

KARYA AKHIR

**KADAR *MIDKINE* DAN *ALPHA-FETOPROTEIN* SERUM
PADA PASIEN KARSINOMA HEPATOSELULER**

THE LEVELS OF SERUM MIDKINE AND ALPHA-FETOPROTEIN
SERUM IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS

DAHVIA NURSRIYANTI

C085201005



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

MAKASSAR

2023



TESIS

KADAR MIDKINE DAN ALPHA-FETOPROTEIN SERUM
PADA PASIEN KARSINOMA HEPATOSELULER

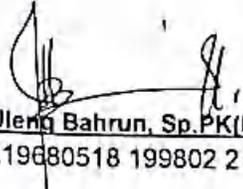
Disusun dan diajukan oleh:

DAHVIA NURSRIYANTI
NIM: C085201005

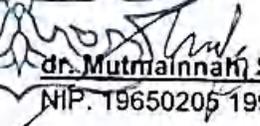
Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 20 Desember 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat



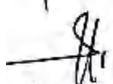
Pembimbing Utama


dr. Uleni Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP.19680518 199802 2 001

Pembimbing Pendamping


dr. Mutmainnah, Sp.PK(K)
NIP. 19650205 199803 2 002

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP.19680530 199603 2 001


Dekan Fakultas Kedokteran
UNIVERSITAS HASANUDDIN
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP.19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : DAHVIA NURSRIYANTI

Nomor Pokok : C 085201005

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul **Kadar Midkine dan Alpha-fetoprotein Serum pada Karsinoma Hepatoseluler**, adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing dr. Ulang Bahrin, Sp.PK(K), PhD dan dr. Mutmainnah Sp.PK(K) karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi manapun. 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.

Karya tulis ini, benar – benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan 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, 29 Januari 2024

Yang menyatakan


DAHVIA NURSRIYANTI
63A32ALX081882968



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 **“KADAR MIDKINE DAN ALPHA-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. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), PhD. selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan dr. Mutmainnah, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin, 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. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.



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

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, 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.
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.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K) yang sekaligus adalah pembimbing akademik penulis. Guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS sekaligus ketua dan pembimbing karya akhir penulis dr. Uleg Bahrun, Sp.PK(K), PhD guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.



ntaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana
d, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan,

hat dan semangat.

7. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Periode 2018-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis supaya lebih maju.
8. Guru kami Mendiang dr. Benny Rusli, Sp.PK(K), dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK (K), Almarhumah dr. Hj. Rima Yuliaty Muin, M.Kes, Sp.PK, yang telah memberikan bimbingan ilmu, nasehat serta semangat bagi penulis selama 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 yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
11. 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, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
12. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya PCR: dr. Yarianti, dr. St. Sandra Karyati Serel, dr. Reskiana Syahrir, dr. Nani Hafitri, dr. Fierna Darmawanti Hanafi, dr. Febriani Helda Pongbala, dr. ... dan ... yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan serta



persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

13. Teman-teman sejawat PPDS Patologi Klinik, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
14. 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.
15. 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 Sri Rusiana, M.Pd. (Almarhumah), Bapak Capt. H. Dahrizal, Ibu mertua Hj. Andi Marheni, M.Pd., Bapak mertua H. Misbachun Zein, A.Md atas doa tulus, kasih sayang, nasehat, kesabaran, dan dukungan semangat selama ini.

Tak terhingga ungkapan rasa syukur atas dukungan dan kasih sayang Suami tercinta Achsin Ibad, S.Pd.I bersama anak-anak kami tersayang 'Azzahra Dimaau Syahadah dan Danial Muhammad Yusuf Al-Banna yang telah selalu menjadi penyemangat. Terima kasih atas dukungan, perhatian dan pengertian

ah dan senang terutama selama penulis menjalani pendidikan.

ima kasih juga kepada adik-adik saya "Dahmayanti Saridewi, Dharma radzim Mahmud dan Muhtia Istiqomah" dan semua adik-adik ipar saya

hammad Chin (suami dahmayanti), Abdullah Azzam dan istri Afifah



Ramadhani, Muhammad Nafi Assyahid, Ariq Wafi Robbani dan Abdul Aziz Arantisi” atas dukungan, pengertian dan doa untuk saya selama mengemban 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. Aamiin.

