

KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR GOLGI PROTEIN-73 (GP73) DAN ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) PADA PASIEN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

ANALYSIS OF GOLGI PROTEIN-73 (GP73) AND ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) LEVELS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) PATIENTS

NEFIE ILONA NURUE

C085192002



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2023



**ANALISIS KADAR *GOLGI PROTEIN-73 (GP73)* DAN
ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) PADA PASIEN *HEPATOCELLULAR
CARCINOMA (HCC)***

Karya Akhir

**Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)
Program Studi
Ilmu Patologi Klinik Disusun dan Diajukan oleh**

NEFIE ILONA NURUE C085192002

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PROGRAM STUDI
ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2023**



**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul — Analisis kadar *golgi protein-73 (GP73)* dan *alpha-fetoprotein (AFP)* pada pasien *hepatocellular carcinoma (HCC)* adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (dr. Mutmainnah, Sp.PK(K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Oktober 2023



Nefie Ilona Nurue NIM C085192002



TESIS

ANALISIS KADAR GOLGI PROTEIN-73 (GP73) DAN ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) PADA PASIEN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Disusun dan diajukan oleh:

NEFIE ILONA NURUE

NIM: C085192002

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 Oktober 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

dr. Mutmainnah, Sp.PK(K)

NIP. 19650205 199803 2 002

dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K)

NIP. 19731208 200212 2 005

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

dr. Ulong Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

NIP. 19680518 199802 2 001

Prof.Dr.dr.Haerani Hasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM

NIP. 19680530 199803 2 001



Ucapan Terima Kasih

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **ANALISIS KADAR GOLGI PROTEIN-73 (GP73) DAN ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) PADA PASIEN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Mutmainnah, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS 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. H. Ibrahim Abdul Samad sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Penullis juga 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, Sp.PK(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), dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, dr. Ruland D.N Pakasi, Sp.PK(K) yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis

ilani pendidikan.



3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik, dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D, guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan serta motivasi kepada penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberi arahan, nasehat, semangat dan motivasi kepada penulis.
6. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS periode tahun 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), yang senantiasa memberi bimbingan, arahan, nasehat dan semangat, serta mendorong penulis agar lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru yang bijaksana, senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi FK UNHAS periode 2018-2021 juga sebagai Dokter Pembimbing Akademik penulis, Dr. dr. Rachmawati Adiputri Muhiddin, Sp.PK(K), guru sekaligus orang tua yang senantiasa mendampingi, memberi bimbingan, nasehat dan semangat, serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.
9. 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.
10. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar atas kesempatan ; diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah : ini.



11. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD Labuang Baji Sulawesi Selatan, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf, Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak beserta staf dan Direktur RSUD Wakatobi beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
12. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
13. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.
14. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman seangkatan Kreatinin: dr. Wihelmina Yuliana Beatrix Madjar, dr. Agnes Theresia Motulo, dr. Fauziah, dr. Budi Parabang, dr. Ellen Kurniawati Tungka, dr. Nurul Afiah, dr. Verliyanti, dr. Nanda Amelia dan dr. Linda Mayliana, yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
15. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
16. Tim Admin Program Studi Ilmu Patologi Klinik, Nurilawati, SKM, Bela Safira, Andi Rezky Nabila, SH dan Indriaty S. Launtina, S.Si 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 saya kepada kedua orang tua saya tercinta, papa Janes Nurue dan mama (Alm) Adolfien Pattimukay, Ayah dan Ibu Mertua saya tercinta Deddy Fara Sahureka dan (Alm) Maria Kainama atas perhatian, pengorbanan, kasih sayang dan doa yang senantiasa mengiringi langkah penulis.

Terima kasih yang tulus kepada suami tercinta, Pdt. Zacharias Sahureka, Ssi, M.si yang selalu mendoakan, memberikan kasih sayang dan semangat, kesabaran dan pengertian selama penulis menempuh pendidikan.

Terima kasih kepada adik- adik saya, Herat Nurue ST, Msc dan William Nurue, SH, serta keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril dan materiil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf 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, Oktober 2023



Nefie Ilona Nurue



ABSTRAK

NEFIE ILONA NURUE. **ANALISIS KADAR GOLGI PROTEIN-73 (GP73) DAN ALPHA-FETOPROTEIN(AFP) PADA PASIEN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)** (dibimbing oleh Mutmainnah dan Raehana Samad)

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan bentuk kanker hati yang paling umum dan menyumbang 90% dan merupakan penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia dan masalah kesehatan utama pada keganasan hati primer yang berasal dari sel hepar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Analisis kadar *Golgi Protein-73* (GP73) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular Carcinoma* (HCC). Penelitian observasional analitik dengan desain cross sectional ini menggunakan 80 subyek penelitian. Pemeriksaan ini menggunakan metode *sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Hasil penelitian ini didapatkan pasien HCC terdiri dari 30 (75%) laki-laki dan 10 (25%) perempuan, sedangkan subjek non HCC terdiri dari 25 (62,5%) laki-laki dan 15 (37,5%) perempuan. Rentang usia subyek pasien HCC antara 35-76 tahun. Kadar GP73 pada pasien HCC (49,30) ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok Non HCC (46,24). Kadar AFP ditemukan lebih tinggi pada pasien HCC (1432,76) dibandingkan pada Non HCC (9,63). Ditemukan korelasi lemah GP73 ($p=0,046$) dengan semua subjek (HCC dan non HCC) dan korelasi AFP korelasi kuat ($p<0,001$) dengan semua subjek (HCC dan non HCC). Berdasarkan nilai kordinat kurva ROC GP73, maka didapatkan nilai cutoff $\geq 47,98$ untuk HCC dan $< 47,98$ untuk non HCC. Nilai sensitivitas 75 % dan spesifisitas 60 %. Berdasarkan nilai kordinat kurva ROC AFP, maka didapatkan nilai cutoff $\geq 100,24$ untuk HCC dan $< 100,24$ untuk Non HCC. Nilai sensitivitas 97,4 % dan spesifisitas 100 %.

