥ 40 mAU/mL dan cenderung meningkat
3. **Gambaran radiologi khas**

   Hipervaskular pada fase arterial dan *washout* pada fase vena porta atau fase delayed pada pemeriksaan CT scan atau MRI tiga fase.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Diagnosa KHS dapat ditegakkan apabila didapatkan **1 + 2 + 3** atau **1 + 3** atau **2 + 3,** Sedangkan apabila sangat mencurigakan suatu KHS **1 + 2** atau **2 saja** sehingga dibutuhkan pemeriksaan CT scan atau MRI tiga fase, dan apabila **3 saja** lanjutkan dengan biopsi hepar serta apabila di dapatkan nodul dengan gambaran atipikal, khususnya nodul hipervaskuler tanpa *washout* pada fase vena porta atau nodul hipovaskuler pada fase arterial, pasien harus menjalani pemeriksaan lanjutan.(Lesmana, 2017).

2.2.6. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari KHS sangat bervariasi, dari asimptomatik hingga gejala yang sangat jelas dan disertai gagal hati. Gejala yang paling sering dikeluhkan adalah perasaan tidak nyaman atau nyeri di kuadran kanan atas abdomen. Keluhan gastrointestinal lainnya adalah anoreksia, kembung, konstipasi atau diare. Sesak napas dapat dirasakan akibat adanya metastasis di paru atau karena besarnya tumor yang menekan diagfragma. Sebagian besar pasien KHS menderita sirosis hati, baik yang masih dalam stadium kompensasi, maupun yang sudah menunjukkan tanda-tanda gagal hati seperti malaise, anoreksia, penurunan berat badan dan ikterus. Sedangkan pada temuan fisik yang tersering didapatkan pada pasien KHS adalah patomegali dengan atau tanpa ‘bruit’ hepatik, splenomegali, asites, erus, demam dan atrofi otot. (Budihusodo, 2014)

Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.2.7. Pemeriksaan Laboratorium

1. Pemeriksaan Darah Rutin dan Koagulasi

   Sebagian besar pasien KHS mengalami anemia, leukositosis ringan, peningkatan LED dan pemanjangan *Protombin Time* (PT) dan INR.(Budihusodo, 2014)

2. Pemeriksaan Kimia Darah

   Ditemukan gangguan fungsi hati yang ditandai dengan adanya peningkatan serum *Aspartate Amino Transferase* (AST), Serum *Alanin Amino Transferase* (ALT), kadar bilirubin, kadar *Alkaline Phosphatase* (ALP), sedangkan kadar albumin mengalami penurunan.(Purba. Christofel Joman, 2019)

3. Penanda Tumor

   Penanda tumor untuk KHS yang selama ini digunakan adalah Alpha-fetoprotein yaitu protein serum yang disintesis oleh sel hati fetal, sel *yolk-sac* dan saluran gastrointestinal fetal. Kadar normal AFP serum adalah 0-20 ng/ml. Kadar AFP meningkat pada 60-70% pasien KHS dan kadar > 400 ng/ml sangat sugestif KHS. Nilai normal dapat ditemukan juga pada KHS stadium lanjut. Hasil positif palsu dapat ditemukan pada pasien hepatitis akut atau kronik dan pada kehamilan.(Budihusodo, 2014)

   Biomarker KHS yang baru telah ditemukan selama beberapa dekade terakhir. Biomarker-biomarker ini sedang dikembangkan untuk memprediksi terjadinya KHS, diagnosis KHS, Follow up pengobatan dan prognosis KHS. (Tabel 1).

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Tabel 1. Biomarker Karsinoma Hepatoselular (KHS). (Chaiteerakij, Addissie and Roberts, 2015) (Lou J et al, 2017)