Makassar, 29 Januari 2024



Dahvia Nursriyanti



ABSTRAK

Dahvia Nursriyanti, Kadar Midkine dan Alpha-Fetoprotein Serum pada Karsinoma Hepatoseluler (dibimbing oleh Uleng Bahrun dan Mutmainnah)

Karsinoma Hepatoseluler (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 Midkine (MDK) memiliki keuntungan dibandingkan Alpha-Fetoprotein (AFP) dalam mendiagnosis KHS pada tahap awal perkembangan kanker.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan 85 sampel pasien KHS yang dibagi berdasarkan stadium *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) yaitu stadium A, B, C dan D. Kadar MDK dan AFP diperiksa menggunakan alat dengan metode ELISA dan seluruh data yang diperoleh diolah dengan metode statistik

Hasil penelitian didapatkan rerata usia 58 tahun dan paling banyak pria. Stadium BCLC A sampai D masing-masing berjumlah 18, 32, 13 dan 22 sampel. Diperoleh rata-rata kadar MDK dan AFP signifikan bermakna pada KHS. Terdapat perbedaan signifikan kadar MDK dan AFP antar stadium BCLC. Terdapat korelasi positif sedang sampai kuat antara MDK dan AFP antar stadium BCLC ($p > 0.05$). Sensitivitas dan spesifisitas MDK yaitu 85% dan 90% untuk membedakan BCLC A dan BCLC B dengan nilai *cutoff* < 1.65 ng/mL adalah BCLC A.

Kesimpulan dari hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan MDK dan AFP yang bermakna antar stadium BCLC pada KHS, serta memiliki korelasi dengan kekuatan sedang sampai kuat. Nilai *cutoff* MDK 1.65 ng/mL memiliki sensitivitas dan spesifisitas 85% dan 90% dalam membedakan KHS dengan BCLC A dan B.



ici: karsinoma hepatoseluler, midkine, Alpha-Fetoprotein, MDK, AFP

ABSTRACT

Dahvia Nursriyanti, The Levels of Serum Midkine and Alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma (supervised by Uleng Bahrhun and Mutmainnah)

Hepatocellular carcinoma (HCC) 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 Midkine (MDK) has an advantage over Alpha-Fetoprotein (AFP) in diagnosing KHS at an early stage of cancer development.

This cross sectional design study performed in 85 samples of KHS patients who had been divided based on the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stages consisting of stages A, B, C and D. The MDK and AFP levels were examined using device with the ELISA method and all data obtained were processed using appropriate statistical methods.

The results of the study obtained an average age of 58 years old and most were men. BCLC stages A to D were 18, 32, 13 and 22 samples respectively. The mean levels of MDK and AFP were found to be significantly in KHS. There were significantly differences in MDK and AFP levels between BCLC stages. There was a moderate to strong positive correlation between MDK and AFP between BCLC stages ($p>0.05$). The sensitivity and specificity of MDK are 85% and 90% to differentiate BCLC A and B with a cutoff value 1.65 ng/mL.

The conclusion is that there are significant differences in MDK and AFP between BCLC stages and have a correlation with moderate to strong strength. Then the cutoff value of MDK is < 1.65 ng/mL with sensitivity and specificity; 85%, 90% in differentiating KHS from BCLC A to B.

Keywords: hepatocellular carcinoma, midkine, alpha-fetoprotein, MDK, AFP



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN	i
PRAKATA	iii
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	12
1.2. Rumusan Masalah	14
1.3. Tujuan Penelitian	15
1.4. Hipotesa Penelitian	16
1.5. Manfaat Penelitian	17
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Anatomi, Fisiologi dan Histologi hati	18
2.1.1. Anatomi Hati	18
2.1.2. Fisiologi Hati	19
Histologi Hati	20
arsinoma Hepatoseluler	21
Definisi	21



2.2.2. Epidemiologi	21
2.2.3. Etiologi dan Faktor Resiko	22
2.2.4. Patogenesis	26
2.2.5. Diagnosis	31
2.2.6. Stadium Karsinoma Hepatoseluler	37
2.2.7. Komplikasi	39
2.3. Alpha Feto Protein	39
2.4. Midkine	42
2.5. Kerangka Teori	47
2.6. Kerangka Konsep	48
III. METODE PENELITIAN	
3.1. Desain Penelitian	48
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	48
3.3. Populasi Penelitian	49
3.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	49
3.5. Perkiraan Besar Sampel	50
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	51
3.7. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik	51
3.8. Cara Kerja	52
3.9. Prosedur Pemeriksaan Kadar Midkine	54
 Batas Linearitas	55
Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	56
Metode Analisis	57