Kata kunci : Hepatocellular Carcinoma, Golgi Protein-73,Alfa-fetoprotein



ABSTRACT

NEFIE ILONA NURUE. **ANALYSIS OF GOLGI PROTEIN-73 (GP73) AND ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) LEVELS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) PATIENTS** (supervised by Mutmainnah and Raehana Samad)

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of liver cancer and accounts for 90% and is the leading cause of cancer-related deaths worldwide and a major health problem in primary liver malignancies originating from hepatic cells. This study aims to determine the analysis of Golgi Protein-73 (GP73) and Alpha-Fetoprotein (AFP) levels in Hepatocellular Carcinoma (HCC) patients.. This analytic observational study with a cross sectional design used 80 subjects. This examination used sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The results of this study showed that HCC patients consisted of 30 (75%) men and 10 (25%) women, while non-HCC subjects consisted of 25 (62.5%) men and 15 (37.5%) women. The age range of HCC patient subjects was between 35-76 years. GP73 levels in HCC patients (49.30) were found to be higher compared to the Non HCC group (46.24). AFP levels were found to be higher in HCC patients (1432.76) than in Non HCC (9.63). There was a weak correlation of GP73 ($p=0.046$) with all subjects (HCC and non HCC) and a strong correlation of AFP ($p<0.001$) with all subjects (HCC and non HCC). Based on the coordinate value of ROC curve of GP73, the cutoff value ≥ 47.98 for HCC and < 47.98 for non HCC were obtained. Sensitivity 75% and specificity 60%. Based on the coordinate value of AFP ROC curve, the cutoff value ≥ 100.24 for HCC and < 100.24 for Non HCC were obtained. Sensitivity value 97.4% and specificity 100%.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma, Golgi Protein 73, Alpha-fetoprotein



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesa Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II.TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Anatomi, Fisiologi dan Histologi hepar	5
2.1.1 Anatomi Hepar	5
2.1.2 Fisiologi Hepar	5
2.1.3 Histologi Hepar.....	6



2.2. Hepatocellular Carcinoma.....	7
2.2.1 Definisi	7
2.2.2 Epidemiologi	7
2.2.3 Etiologi dan Faktor Resiko	8
2.2.4 Patogenesis	11
2.2.5 Diagnosis.	14
2.2.6 Stadium Hepatocellular Carcinoma.....	18
2.2.7 Komplikasi.....	20
a. Alpha Feto Protein.....	20
b. Golgi Protein-73	22
BAB III.KERANGKAPENELITIAN.....	25
3.1 Kerangka Teori.....	25
3.2 Kerangka Konsep	26
Bab IV. METODE PENELITIAN	27
4.1 Desain Penelitian	27
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	27
4.3 Populasi Penelitian	27
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	27
4.5 Perkiraan Besar Sampel	28
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	29
4.7 Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik	29
4.8 Cara Kerja.....	29
4.9 Prosedur Pemeriksaan Kadar Golgi Protein-73	30
4.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	32
ode Analisis	33
ma Alur Penelitian.....	34
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	34



5.1. Hasil Penelitian.....34

5.2. Pembahasan.....38

BAB VI SARAN DAN KESIMPULAN.....43

6.1 Saran.....41

6.2 Kesimpulan.....41

DAFTAR PUSTAKA.....42



DAFTAR TABEL

Nomor Urut	Halaman
1. Biomarker HCC.....	17
2. Karakteristik Subjek penelitian.....	35
3. Kadar GP73 dan AFP.....	36
4. Perbedaan GP73 antar Kelompok.....	36
5. Perbedaan Kadar AFP menurut Kelompok.....	37
6. Korelasi Kadar GP73 dan AFP pada status keganasan hepar (HCC dan non HCC).....	37



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Anatomi Hepar.....	5
2. Lobulus hepar.....	7
3. Patogenesis Hepatocellular carcinoma.....	11
4. Skema Perkembangan dalam Proses Hepatokarsinogenesis.....	12
5. Rekomendasi Diagnosis HCC berdasarkan EASL dan EORT.....	14
6. Gambaran USG Hati pada pasien HCC.....	18
7. Gambaran CT dan MRI pada pasien HCC.....	19
8. Mekanisme AFP pada pertumbuhan sel kanker.....	22
8. Struktur Protein Golgi Protein-73.....	24
9. Sintesis dan aksi sel GP73.....	24



DAFTAR SINGKATAN

AASLD	<i>American Association for Study Liver Disease</i>
AFB1	Aflatoksin B1
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanin Amino Transferase
AST	Aspartate Amino Transferase
APC	Adematous Polyposis of the Colon
BCLC	The Barcelona Clinic Liver Cancer
CT	Computed Tomography
DM	Diabetes Melitus
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ESDO	<i>European Society of Digestive Oncology</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FNA	<i>Fine Needle Aspiration</i>
FZD	Frizzled
GLOBOCAN	<i>Global Burden of Cancer</i>
GP73	Golgi Protein 73
GPC3	Glypican-3
GPI	<i>Glycosyl Phosphatidylinositol</i>
GSK-3b	Glikogen Sintase kinase-3b
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	<i>Hepatocellular Carcinoma</i>
HCV	Hepatitis C Virus
H-DN	<i>High-grade Dysplastic Nodules</i>
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
Hh	<i>Hedgehog</i>
	<i>Insuline-like Growth Factors</i>
	Indeks Masa Tubuh
	<i>Index Normalized Ratio</i>
	Kilo Dalton



L-DN	<i>Low-grade Dysplastic Nodules</i>
LDLR	<i>Low Density lipoprotein Reseptor</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NAFLD	<i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	<i>Non Alcoholic Steatohepatitis</i>
P53	<i>Protein 53</i>
PI3K	<i>Phophoinositide 3 Kinases</i>
PRb	<i>Phosphor Retinoblastoma</i>
PT	<i>Protrombin Time</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
TGF-b	<i>Transforming Growth Factor-b</i>
TP 53	<i>Tumor Protein 53</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
USG	<i>Ultrasonography</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
Wnt	<i>Wingless / Integrated</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan bentuk kanker hati yang paling umum dan menyumbang 90% kasus (Llovet, J.M. *et al.* 2021) dan merupakan penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia dan masalah kesehatan utama pada keganasan hati primer yang berasal dari sel hepar (hepatosit). (Balogh *et al.*, 2016). Menurut data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2020 yang dari *World Health Organization* (WHO) mencatat kanker hati primer merupakan kanker keenam yang paling sering di diagnosis dan penyebab kematian ketiga akibat kanker diseluruh dunia yaitu sekitar 906.000 kasus baru dan 830.000 kematian dengan tingkat insiden kematian adalah 2 sampai 3 kali lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. (Sung *et al.*, 2021) Kanker hati masih menjadi tantangan kesehatan global dan insidennya terus meningkat di seluruh dunia. Tahun 2025 diperkirakan lebih dari 1 juta orang akan terkena kanker hati setiap tahunnya. (Llovet *et al.*, 2021).