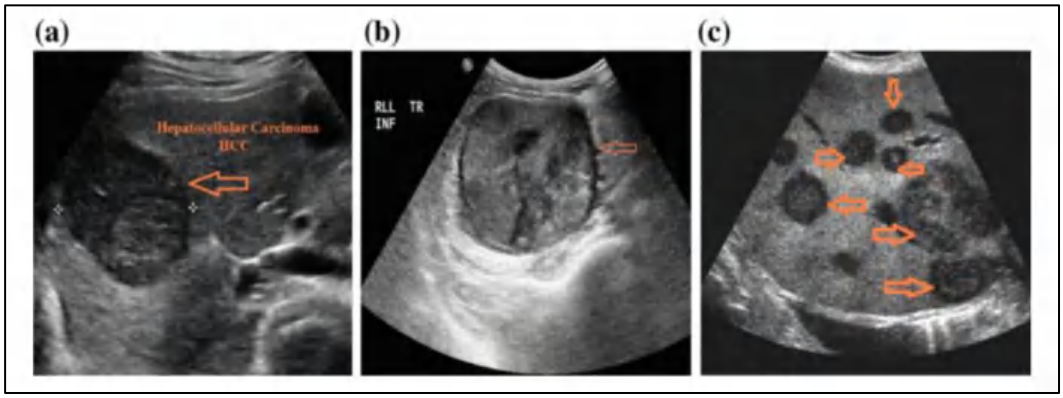
Biomarker	Sumber	Aplikasi Biomarker	Kegunaan Klinis
AFP	Serum	Stratifikasi risiko / Surveilans/ Diagnosis/ Prognosis	Satu-satunya biomarker KHS
AFP-L3%	Serum	Stratifikasi risiko / Diagnosis/ Prognosis	Lebih sensitive dari AFP, memprediksi perkembanan KHS setelah kemoembolisasi transarterial
DCP	Serum	Stratifikasi risiko / Diagnosis/ Prognosis	Kombinasi DCP dan AFP lebih baik dibandingkan AFP saja atau DPC saja untuk diagnosa KHS
Glypican 3	Serum	Diagnosa	Kinerja yang sebanding dengan AFP untuk diagnosis KHS
Osteopontin	Plasma/ serum	Deteksi dini	Sedikit lebih baik daripada AFP di awal KHS
GP73	Serum	Deteksi dini	Kinerja diagnostik tergantung pada metode pengukuran
Midkine	Serum	Deteksi dini	Lebih sensitive dari AFP, *early-stage* KHS

2.2.7. Pemeriksaan Radiologi

Selama 15 tahun terakhir, radiologi telah memainkan peran
ng terus berkembang dalam diagnosis dan stadium KHS, termasuk
nilaian tingkat keparahan penyakit hati kronis menggunakan tehnik
n-invasif. Ultrasonografi (USG) hati adalah modalitas kunci untuk

Optimized using
trial version
www.balesio.com

skrining KHS yang menunjukkan sensitivitas yang memadai yaitu 60% sampai 90% dan spesifisitas 90%. Kelebihan USG yaitu bersifat non invasif, dapat diterima oleh pasien dan relatif murah. Namun, USG juga memiliki beberapa keterbatasan yaitu sangat bergantung kepada operator, kinerja lebih rendah pada pasien obesitas karena gangguan akustik dan sensitivitasnya untuk nodul kecil terbatas yaitu 63% untuk KHS berukuran < 2cm (Gambar 4) (Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)

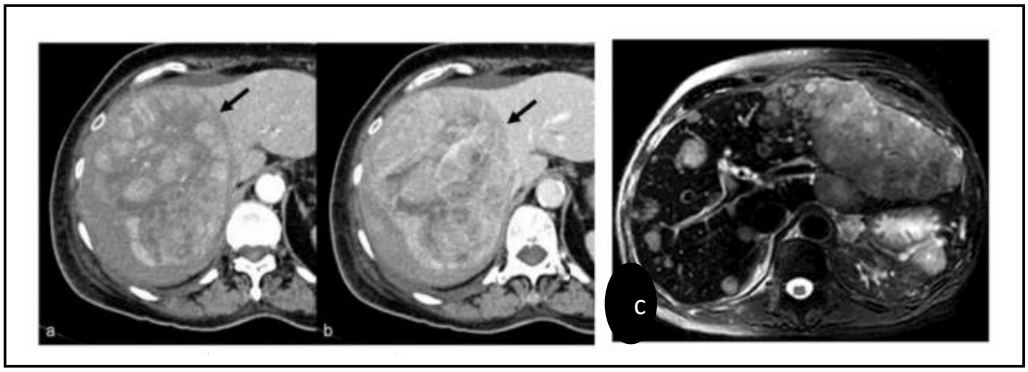


Gambar 6. Gambaran USG hati dengan gambaran KHS. a). KHS ukuran kecil, b). KHS besar, dan c). banyak massa.(Ibraheem and Elmogy, 2016)