3.12. Skema Alur Penelitian	58
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil Penelitian	59
4.2. Pembahasan	66
4.3 Ringkasan	70
V. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Kesimpulan	71
5.2. Saran	71
DAFTAR PUSTAKA	72
LAMPIRAN	73



DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Biomarker Karsinoma Hepatoseluler (KHS)	35
2.	Klasifikasi Stadium KHS berdasarkan BCLC	38
3.	Skor Child-Pugh	39
4.	Karakteristik Subyek Penelitian	59
5.	Gambaran Kadar Midkine dan Alpha-Fetoprotein pada KHS	60
6.	Perbedaan Kadar Midkine pada KHS antar stadium BCLC	61
7.	Perbedaan Kadar Alpha-Fetoprotein pada KHS antar Stadium BCLC	62
8.	Korelasi Kadar Midkine dan Alpha-Fetoprotein pada KHS	63
9.	Nilai Koordinat Kurva ROC untuk <i>Cut Off</i> , Sensitivitas, dan Spesifisitas berdasarkan Stadium BCLC	65



DAFTAR SINGKATAN

AASLD	American Association for Study Liver Disease
AFB1	Aflatoksin B1
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanin Amino Transferase
AST	Aspartate Amino Transferase
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
GLOBOCAN	Global Burden of Cancer
	Golgi Protein 73



HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HCV	Hepatitis C Virus
H-DN	High-grade Dysplastic Nodules
HGF	Hepatocyte Growth Factor
IGFs	Insuline-like Growth Factors
INR	Index Normalized Ratio
JAK/STAT	Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription
KHS	Karsinoma Hepatoseluler
kDa	Kilo Dalton
L-DN	Low-grade Dysplastic Nodules
LDLR	Low Density lipoprotein Reseptor
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase
MDK	Midkine
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non Alcoholic Steatohepatitis
	Osteopontin
	Protein 53
	Phophoinositide 3 Kinases
	Phosphor Retinoblastoma



PT	Prothrombin Time
RNA	Ribonucleic Acid
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
USG	Ultrasonography
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
Wnt	Wingless / Integrated



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Karsinoma Hepatoseluler (KHS) merupakan bentuk kanker hati yang paling umum dan menyumbang 90% kasus.(Llovet, J.M. *et al.* 2021) 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 didiagnosis dan merupakan penyebab kematian ketiga akibat kanker dengan tingkat kematian 2 sampai 3 kali lebih tinggi pada laki-laki, dibandingkan wanita.(Sung *et al.*, 2021) Diantara berbagai jenis kanker hati, KSH merupakan jenis kanker primer yang paling sering dijumpai (75%).(Bachtiar RR, *et al.*, 2022) 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 KHS di Indonesia terjadi pada kelompok usia 50-60 tahun dengan perbandingan kasus yang terjadi antara laki-laki dan perempuan berkisar antara 2-6 : 1. Berdasarkan hasil Riskesdas 2018 di Sulawesi Selatan tercatat prevalensi kanker sebesar 1,7%.



Pangribowo, 2019). Di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar da 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)

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) Karsinoma Hepatoseluler 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 (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. Hal ini menjadi permasalahan pada negara-negara berkembang dengan sumber daya yang terbatas dalam mendiagnosis KHS. Berdasarkan *European Association for the Study of the Liver* (EASL), penegakan diagnosa KHS didasarkan pada pemeriksaan laboratorium dan radiologi. Meskipun pedoman 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 Alpha-Fetoprotein (AFP) meningkat lebih dari 400 ng/ml dan memiliki faktor risiko dapat didiagnosis KHS tanpa konfirmasi histologi.(Elnakeeb *et al.*, 2020)



stem stadium KHS yang saat ini direkomendasikan adalah
a *Clinic Liver Cancer* (BCLC). Sistem stadium ini menggunakan

klasifikasi *Child Turcotte Pugh* untuk menilai fungsi hepar serta kriteria ukuran tumor berdasarkan penilaian adanya invasi vaskular. Sistem ini teruji validitasnya serta mampu menghubungkan stadium kanker hati dengan prediksi prognosis berdasarkan respon setiap pengobatan. Sistem ini juga diterapkan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk mengelola pasien KHS. Sistem stadium menurut BCLC dibagi menjadi empat yaitu stadium BCLC A (awal), BCLC B (menengah), BCLC C (lanjut) serta stadium BCLC D (terminal). (Zhang, J. *et al.*, 2020)