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 kasus HCC di Indonesia terjadi pada kelompok usia 50-60 tahun dengan perbandingan kasus yang terjadi antara laki-laki dan perempuan berkisar antara 2-6 : 1. Di Sulawesi Selatan sendiri berdasarkan hasil Riskesdas 2018 menyebutkan prevalensi kanker sebesar 1,7%. (Upriyono Pangribowo, 2019) Sedangkan 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 HCC. (Fadillah D., 2017)

Faktor risiko HCC adalah infeksi kronis dengan hepatitis B virus (HBV) atitis C virus (HCV), makanan yang terkontaminasi aflatoxin, asupan yang berat, kelebihan berat badan, diabetes melitus tipe 2 dan (Sung *et al.*, 2021)



Perkembangan HCC terjadi secara *silent* yang pada tahap awal pasien tidak memiliki keluhan yang jelas dan gejala yang spesifik sehingga sulit dideteksi atau didiagnosis, inilah yang menjadi permasalahan pada negara-negara berkembang dengan sumber daya manusia (SDM) yang terbatas dalam mendiagnosis HCC. Pada stadium lanjut, gejala dan temuan klinis biasanya didapatkan nyeri perut kuadran kanan atas yang tidak jelas, hepatomegali, ikterus obstruktif, hemobilia, dan demam yang tidak diketahui penyebabnya. Pasien HCC awalnya mengalami sindrom paraneoplastik seperti hiperkolestolemia, hiperkalsemia, hipoglikemia dan eritrositosis. Penegakan diagnosa HCC didasarkan pada pemeriksaan laboratorium dan radiologi. Meskipun pedoman manajemen saat ini untuk HCC tidak memerlukan biopsi hepar untuk membuktikan diagnosis, lesi yang lebih besar dari 2 cm pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) atau *Computed Tomograph Angiography* (CTA) dan hasil pemeriksaan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) meningkat lebih dari 400 ng/ml dan memiliki faktor risiko dapat didiagnosis HCC tanpa konfirmasi histologi, hal ini berdasarkan *European Association for the Study of the Liver* (EASL). (Dimitroulis *et al.*, 2017)

Alpha-Fetoprotein (AFP) adalah biomarker tumor yang paling banyak digunakan saat ini untuk deteksi dini HCC. Temuan sebelumnya dari studi klinis 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 HCC pada pasien berisiko tinggi sangat diperlukan. (Zhao, y.j. *et al.*, 2013)

Golgi Protein-73 (GP73) adalah protein membran golgi tipe II dengan berat molekul 73 kDa yang pertama kali diidentifikasi oleh Kladney *et al.* hal ini terutama diekspresikan oleh sel epitel saluran empedu di hati normal. Ekspresi hepatosit GP73 yang menyimpang telah dibuktikan pada penyakit hati kronis seperti hepatitis, virus dan non virus, sirosis dan karsinoma hepatoseluler (HCC). GP73 terkait dengan faktor pertumbuhan pembentuk trans_b(TGF-b)/smad dan jalur persinyalan PIK3-AKT di HCC. Serum GP73 (sGP73) adalah n dari GP73. Dalam keadaan sakit C-terminus Gp73 dilepaskan ke (Liu. M.Y. *et al.*, 2022)

enelitian Maklouf *et al.*, bertujuan untuk mengevaluasi peran sGP73 dan si dengan AFP untuk mendiagnosis HCC didapatkan AFP memiliki



sensitivitas 51,1 %,spesifitas 97,8 % dan SGP73 memiliki sensitivitas 75,6%, spesifitas 97,8%, kombinasi penggunaan AFP dan sGP73 menghasilkan peningkatan sensitivitas hingga 84,4% spesifitas hingga 95,6% (Maklouf et al, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Xu Zhang et.al yang menunjukkan bahwa GP73 memiliki nilai diagnostic tinggi untuk HCC (Zhang Xu et al, 2022)

Penelitian uji diagnostik penanda tumor AFP, GP73 dan kombinasi keduanya pada pasien *Hepatocellular carcinoma* (HCC) di Indonesia khususnya di Makassar sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai uji diagnostik penanda tumor dan kombinasinya pada pasien HCC.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang maka dapat rumusan penelitian :
Bagaimana Analisis *Golgi Protein* (GP73) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) sebagai penanda dini pada pasien *Hepatocellular Carcinoma* (HCC)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar Analisis *Golgi Protein-73* (GP73) dengan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular Carcinoma* (HCC)

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai kadar *Golgi Protein-73* (GP73) pada pasien *Hepatocellular carcinoma* (HCC) dan non *Hepatocellular carcinoma* (HCC)
- b. Menilai kadar *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular carcinoma* (HCC) dan non *Hepatocellular carcinoma* (HCC)
- c. Menganalisis korelasi antara kadar *Golgi Protein-73* (GP73) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular carcinoma* (HCC) dan non *Hepatocellular carcinoma* (HCC)

Menentukan cut-off kadar *Golgi Protein-73* (GP73) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP)



1.4 Hipotesa Penelitian

- a. Kadar *Golgi Protein-73* (GP73) dan kadar *Alpha-Fetoprotein* (AFP) meningkat pada pasien *Hepatocellular carcinoma* (HCC).
- b. Semakin tinggi kadar *Golgi Protein-73* (GP73), semakin tinggi juga kadar *Alpha-Fetoprotein* (AFP)

1.5 Manfaat Penelitian

- a. Hasil penelitian dapat memberikan informasi ilmiah mengenai *Golgi Protein-73* (GP73) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) serta hubungan keduanya untuk deteksi *Hepatocellular Carcinoma* (HCC)
- b. Memberikan informasi tentang peranan *Golgi Protein-73* (GP73) dan *Alpha-fetoprotein* (AFP) untuk membantu klinisi dalam mendiagnosis HCC
- c. Menjadi bahan acuan bagi penelitian selanjutnya untuk dibandingkan dengan pemeriksaan penanda tumor HCC lainnya.



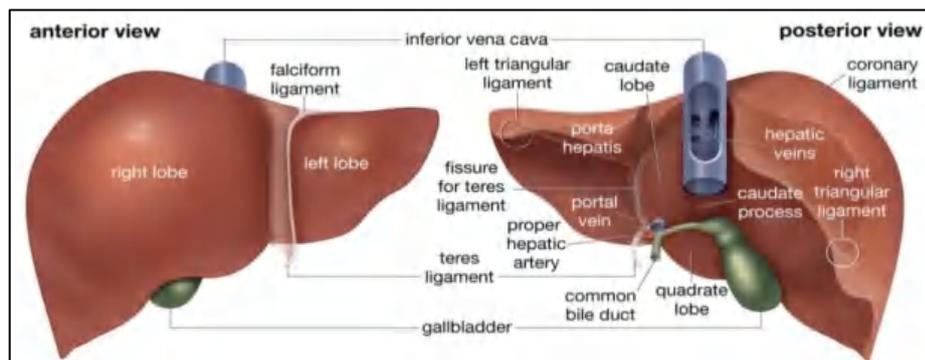
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi, Fisiologi dan Histologi Hepar

2.1.1 Anatomi Hepar

Hepar 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 diafragma sebelah kanan yang memisahkan hepar dari pleura, paru-paru, perikardium 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 fissura untuk ligamentum venosum (Gambar 1). (Paulsen F, 2013)



Gambar 1. Anatomi Hepar (Paulsen F, 2013)

2.1.2 Fisiologi Hepar



Hepar memiliki fungsi detoksifikasi, penyimpanan vitamin dan zat besi. u juga berperan untuk fungsi metabolisme yaitu: (Guyton AC,2013)
etabolisme Karbohidrat

Fungsi hepar dalam metabolisme karbohidrat ialah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukogenesis maupun gluconeogenesis dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

b. Metabolisme Lemak

Fungsi hepar 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 hepar 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.