Modalitas imaging lain seperti CT-scan triphasic, MRI dan angiografi kadang diperlukan untuk mendeteksi KHS. CT-scan dan MRI digunakan untuk mengekspos, membedakan dan memeriksa massa hati. Lesi yang berukuran antara 1 cm dan 2 cm pada pasien sirosis harus diperiksakan lebih lanjut *dengan computed tomograph angiography* (CTA) Triphasic dan MRI untuk menyingkirkan KHS. lain itu, CTA *Triphasic* juga dapat mengidentifikasi nodul lebih nyak, tetapi pada pasien dengan sirosis nodular, kontras yang

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ditingkatkan pada MRI lebih dianjurkan (Gambar 5). (Hennedige and Venkatesh, 2012).



Gambar 7. Gambaran CT dan MRI pada pasien KHS. KHS besar (panah hitam) di lobus kanan hati menunjukkan peningkatan heterogen dalam fase arteri (a) dan washout dan tampilan mosaik pada fase vena portal (b), KHS multifocal pada MRI (c). (Hennedige and Venkatesh, 2012)

2.2.8. Biopsi Hati (*Fine Needle Aspiration/ FNA-Biopsi*)

Diagnosis KHS dapat dilakukan dengan mendeteksi hepatosit yang berubah menjadi ganas dalam biopsi hati atau dengan menunjukkan gambaran radiologis yang khas. Biopsi adalah tindakan invasif dengan memasukkan jarum dan kemudian mengambil jaringan hati. Namun, memiliki risiko bermigrasinya sel-sel tumor sepanjang bekas biopsi.(Spengler, 2010).

2.2.9. Stadium KHS

Penilaian perluasan tumor sangat penting untuk menentukan stadium dan strategi pengobatan. Sistem staging berdasarkan *The rcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC) yang didukung oleh *American sociation for the Study of Liver Disease* (AASLD), *European*

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Association for the Study of the Liver and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EASL-EORTC) dan *European Society for Medical Oncology-European Society of Digestive Oncology* (ESMO-ESDO) yang dimodifikasi sebagai staging utama untuk KHS yang diadopsi dari sistem staging *Union for International Cancer Control* (UICC) (Tabel 2).(Yu, 2016).

Klasifikasi *The Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC) pertama kali digunakan pada tahun 1999 dan dianggap sebagai sistem KHS standar oleh American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) dan European Association for the Study of the Liver (EASL) (Tabel 3). BCLC memperhitungkan ukuran dan luas tumor primer, fungsi hati dan faktor fisiologis dan menggabungkan stadium Okuda dan skor *Child-Pugh* (Subramaniam, Kelley and Venook, 2013).

Tabel 2. Klasifikasi stadium KHS berdasarkan BCLC(Subramaniam, Kelley and Venook, 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†	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 n/extrahepatic spread; †, Stage D, at least one criteria: PST3-4 or Okuda Stage III/Child-Pugh C.

Skor *Child-Pugh* merupakan sistem penilaian fungsi hati yang ling sederhana dan banyak digunakan. Penilaian klinis yang

Optimized using trial version www.balesio.com

digunakan berupa adanya ensefalopati, asites, status gizi dan pengukuran laboratorium bilirubin serum dan albumin (Tabel 4) (Subramaniam, Kelley and Venook, 2013).

Tabel 3. Skor *Child-Pugh* (Subramaniam, Kelley and Venook, 2013)

Measurements	Score		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild	Moderate
Ascites	None	Slight	Moderate
Bilirubin (md/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.			

2.2.10. Komplikasi

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

2.3. ALFA-FETOPROTEIN (AFP)

Alfa-Fetoprotein (AFP) pertama kali diidentifikasi pada tahun 1957 sebagai glikoprotein utama dalam serum janin manusia. Ketertarikan pada AFP sejak awal 1960-an, ketika peningkatan kadar AFP serum ditemukan terkait dengan KHS. Hal ini menyebabkan karakterisasi AFP sebagai salah satu protein oncofetal prototipe yang hadir selama kehidupan janin, dan tidak ada dalam jaringan dewasa rmal serta diaktifkan kembali pada pasien yang menderita nor.(Spear, 2013).