Alpha-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. Meskipun AFP merupakan salah satu penanda serologi yang banyak digunakan untuk diagnosis KHS, namun peningkatan AFP serum hanya terjadi pada sekitar 60-70% pasien KHS. Kadar AFP dapat meningkat pada beberapa kondisi seperti kehamilan, penyakit hati akut, tumor embrionik dan tumor gastrointestinal tertentu oleh karena itu perlunya pengembangan biomarker atau penanda tumor untuk deteksi atau perkembangan KHS yang lebih sensitif dan spesifik. (Jono H., 2020)

Kegagalan dalam mengenali keberadaan KHS mempengaruhi mortalitas penyakit ini, oleh sebab itu dibutuhkan modalitas penanda tumor lebih sensitive dan spesifik untuk mendeteksi keberadaan penyakit ini.



ni, klinisi menggunakan AFP sebagai biomarker diagnostik padahal is dari biomarker ini tergolong rendah apalagi pada tahap awal KHS.

Hal ini memicu peneliti untuk mencari biomarker lain dalam mendeteksi keberadaan KHS. Midkine (MDK) dikode oleh gen MDK pada kromosom 11p11.2 adalah faktor pertumbuhan pengikat heparin yang mensekresi protein dan sangat diekspresikan dalam proliferasi sel tumor. Midkine berperan dalam karsinogenesis, proliferasi sel-sel tumor, anti-apoptosis, mitogenesis, angiogenesis dan diekspresikan secara berlebihan pada banyak jenis keganasan dengan tumor padat, termasuk KHS. Midkine diekspresikan secara berlebihan pada berbagai tumor manusia, hal ini membuat MDK menjadi menarik untuk dipertimbangkan dalam deteksi tumor. (Ya-qin Cai, *et al.* 2020) Sebuah studi melaporkan bahwa MDK memiliki sensitifitas 85% dan spesifisitas 83% dalam mendiagnosis KHS. (Zhang, J. *et al.* 2020) Beberapa penelitian yang sudah terpublikasi menunjukkan MDK dapat dijadikan sebagai penanda tumor yang menjanjikan dan meningkat secara signifikan jika dikombinasikan dengan AFP. (Haque, S. *et al.* 2020)

Penelitian penanda tumor MDK dan AFP pada pasien KHS di Indonesia khususnya di Makassar sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ini pada pasien KHS.

1.2. RUMUSAN MASALAH

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

Bagaimana kadar Midkine dan Alpha-Fetoprotein sebagai marker/ penanda da Karsinoma Hepatoseluler?



1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui kadar Midkine dan Alpha-Fetoprotein pada pasien Karsinoma Hepatoseluler.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar Midkine dan Alpha-Fetoprotein pada pasien Karsinoma Hepatoseluler.
- b. Mengetahui perbedaan kadar Midkine dan Alpha-Fetoprotein pada pasien Karsinoma Hepatoseluler berdasarkan stadium BCLC.
- c. Mengetahui hubungan kadar Midkine dan Alpha-Fetoprotein pada pasien Karsinoma Hepatoseluler berdasarkan stadium BCLC.
- d. Menentukan *cut off* Midkine setiap stadium menurut BCLC pada pasien Karsinoma Hepatoseluler.



1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

- 1.4.1. Terdapat perbedaan kadar Midkine dan Alpha-Fetoprotein pada Karsinoma Hepatoseluler antar stadium BCLC.
- 1.4.2. Terdapat hubungan antara kadar Midkine dengan Alpha-fetoprotein, semakin tinggi kadar Midkine semakin tinggi juga kadar Alpha-Fetoprotein.

1.5. MANFAAT PENELITIAN

- 1.5.1 Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai Midkine dan Alpha-Fetoprotein pada pasien Karsinoma Hepatoseluler.
- 1.5.2 Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang hubungan Midkine dan Alpha-Fetoprotein dalam aspek patogenesis pasien Karsinoma Hepatoseluler.
- 1.5.3 Hasil penelitian diharapkan dapat memberi informasi bagi klinisi tentang peranan Midkine dan Alpha-Fetoprotein sebagai penanda tumor pasien Karsinoma Hepatoseluler.
- 1.5.4 Menjadi bahan acuan dan pembanding bagi penelitian selanjutnya dengan menggunakan biomarker Karsinoma Hepatoseluler lainnya.
- 1.5.5 Menjadi bahan acuan bagi klinisi tentang manfaat Midkine sebagai penanda tumor yang dapat digunakan dalam manajemen pasien Karsinoma Hepatoseluler.