2.1.3 Histologi Hepar

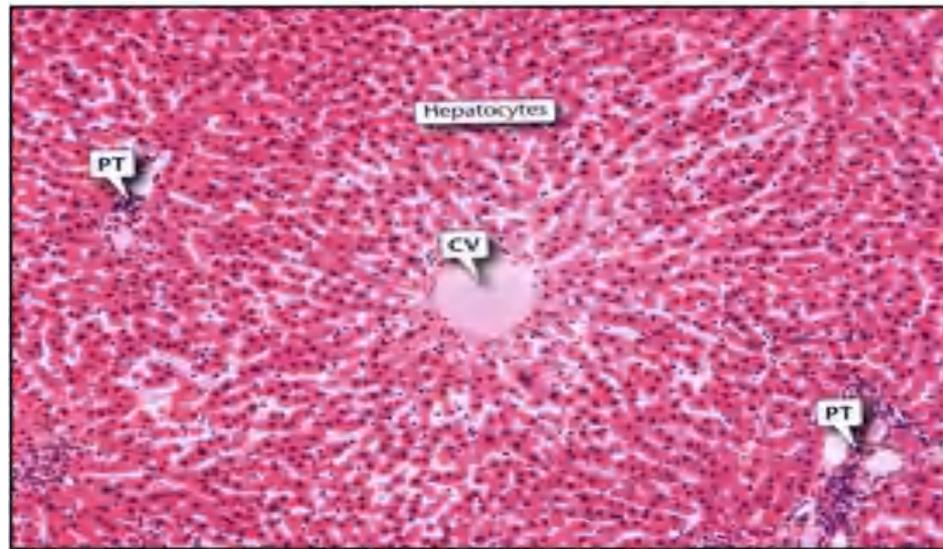
Sel-sel yang terdapat di hati yaitu sel hepar (hepatosit), sel endotel dan sel makrofaq yang disebut sebagai sel *kupffer*. Sinusoid hati adalah saluran yang berliku dengan diameter yang tidak teratur, dilapisi oleh sel endotel bertingkat dan tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel yaitu sel endotel (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.



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

2.2 Hepatocellular Carcinoma

2.2.1 Definisi

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

2.2.2 Epidemiologi

Data epidemiologi internasional 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% dari semua kanker), dengan prevalensi 53/100.000 pada pria dan 22/100.000 pada Wanita (rasio wanita = 2:1). Pola kejadian HCC memiliki distribusi geografis yang dengan angka kejadian tertinggi di Asia Timur, Afrika sub-Sahara dan Asia, 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)

Hepatocellular Carcinoma (HCC) 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 HCC juga dapat dilihat berdasarkan perbandingan jenis kelamin di Indonesia, HCC 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 Riasiti, 2021)

2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Hepatocellular Carcinoma (HCC) adalah kondisi yang sangat kompleks dan ada banyak faktor yang terlibat dalam etiologi HCC. Faktor risiko utama untuk HCC antara lain:

a. Hepatitis B

Infeksi hepatitis B kronik adalah penyebab utama HCC di negara-negara Asia Timur dan sebagian besar negara Afrika kecuali Afrika Utara. Lebih dari 90% pasien dengan HCC 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 hepatitis B virus DNA ke dalam DNA sel penjamu dan aktivitas 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 HCC 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, duksi ketidakstabilan kromosom dan transkripsi gen HBV proarsinogenik. (Li *et al.*, 2020)



Virus hepatitis B juga dapat menyebabkan HCC tanpa adanya sirosis, meskipun sebagian besar kasus (70% – 90%) terjadi pada pasien yang sudah memiliki sirosis. Faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko HCC pada penderita hepatitis B kronik adalah faktor demografik (jenis kelamin laki-laki, usia lanjut, keturunan Asia atau Afrika, riwayat keluarga yang menderita HCC), viral (replikasi virus hepatitis B, genotype VHB, durasi infeksi yang lama dan adanya ko-infeksi dengan VHC atau HIV) serta faktor lingkungan (paparan terhadap aflatoksin, asupan alcohol dalam jumlah banyak atau karen merokok).(Lesmana, 2017)

b. Hepatitis C

Hepatitis C virus adalah faktor risiko paling umum kedua untuk HCC dengan perkiraan 10% - 25% dari semua kasus yang dikaitkan dengan HCV di seluruh dunia. Sekitar 2,5% pasien dengan infeksi HCV kronis berkembang menjadi HCC.(Ghoury, Mian and Rowe, 2017). Perkembangan HCC 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 HCC di dunia dan melatarbelakangi lebih dari 80% kasus HCC. Setiap tahun 3%-5% dari pasien sirosis akan menderita HCC, dan HCC merupakan penyebab utama kematian pada sirosis hati. Prediktor utama pada HCC pada sirosis hati adalah jenis kelamin laki-laki, peningkatan kadar AFP serum, beratnya penyakit dan tingginya aktifitas proliferasi sel hati.(Budihusodo, 2014)

d. Aflatoksin

Aflatoksin B1 (AFB1) merupakan mikotoksin yang diproduksi oleh jamur *Aspergillus*. Metabolit AFB1 yaitu AFB 1-2-3-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 HCC 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 HCC 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 HCC.(Budihusodo, 2014)

f. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan faktor risiko baik untuk penyakit hati kronik maupun untuk HCC 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 hubungan antara DM dan HCC terlihat dari banyak penelitian bahwa insiden HCC pada kelompok DM meningkat lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan insiden HCC kelompok bukan DM.(Budihusodo, 2014)

g. Alkohol

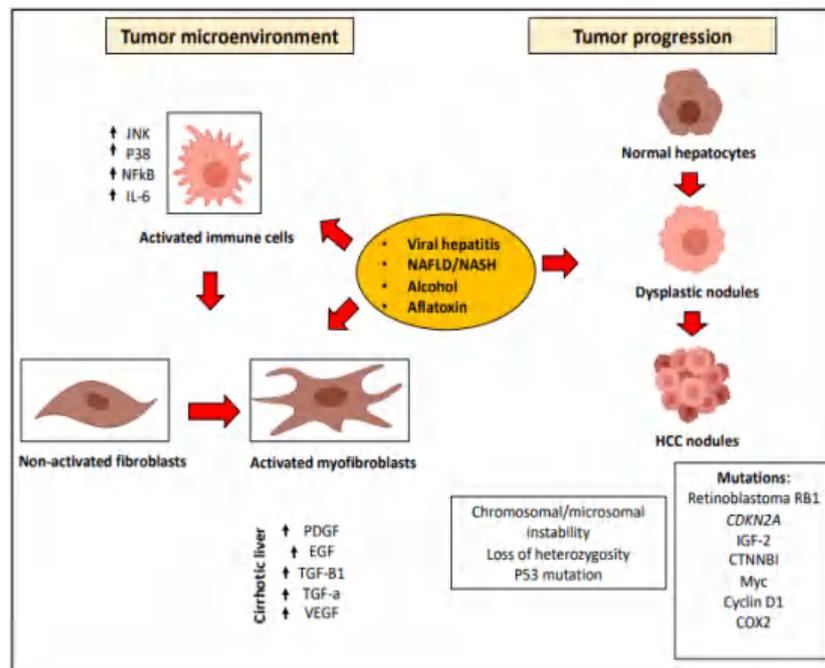
Alkohol tidak memiliki kemampuan mutagenik, namun apabila peminum berat alkohol (> 50-70 gr/ hari dan berlangsung lama) berisiko untuk menderita HCC melalui sirosis hati alkoholik. Alkoholisme juga meningkatkan risiko terjadinya sirosis hati dan HCC pada pengidap infeksi HBV atau HCV.(Budihusodo, 2014) Karsinogenesis HCC 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 HCC dimulai dengan disfungsi hepatosit yang disebabkan oleh mutasi yang diinduksi oleh HBV yang digabungkan dengan faktor risiko lain seperti aflatoxin 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 berlebihan atau *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dalam beberapa kasus menyebabkan peradangan hati dan kerusakan hati dan berkembang menjadi *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) yang dapat menyebabkan HCC dengan ada atau tidak adanya fibrosis dan sirosis. (Borgia *et al.*, 2021)