Optimized using
trial version
www.balesio.com

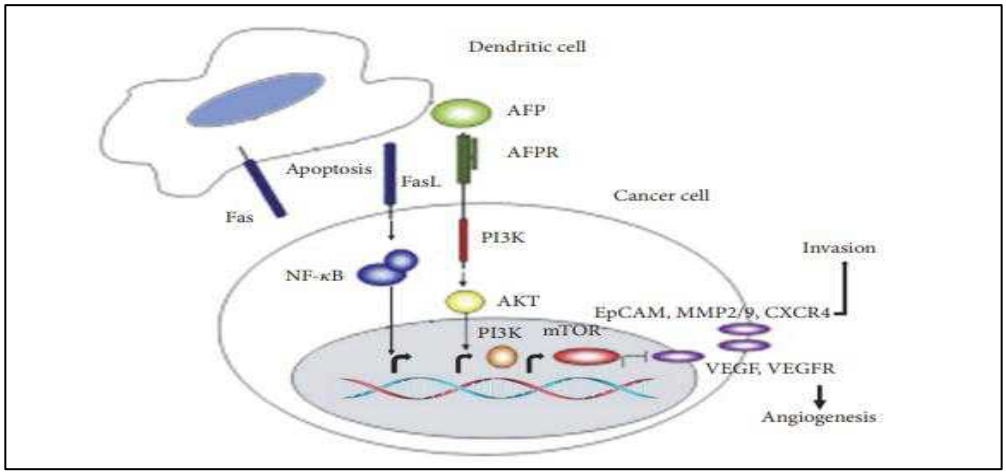
Alpha-Fetoprotein (AFP) adalah protein plasma yang didapatkan pada hati, saccus vitellinus dan traktus gastrointestinal fetus. Kadarnya pada serum menurun pada umur satu tahun, tetapi meningkat pada pasien KHS, teratokarsinoma serta karsinoma sel embrional. Selain itu, kadar AFP yang meningkat juga dapat ditemukan pada penyakit hati jinak seperti sirosis dan hepatitis virus.(Silalahi, 2018).

Protein AFP terdiri dari 609 asam amino dengan berat molekul 67,3 kDa yang mengandung 15 ikatan disulfida dan terdiri dari 3 domain yang membentuk struktur seperti “V”. AFP berfungsi sebagai protein transpor serum yang mengikat banyak molekul termasuk estrogen, asam lemak, bilirubin, steroid serta logam berat (tembaga dan nikel) yang berpotensi mengontrol proliferasi dan diferensiasi sel pada janin yang sedang berkembang serta pertumbuhan sel tumor.(Spear, 2013).

Alfa-fetoprotein memainkan peran penting dalam regulasi proliferasi sel, yang dimediasi oleh reseptor, transpor sinyal dan ekpresi gen. AFP terdapat pada permukaan sel atau dalam sitoplasma yang dimediasi oleh endositosis reseptor yang memliki berbagai fungsi biologis seperti fungsi transportasi, pengangkutan ion logam, obat-obatan, bilirubin dan steroid. Proliferasi sel kanker yang dimediasi oleh ngikatan reseptor AFP (AFPR) melalui aktivasi jalur sinyal 3K/AKT. Adanya invasi tumor dan metastasis terjadi melalui ningkatan regulasi protein terkait metastasis seperti Keratin-19

Optimized using
trial version
www.balesio.com

(K19), *Ephitelial Cell Adhesion Molecule* (EPCAM), *Matrix Metalloproteinase* 2/9 (MMP2/9) dan kemokin CXC4 *Receptor* (CXCR4). Terjadinya angiogenesis tumor dengan meningkatkan ekspresi *Vascular Endotel Growth Factor* (VEGF), *Vascular Endotel Growth Factor* Receptor 2 (VEGFR-2) dan *Matrix Metaloproteinase*-2/9 (MMP2/9) (Gambar 8) (Wang and Wang, 2018).