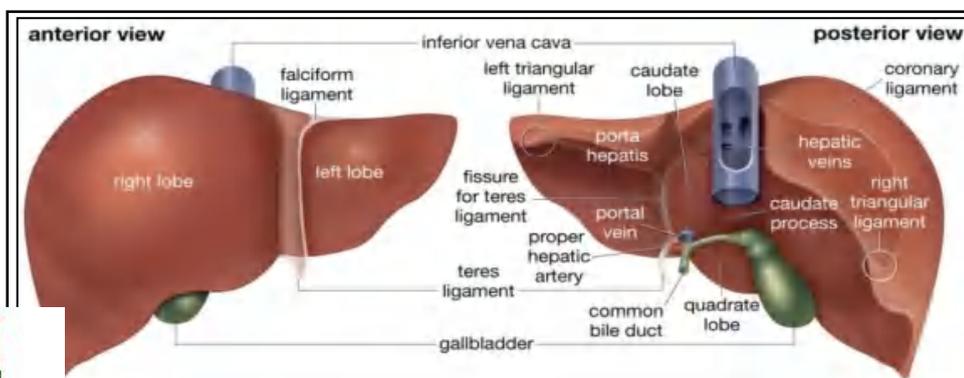
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. ANATOMI, FISILOGI 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 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 fisurra untuk *ligamentum venosum* (Gambar 1).(Arias *et al*, 2020)



Gambar 1. Anatomi Hepar (Arias *et al*, 2020)



2.1.2. Fisiologi Hati

Hati memiliki fungsi detoksifikasi, penyimpanan vitamin dan zat besi. selain itu hati juga berperan untuk fungsi metabolisme yaitu: (Arias *et al*, 2020)

a. Metabolisme Karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, gluconeogenesis maupun gluconeogenesis dan membentuk banyak senyawa kimia yang 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.



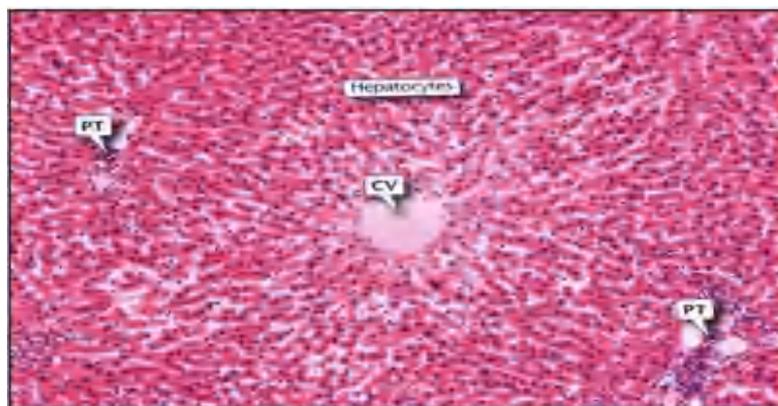
2.1.3. Histologi Hati

Sel-sel yang terdapat di hepar yaitu sel hati (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 hepatic yang berfungsi menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di hati dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatic.(Vernon H, et al. 2022)

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 *Kieman* atau saluran portal sebagai pusat.
- c. Asinus hepar yang merupakan unit terkecil hepar.





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

2.2. KARSINOMA HEPATOSELULER

2.2.1. Definisi

Karsinoma Hepatoseluler (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, 2020) 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 leiomyosarkoma. (Budihusodo, 2014) Pasien dengan KHS menunjukkan prognosis buruk dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 18%. (Borgia, 2021)

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% dari semua kanker), dengan prevalensi 53/100.000 pada pria dan 22/100.000 pada wanita (rasio pria : wanita = 2:1). Pola kejadian KHS memiliki distribusi

geografis yang jelas, dengan angka kejadian 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 meningkat menjadi 21.392 kasus di tahun 2022. 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 setelah kanker paru-paru 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

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



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 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 (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



alkohol dalam jumlah banyak).(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.(Ghourri, 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)

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 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



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 sirosis 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, 2018)