Tumor HCC berkembang sebagai nodul displastik melalui adanya penyimpangan molekuler dan mutasi. Pada pasien dengan sirosis hati mendorong karsinogenesis HCC melalui aktivasi sel stellata menjadi sel myofibroblast, selain itu sirosis juga meningkatkan peradangan yang mengarah ke *upregulasi* gen dan jalur pro-karsinogenik (Gambar 3). (Li *et al.*, 2020)



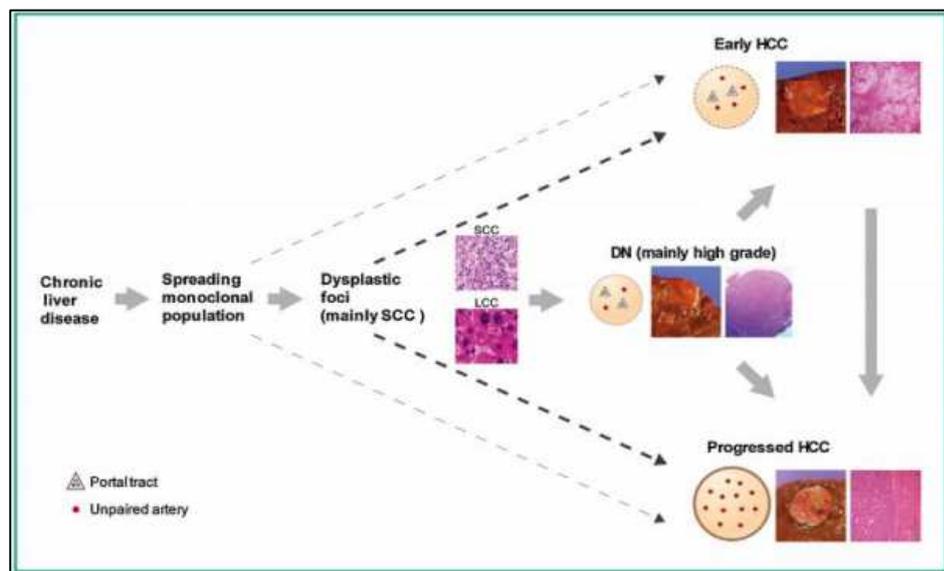
Gambar 3. Patogenesis *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) (Li *et al.*, 2020)



Patogenesis HCC disebabkan terjadinya ketidakstabilan kromosom, yang heterozigositas dan susunan *single-nucleotide polymorphism*

(SNP) telah menunjukkan hilangnya atau mutasi pada gen supresor tumor seperti P53, *retinoblastoma* (RB1), CDKN2A dan *insulin growth factor-2* (IGF-2). Adanya mutasi pada fungsi CTNNB1 (γ -catenin) dapat meningkatkan transkripsi MYC, cyclin D1 dan COX2.(Li *et al.*, 2020)

Hepatocellular Carcinoma (HCC) 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 HCC awal sebelum akhirnya berkembang menjadi HCC ganas (Gambar 4).(Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)



Gambar 4. Skema perkembangan dalam proses hepatokarsinogenesis. (Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)

Hepatocellular carcinoma (HCC) 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 menyebabkan penataan ulang kromosom sekunder dan meningkatkan ketidakstabilan genom. Adanya aktivasi gen oleh protein yang mengatur menyebabkan 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)

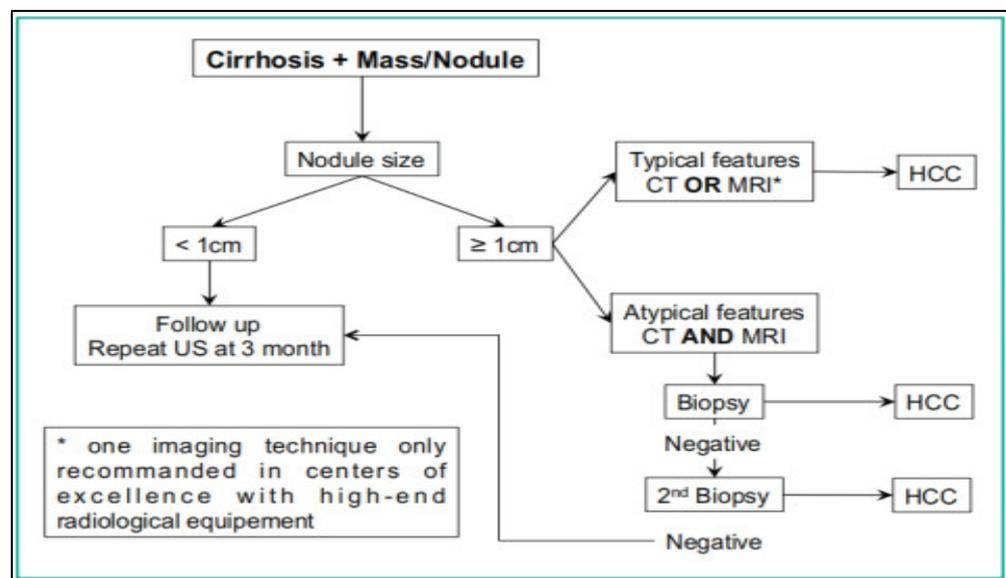
- a) Nodul sirosis atau nodul regeneratif yaitu nodul yang muncul pada pasien sirosis, berukuran kecil, berbatas tegas dan dikelilingi oleh lapisan jaringan parut fibrosa yang rata pada daerah perifer. Focus displastik kadang-kadang muncul dalam nodus sirosis dan diperkirakan berkembang secara progresif 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 HCC berdeferensiasi baik, meskipun mereka dapat dibedakan berdasarkan kurangnya invasi stroma. H-DN dapat dianggap sebagai prekursor HCC tingkat lanjut dengan risiko tinggi transformasi menjadi ganas.
- c) *Early HCC* yaitu tumor HCC 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 HCC* biasanya rendah dan tidak menunjukkan gambaran histologis yang khas dari sifat agresif tumor seperti adanya kapsul tumor, nodul satelit atau invasi mikrovaskuler atau makrovaskuler.
- d) *Progressed HCC* yaitu lesi ganas yang menunjukkan invasi vaskuler dan dapat bermetastasis. Jika *early HCC* merupakan prekursor potensial dari HCC progresif maka *Progressed HCC* 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.