Gambar 8. Mekanisme AFP pada pertumbuhan sel kanker (Wang and Wang, 2018)

Kadar AFP normal adalah 0-20 ng/mL dan dapat meningkat >400 ng/mL serta dapat digunakan untuk mendiagnosis KHS. Pasien KHS mengalami peningkatan kadar AFP sekitar 60% - 70%. Sejak tahun 1970an, AFP telah digunakan sebagai penanda tumor untuk diagnosis KHS. Serum AFP masih dianggap sebagai penanda serum paling penting untuk diagnosis KHS saat ini, meskipun serum AFP dapat tinggi pada beberapa penyakit hati non-kanker dan dapat rendah da beberapa pasien KHS. Serum AFP tidak hanya memiliki nilai gnostik tetapi juga memiliki nilai prediktif untuk prognosis KHS. lan itu, tingkat AFP serum yang tinggi telah dikaitkan dengan ukuran

Optimized using
trial version
www.balesio.com

tumor yang lebih besar, keterlibatan bilobar, tumor tipe difus dan thrombus tumor vena porta. Namun demikian tidak ada korelasi yang konsisten yang telah ditetapkan antara tingkat AFP serum dan stadium tumor, derajat diferensiasi tumor atau metastasis ekstrahepatik.(Silalahi, 2018)

2.4. OSTEOPONTIN (OPN)

Osteopontin (OPN), juga dikenal sebagai Bone Sialoprotein−1 (BSP1) atau fosfoprotein−1 (SPP1) yang disekresikan, pertama kali dikloning dan disusun pada tahun 1986. Osteopontin merupakan sitokin multifungsi yang memainkan peran penting dalam pertumbuhan, kekebalan bawaan, proliferasi sel, invasi tumor, dan angiogenesis (George J, 2022). Varian intraseluler OPN (iOPN) terlibat dalam sejumlah proses seluler termasuk migrasi, fusi dan motilitas. (K Suzuki *et al.*, 2002)

Regulasi ekspresi gen osteopontin belum sepenuhnya dipahami. Jenis sel yang berbeda memiliki mekanisme pengaturan gen OPN yang berbeda. Ekspresi OPN dalam tulang terutama terjadi oleh osteoblas dan osteosit (sel pembentuk tulang) serta osteoklas (sel resorbing tulang). (Merry K, 1993). Hipokalsemia dan hipofosfatemia (merangsang sel tubulus proksimal ginjal untuk menghasilkan kalsitriol (1α,25-dihidroksivitamin D3)) menyebabkan eningkatan transkripsi, translasi dan sekresi OPN.[32] Hal ini sebabkan oleh adanya elemen respons vitamin D spesifisitas tinggi VDRE) dalam promotor gen OPN.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Fosfat anorganik ekstraseluler juga telah diidentifikasi sebagai modulator ekspresi OPN. (Fatherazi S *et al.*, 2009). Stimulasi ekspresi OPN juga terjadi pada paparan sel terhadap sitokin pro-inflamasi, mediator klasik peradangan akut (misalnya faktor nekrosis tumor α [TNFα], infterleukin-1β [IL-1β]), angiotensin II, mengubah faktor pertumbuhan β (TGFβ) dan hormon paratiroid (PTH), meskipun pemahaman mekanisme terperinci tentang jalur pengaturan ini belum diketahui. Hiperglikemia dan hipoksia juga diketahui dapat meningkatkan ekspresi OPN. (Hullinger TG *et al.,* 2001)

Telah ditunjukkan bahwa OPN mendorong produksi IL-17 (Steinman L, 2007). OPN diekspresikan secara berlebihan dalam berbagai kanker, termasuk kanker paru-paru, kanker payudara, kanker kolorektal, kanker perut, kanker ovarium, karsinoma tiroid papiler, melanoma dan mesothelioma pleura; OPN berkontribusi pada glomerulonefritis dan tubulointerstitial nefritis; dan OPN ditemukan dalam plak ateromatosa dalam arteri. Dengan demikian, manipulasi kadar OPN plasma mungkin berguna dalam pengobatan penyakit autoimun, metastasis kanker, osteoporosis dan beberapa bentuk stres. (Wang KX, 2008).