2.2.4. Patogenesis

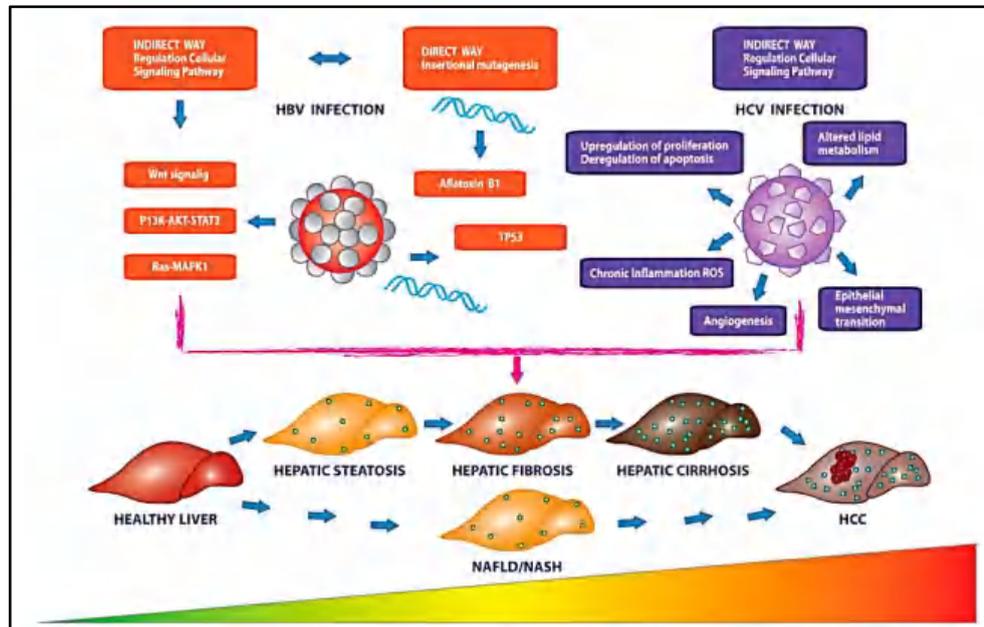
Patogenesis penyakit KHS dimulai dengan disfungsi hepatosit disebabkan oleh mutasi yang diinduksi oleh HBV serta dapat digabungkan dengan faktor risiko lain seperti aflatoksin B1 dan melibatkan beberapa variasi genetik termasuk inaktivasi gen supresor tumor seperti TP53 dan aktivasi jalur proliferasi seperti Wnt / FZD / β - catenin dan PI3K / Akt / mTOR yang merupakan berkas genetik pada kromosom 1p36.2

n ekspresi berupa enzim jenis kinase berperan pada proliferasi sel. npanan lipid hati yang berlebihan atau *nonalcoholic fatty liver*

se (NAFLD) dalam beberapa kasus menyebabkan peradangan hati dan merusak hati dan berkembang menjadi *nonalcoholic steatohepatitis*



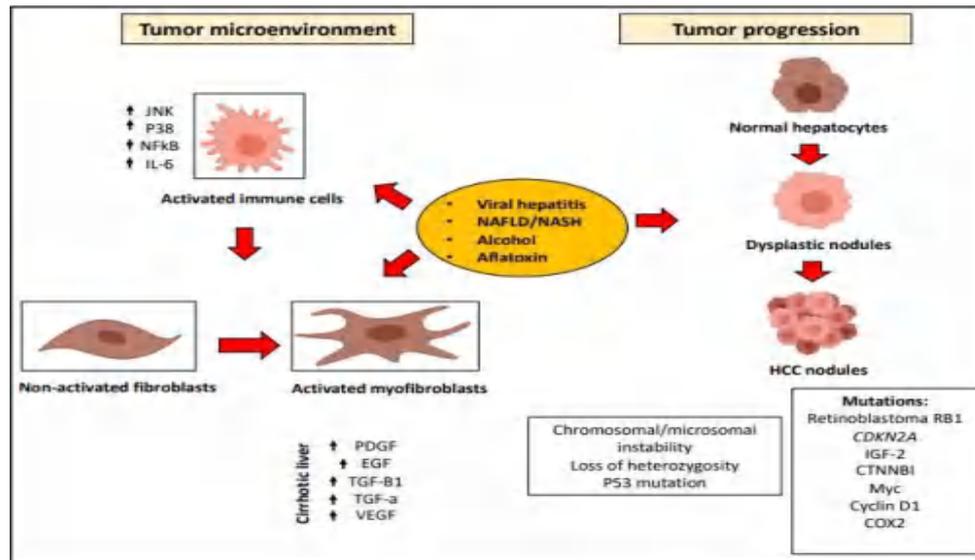
(NASH) yang dapat menyebabkan KHS dengan ada atau tidak adanya fibrosis dan sirosis (Gambar 3).(Borgia *et al.*, 2021)