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



2.2.5 Diagnosis

Diagnosis HCC 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)



Gambar 5. Rekomendasi diagnosis HCC 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 *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) merekomendasikan kriteria diagnosis HCC sebagai berikut :

1. Penyakit hati yang mendasari (satu faktor positif)

- a. Penyakit hati terkait hepatitis B
- b. Penyakit hati terkait hepatitis C
- c. Sirosis hepatis

2. Penanda tumor (salah satu pemeriksaan positif)

AFP \geq 200 ng/mL dan cenderung meningkat

PIVKA-II \geq 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.

Diagnosa HCC dapat ditegakkan apabila didapatkan **1 + 2 + 3** atau **1 + 3** atau **2 + 3**, Sedangkan apabila sangat mencurigakan suatu HCC **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)

A. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari HCC sangat bervariasi, dari asimtomatik 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 diafragma. Sebagian besar pasien HCC 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 HCC adalah hepatomegali dengan atau tanpa 'bruit' hepatic, splenomegali, asites, ikterus, demam dan atrofi otot. (Budihusodo, 2014)

B. Pemeriksaan Laboratorium

1. Pemeriksaan Darah Rutin dan Koagulasi

Sebagian besar pasien HCC 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 HCC 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 HCC dan kadar > 400 ng/ml sangat sugestif HCC. Nilai normal dapat ditemukan juga pada HCC stadium lanjut. Hasil positif palsu dapat ditemukan pada pasien hepatitis akut atau kronik dan pada kehamilan.(Budihusodo, 2014)

Biomarker HCC yang baru telah ditemukan selama beberapa dekade terakhir. Biomarker-biomarker ini sedang dikembangkan untuk memprediksi terjadinya HCC, diagnosis HCC, Follow up pengobatan dan prognosis HCC. (Tabel 1).(Chaiteerakij, Addissie and Roberts, 2015)

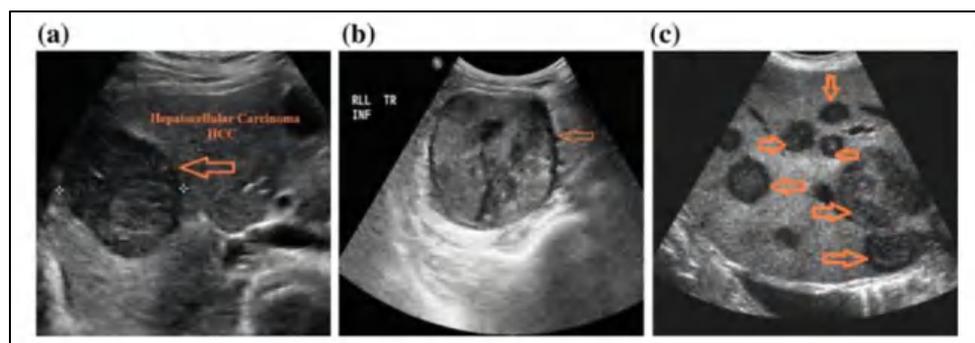
Tabel 1. Biomarker *Hepatocellular carcinoma* (HCC). (Chaiteerakij, Addissie and Roberts, 2015)

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



C. Pemeriksaan Radiologi

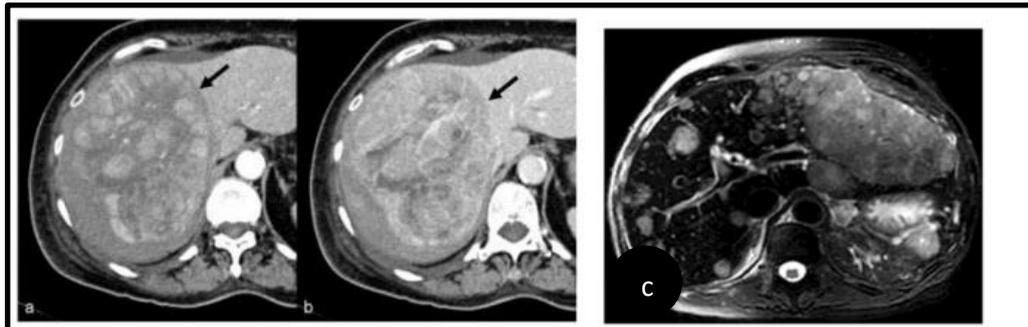
Selama 15 tahun terakhir, radiologi telah memainkan peran yang terus berkembang dalam diagnosis dan stadium HCC, termasuk penilaian tingkat keparahan penyakit hati kronis menggunakan tehnik non-invasif. Ultrasonografi (USG) hati adalah modalitas kunci untuk skrining HCC yang menunjukkan sensitivitas 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 HCC berukuran < 2cm (Gambar 4). (Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)



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

Modalitas imaging lain seperti CT-scan triphasic, MRI dan angiografi kadang diperlukan untuk mendeteksi HCC. 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 diperiksa lebih lanjut dengan *computed tomograph angiography* (CTA) Triphasic dan MRI untuk menyingkirkan HCC. Selain itu, CTA *Triphasic* juga dapat mengidentifikasi nodul lebih banyak, tetapi pada pasien dengan sirosis nodular, kontras yang ditingkatkan pada MRI lebih dianjurkan (Gambar 5). (Hennedige and enkatesh, 2012)





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

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

Diagnosis HCC 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)

2.2.6 Stadium HCC

Penilaian perluasan tumor sangat penting untuk menentukan stadium dan strategi pengobatan. Sistem staging berdasarkan *The Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC) yang didukung oleh *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD), *European 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 HCC yang diadopsi dari sistem staging *Union for International Cancer Control* (UICC) (Tabel 2). (Yu, 2016)



Stage	T	N	M
I	T1 (all 3 criteria ^a)	N0	M0
II	T2 (2 of 3 criteria ^a)	N0	M0
III	T3 (1 of 3 criteria ^a)	N0	M0
IVA	T4 (none of 3 criteria ^a)	N0	M0
	T1-4	N1	M0
IVB	T1-4	N0, N1	M1

^aCriteria: (1) Number of tumors: solitary; (2) Diameter of the largest tumor: ≤ 2 cm; (3) No vascular or bile duct invasion: Vp0, Vw0, B0. Adapted from 10.

Gambar 8. Sistem Staging Modifikasi *Union for International Cancer Control* (UICC) (Yu, 2016)

Klasifikasi *The Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC) pertama kali digunakan pada tahun 1999 dan dianggap sebagai sistem HCC 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)

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 invasion/extrahepatic spread; [†], Stage D, at least one criteria: PST3-4 or Okuda Stage III/Child-Pugh C.