Osteopontin terlibat dalam perkembangan penyakit PDAC (adenokarsinoma pankreas). OPN dinyatakan sebagai salah satu dari ga varian dalam PDAC, dengan osteopontin-a diekspresikan di ampir semua PDAC, ekspresi osteopontin-b berkorelasi dengan elangsungan hidup, dan osteopontin-c berkorelasi dengan penyakit

Optimized using
trial version
www.balesio.com

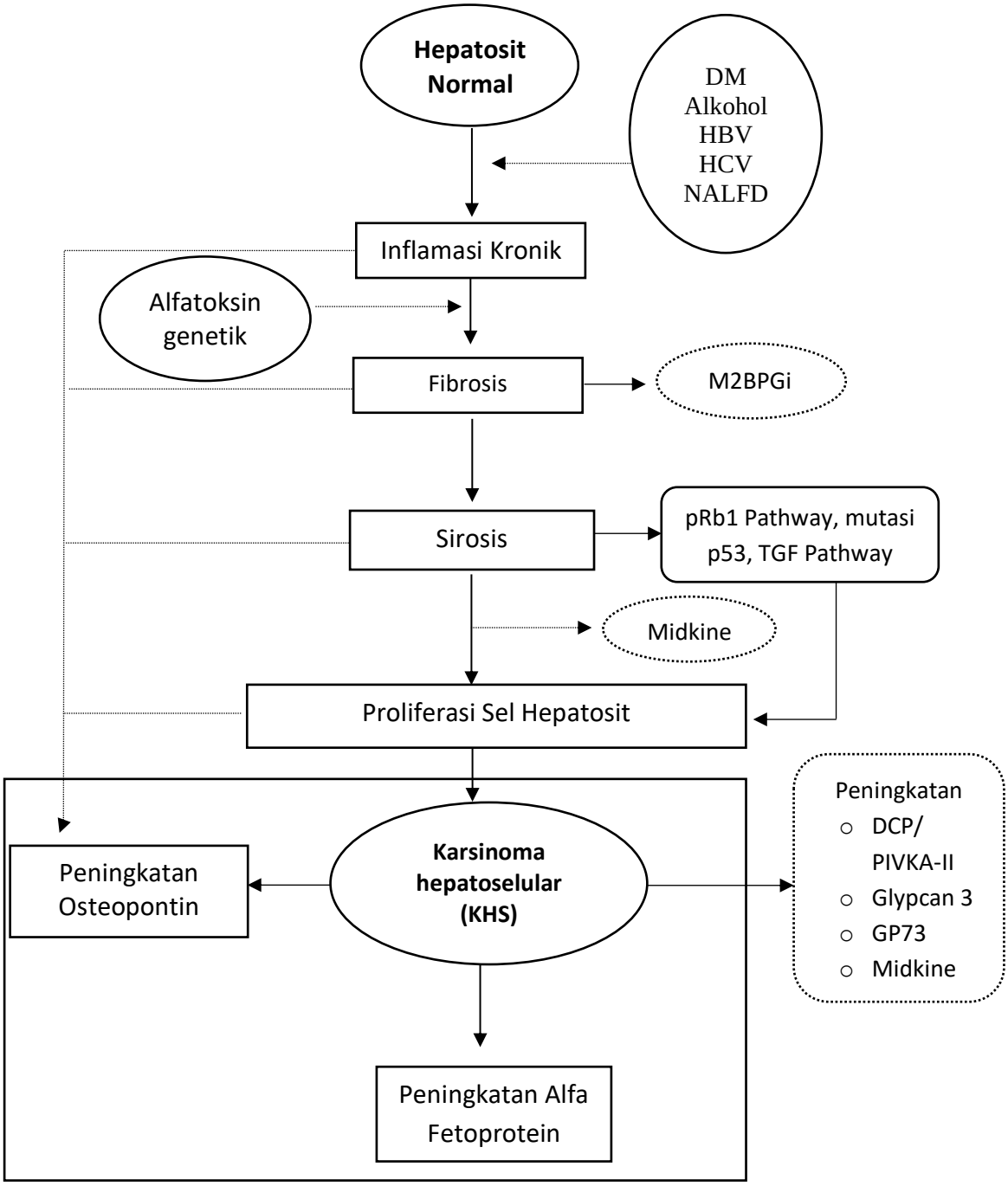
metastasis . Karena PDAC mengeluarkan bentuk osteopontin yang disambung secara alternatif, ini menunjukkan potensi penargetan spesifik stadium tumor dan penyakit. (Clay R, *et al.,* 2019)