Gambar 3. Patogenesis Karsinoma Hepatoseluler dengan etiologi Virus Hepatitis B, virus hepatitis C dan Aflatoksin.(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 yang mengarah ke *upregulasi* gen dan jalur pro- karsinogenik (Gambar 4).(Li *et al.*, 2020)



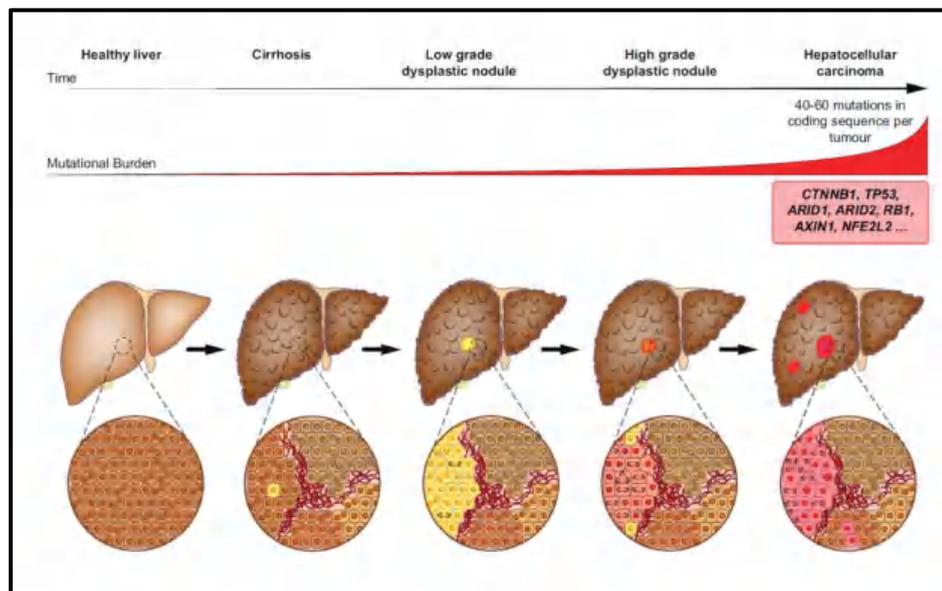


Gambar 4. Patogenesis Perkembangan Sel Kanker pada Karsinoma Hepatoseluler. (Li *et al.*, 2020)

Patogenesis KHS disebabkan terjadinya ketidakstabilan kromosom, hilangnya heterozigositas dan susunan *single-nucleotide polymorphism* (SNP) telah menunjukkan hilangnya atau mutase pada gen supresor tumor seperti P53, *retinoblastoma* (RB1), CDKN2A dan *insulin growth factor-2* (IGF-2). Adanya mutasi pada fungsi CTNNB1 (γ -catenin) yang berperan pada proliferasi sel dapat meningkatkan transkripsi MYC yaitu *proto-oncogene* yang disandi oleh gen c-myc, berfungsi sebagai protein inti sel untuk transkripsi dan replikasi sel dalam siklus sel. Selain itu juga aktivasi cyclin D1 dan COX2 yaitu protein yang paling berhubungan dengan gen dan terlibat dalam siklus proliferasi sel. (Li *et al.*, 2020) Karsinoma Hepatoseluler adalah proses tahapan yang kompleks dimana sel-sel hati berulang kali mengakumulasi kerusakan epigenetik dan genetik yang

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 5). (Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)





Gambar 5. Skema Perkembangan Karsinoma Hepatoseluler. (Li *et al.*, 2020)

Karsinoma Hepatoseluler (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 menyebabkan penataan ulang kromosom sekunder dan meningkatkan ketidakstabilan genom. Adanya aktivasi gen oleh protein pengatur menyebabkan peningkatan proliferasi sel, deregulasi control siklus sel dan mengganggu perbaikan DNA dan apoptosis. (Desai *et al.*, 2019)

Perkembangan berbagai jenis nodul hepatoseluler mulai dari lesi prakanker 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 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.
- d) *Progressed KHS* yaitu lesi ganas yang menunjukkan invasi vaskuler dan dapat bermetastasis. Jika *early KHS* merupakan 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.