Gambar 9.. Klasifikasi stadium HCC berdasarkan BCLC (Subramaniam, Kelley and Venook, 2013)



Skor *Child-Pugh* merupakan sistem penilaian fungsi hati yang paling hana dan banyak digunakan. Penilaian klinis yang digunakan berupa /a ensefalopati, asites, status gizi dan pengukuran laboratorium bilirubin 1 dan albumin (Tabel 4).(Subramaniam, Kelley and Venook, 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.

Gambar 10. Skor Child-Plugh (Subramaniam, Kelley and Venook,2013)

2.2.7 Komplikasi

Komplikasi yang sering terjadi pada HCC yaitu koma hepaticum 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)

A. ALPHA-FETOPROTEIN (AFP)

Alpha-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 HCC. Hal ini menyebabkan karakterisasi AFP sebagai salah satu protein onkofetal prototipe yang hadir selama kehidupan janin, dan tidak ada dalam jaringan dewasa normal serta diaktifkan kembali pada pasien yang menderita tumor. (Spear, 2013)

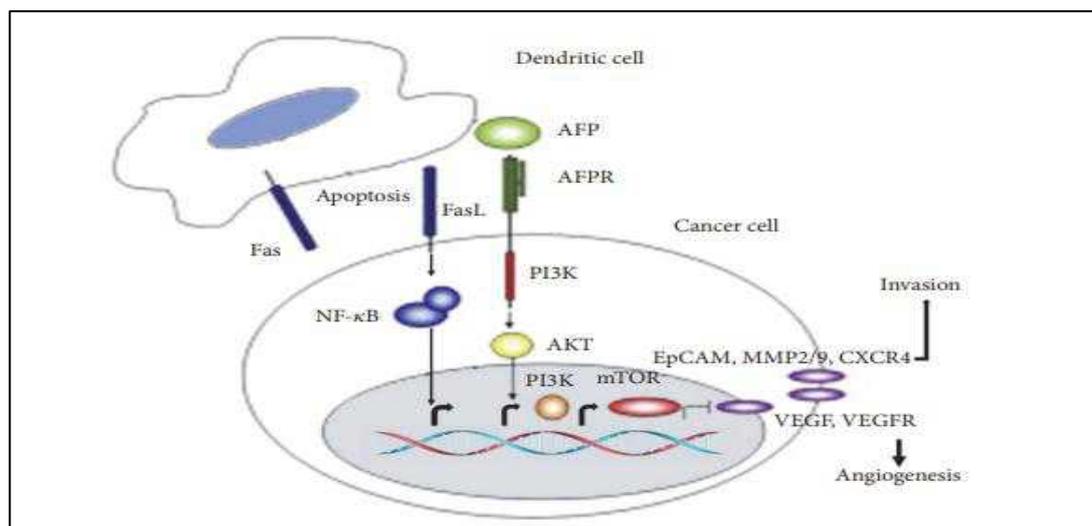
Alpha-Fetoprotein (AFP) adalah protein plasma yang didapatkan pada hati, saccus vitellinus dan traktus gastrointestinal fetus. Kadarnya pada serum menurun di umur satu tahun, tetapi meningkat pada pasien HCC, teratokarsinoma serta karsinoma sel embrional. Selain itu, kadar AFP yang meningkat juga bisa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



rotein AFP terdiri dari 609 asam amino dengan berat molekul 67,3 kDa mengandung 15 ikatan disulfida dan terdiri dari 3 domain yang membentuk seperti "V". AFP berfungsi sebagai protein transpor serum yang mengikat 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)

Alpha-fetoprotein (AFP) memainkan peran penting dalam regulasi proliferasi sel, yang dimediasi oleh reseptor, transpor sinyal dan ekspresi gen. AFP terdapat pada permukaan sel atau didalam sitoplasma yang dimediasi oleh endositosis reseptor yang memiliki berbagai fungsi biologis seperti fungsi transportasi, pengangkutan ion logam, obat-obatan, bilirubin dan steroid. Proliferasi sel kanker yang dimediasi oleh pengikatan reseptor AFP (AFPR) melalui aktivasi jalur sinyal PI3K/AKT. Adanya invasi tumor dan metastasis terjadi melalui peningkatan regulasi protein terkait metastasis seperti keratin 19 (K19), molekul adhesi sel epitel (EPCAM), matriks metalloproteinase 2/9 (MMP2/9) dan reseptor kemokin CXC4 (CXCR4). Terjadinya angiogenesis tumor dengan meningkatkan ekspresi pertumbuhan endotel vaskuler factor (VEGF), reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskuler 2 (VEGFR-2) dan matriks metalloproteinase-2/9 (MMP2/9)(Gambar 8) (Wang and Wang, 2018)



Gambar 11. Mekanisme AFP pada pertumbuhan sel kanker(Wang and Wang, 2018)

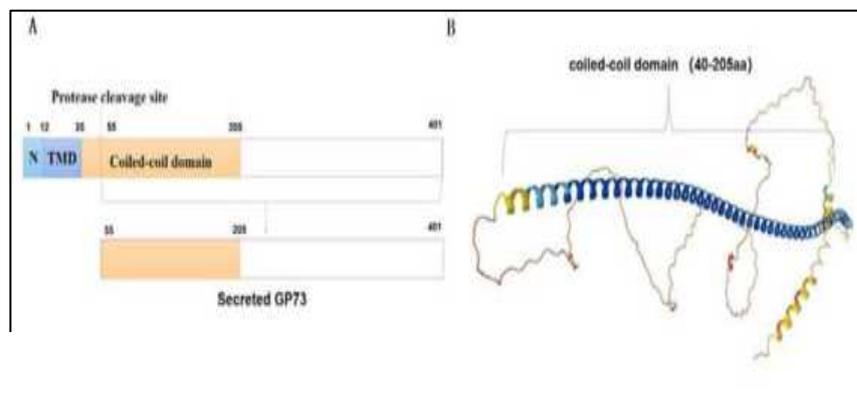
Kadar AFP normal adalah 0-20 ng/mL dan dapat meningkat > 400 ng/mL dapat digunakan untuk mendiagnosis HCC. Pasien HCC mengalami kadar AFP sekitar 60% - 70%. Sejak tahun 1970an, AFP telah n sebagai penanda tumor untuk diagnosis HCC. Serum AFP masih sebagai penanda serum paling penting untuk diagnosis HCC saat ini,



meskipun serum AFP bisa tinggi pada beberapa penyakit hati non-kanker dan dapat rendah pada beberapa pasien HCC. Serum AFP tidak hanya memiliki nilai diagnostik tetapi juga memiliki nilai prediktif untuk prognosis HCC. Selain itu, tingkat AFP serum yang tinggi telah dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar, keterlibatan bilobar, tumor tipe difus dan thrombus tumor vena porta. Namun, tidak ada korelasi yang konsisten yang telah ditetapkan antara tingkat AFP serum dan stadium tumor, derajat diferensiasi tumor atau metastasis ekstrahepatik.(Silalahi, 2018)