Osteopontin diekspresikan dalam berbagai sel termasuk fibroblas, makrofag, sel dendritik, sel endotel, dan sel otot polos (Icer, M.A, 2018). Osteopontin adalah modulator utama peradangan hati, steatosis, fibrosis, dan perkembangan kanker (Nagoshi, 2014). Pengamatan yang dilakukan oleh Geroge J, et. al,. menunjukkan bahwa OPN adalah molekul profibrogenik yang diinduksi stres yang mencetuskan aktivasi sel stellate selama patogenesis fibrosis hati dan *reactive oxygen spesies* (ROS) dapat mengatur OPN baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Selain itu, didapatkan bahwa OPN mencerminkan tingkat fibrosis hati dan berfungsi sebagai biomarker pada pasien infeksi virus hepatitis C (George J, 2022).

Peningkatan ekspresi OPN di hati pertama kali dilaporkan pada hewan setelah keracunan karbon tetraklorida. Ekspresi OPN mRNA meningkat di makrofag, sel Kupffer dan di Hepatica Stellate Cell (HSC). Sejak penelitian pertama, semakin banyak bukti telah menkonfirmasi peran logis OPN dalam perkembangan penyakit hati kronis, fibrosis, dan sirosis. Secara signifikan, telah ditunjukkan bahwa dalam kondisi patologis, hepatosit dapat bertindak sebagai sumber penting OPN (Bruha R., Vitek L., Smid, 2020)

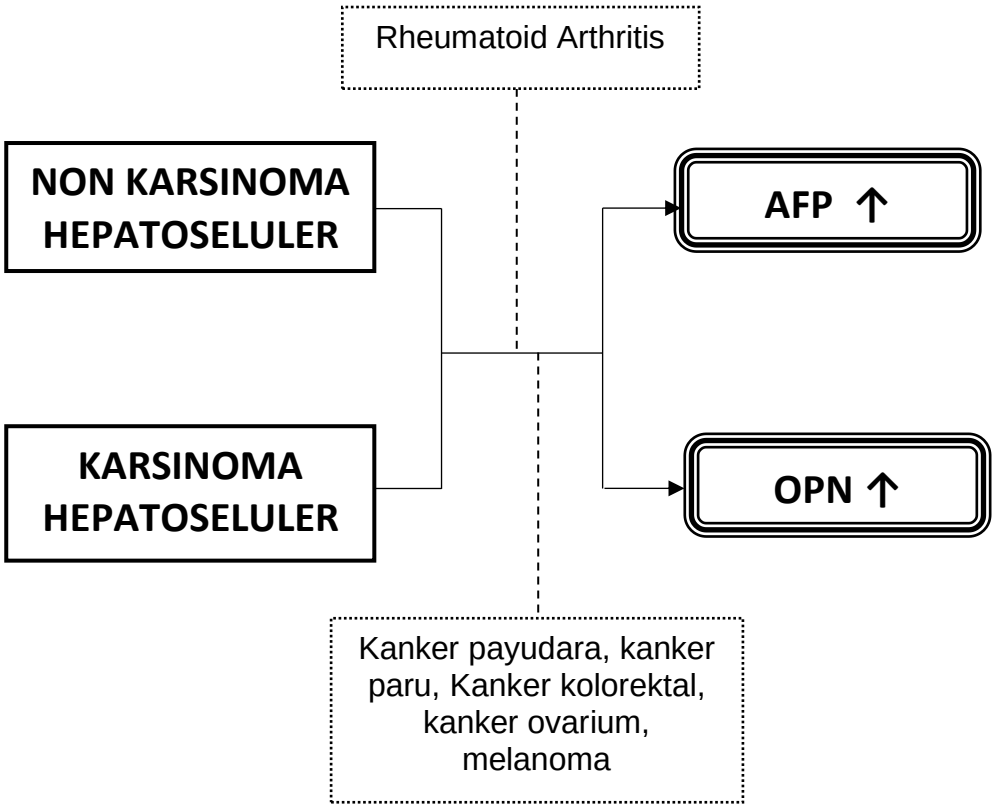
Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.5. Kerangka Teori



Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.6. Kerangka Konsep



: Variabel Dependent

: Variabel Independent

: Variabel Perancu

Optimized using
trial version
www.balesio.com