B. GOLGI PROTEIN-73 (GP73)

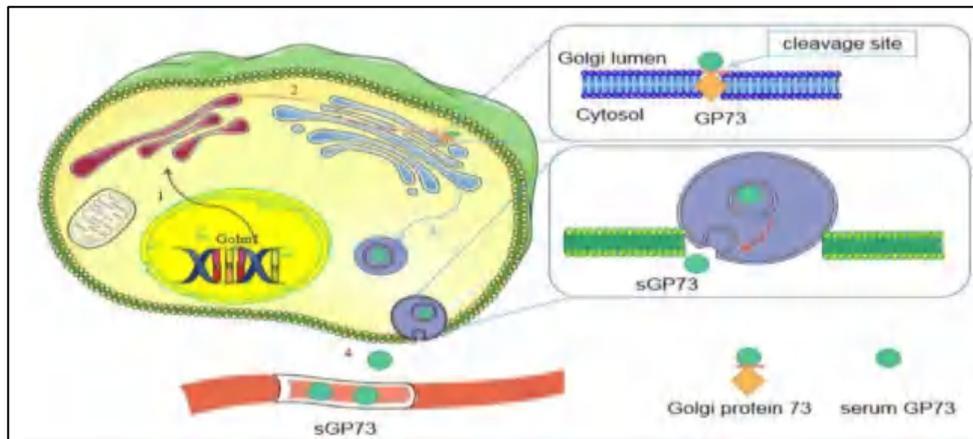
Golgi Protein-73 (GP73) adalah glikoprotein trans membran golgi tipe-II 73-KDa. Hal ini terutama diekspresikan oleh sel epitel saluran empedu di hati normal. Gen pengkode GP73 manusia terletak pada kromosom 9p21, memiliki urutan panjang penuh 3080 bp, yang termasuk 1200 bp *open reading frame*. Gp73 mengkodekan 401 asam amino terutama berisi domain N-terminal, domain transmembran (TMD) dan *a coiled-coil domain*. Untuk pengangkutan GP73, N-terminal domain dan TMD penting, sedangkan TMD menentukan lokalisasinya. Panjang TMD adalah penentu lokalisasi, dan TMD dengan panjang 19 – 26 cukup untuk mendukung lokalisasi golgi, sedangkan TMD yang lebih panjang memfasilitasi transport ke membran plasma TMD Gp73 yang lebih pendek mencegahnya masuk *a coiled-coil domain* tidak hanya memfasilitasi transportasinya ke membran plasma tetapi juga memediasi dimerisasi GP73. (gambar 9) menunjukkan domain N-terminal, TMD dan *coiled coil*. Berdasarkan sekuens amino GP73, struktur tersiernya diprediksi oleh *coiled-coil domain* yang ditandai (gambar 10).(Liu. M.Y. et al. 2022).



Gambar 12. Struktur GP73. A: Beberapa wilayah GP73. B: Prediksi struktur tersier GP73 (Liu. M.Y. et al. 2022).



Dalam kondisi normal N terminus GP73 dibelah oleh protease dan kemudian diangkut ke membrane plasma, akhirnya kembali ke golgi melalui jalur endosomal akhir. Situs asam amino pada posisi R52VRR55 dari Gp73 berisi situs pengenalan preprotease, seperti furin. Di hadapan factor inflamasi, GP73 dibelah oleh furin dan diangkut dari golgi ke trans-Golgi. Fragmen C-terminalnya diangkut sitoplasma melalu vesikel dan akhirnya dilepaskan secara ekstraseluler untuk mengadakan sGp73 (gambar 7). Menanggapi stress reticulum endoplasma, Gp73 panjang penuh dan sGp73 yang dibelah disekresikan ke ruang ekstraseluler sebagai molekul pemberi sinyal, dan kemudian berinteraksi dengan protein pengatur glukosa 78 (GRP78) di luar permukaan sel makrofag tetangga untuk mengaktifkan retikulum endoplasma persinyalan stress dan menginduksi pelepasan faktor dan makrofag. (Liu. M.Y. et al. 2022).



Gambar 13. Sintesis dan aksi sGP73. 1: Gen penyandi mengarahkan sintesis protein Golgi; 2: GP73 hadir di aparatus Golgi; 3: Dalam keadaan sakit, GP73 dibelah. Vesikuler mengangkut sGP73 keluar dari sel; 4: sGP73 memasuki serum. (Liu. M.Y. et al. 2022).

Gp73 berinteraksi dengan jalur persinyalan TGF- β /smad, metalloproteinases (MMPs), Cd44, c-Myc dan factor lain dalam HCC dan berperan dalam pengembangan HCC misalnya GP73 sebagai mengatur transisi mesenchymal epitel dan metastasis di HCC dengan menargetkan persinyalan TGf- β 1/Smad2. Dalam sel Hep G2, Gp73 menurunkan ekspresi penanda epitel E-cadherin dan meningkatkan ekspresi penanda mesenchymal seperti N-cadherin dan vimentin. Terlepas dari persinyalan TGf- β 1/Smad, GP73 terlibat dalam pengaturan jalur EMT lainnya. Selanjutnya Chen et al telah menunjukkan bahwa mTOR mempromosikan pengembangan HCC dengan merangsang



ekspresi Gp73, yang mungkin terlibat dalam persinyalan PIK3-AKT. GP73 meningkatkan invasi sel HCC dengan meningkatkan regulasi MMP-13. GP73 mendorong perkembangan tumor melalui kombinasi beberapa factor dalam beberapa jalur seperti yang ditunjukkan pada gambar 4 (Liu. M.Y. et al. 2022).

GP73 adalah target transkripsi jalur pensinyalan TGF-b1/Smad, yang secara langsung mengaktifkan p-Smad3 dan meningkatkan regulasi GP73. Kedua, kompleks mTOR 1 mengatur ekspresi GP73. Ketiga, upregulasi c-Myc mendorong transaktivasi GP73. Namun, overekspresi GP73 mengurangi MMP7, microRNA (miRNA)-145 langsung menargetkan wilayah urutan pengkodean GP73 dan kemudian menghapus GP73. Overekspresi GP73 mendorong degradasi MAVS dan TRAF6 dan menurunkan regulasi interferon- β , interferon- γ 1, IL 6, dan imun serum globulin 56. Tingkat sGP73 yang tinggi berhubungan dengan perilaku tumor yang agresif dan kelangsungan hidup bebas penyakit yang buruk dan kelangsungan hidup secara keseluruhan. Telah dikemukakan bahwa sGP73 memiliki nilai prognostik penting untuk HCC. (Liu.M.Y. et al. 2022).

Penelitian Maklouf et al, bertujuan yang bertujuan untuk mengevaluasi peran sGP73 dan kombinasi dengan AFP untuk mendiagnosis HCC didapatkan AFP memiliki sensitivitas 51,1 %,spesifitas 97,8 % dan SGP73 memiliki sensitivitas 75,6%, spesifitas 97,8%, kombinasi penggunaan AFP dan sGP73 menghasilkan peningkatan sensitivitas hingga 84,4% spesifitas hingga 95,6% (Maklouf et al, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Xu Zhang et.al yang menunjukkan bahwa GP73 memiliki nilai diagnostic tinggi untuk HCC (Xu Zhang et al, 2022)