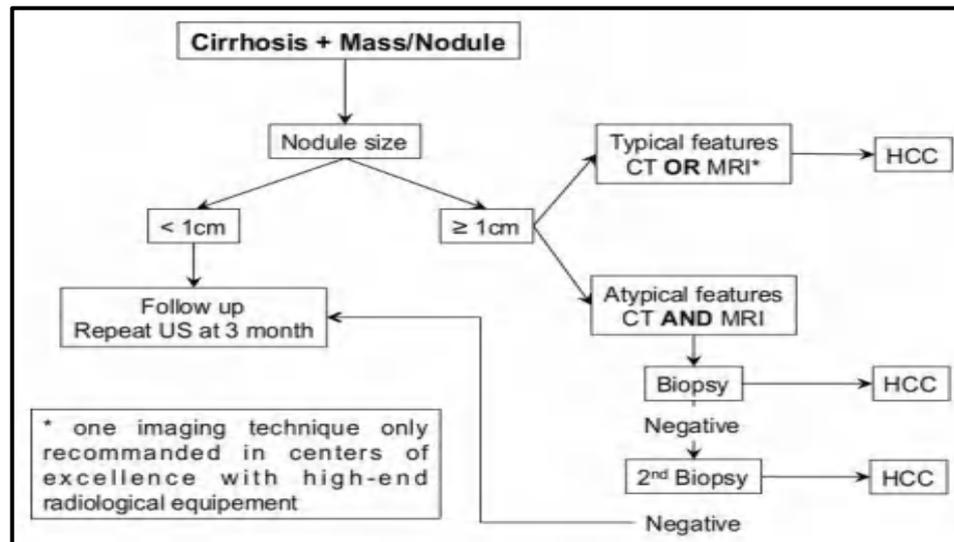


- e) *Multifocal KHS* yaitu terjadi beberapa KHS secara simultan dan dapat mencerminkan perkembangan KHS secara bebas (hepatokarsinogenesis multisentrik) atau metastasis intrahepatik melalui penyebaran dari tumor primer.

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 6).(Galle *et al.*, 2018)





Gambar 6. 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 Karsinoma Hepatoseluler merekomendasikan kriteria diagnosis KHS 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)**
 - a. AFP \geq 200 ng/mL dan cenderung meningkat
 - b. 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 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 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 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 hepatomegali dengan atau tanpa 'bruit' hepatis, megali, asites, ikterus, demam dan atrofi otot.(Budihusodo, 2014)



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 AFP 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. 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).



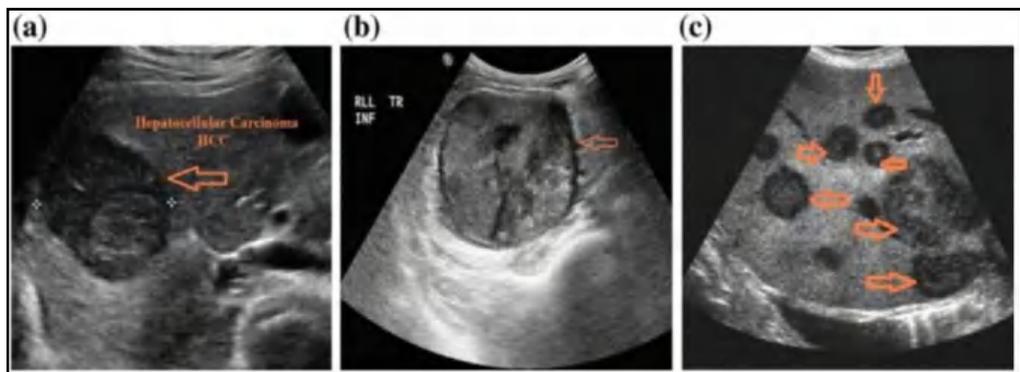
Tabel 1. Biomarker Karsinoma Hepatoseluler (KHS).(Neehar D. Parikh et al., 2020)

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 sensitif dari AFP, memprediksi perkembangan 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	Diagnosis	Kinerja yang sebanding dengan AFP untuk diagnosis KHS
Osteopontin	Plasma	Deteksi dini	Sedikit lebih baik daripada AFP di awal KHS
GP73	Serum	Deteksi dini	Kinerja diagnostik tergantung pada metode pengukuran
MDK	Serum	Deteksi dini	Sedikit lebih baik daripada AFP di tahap sangat awal KHS
DKK1	Serum	Deteksi dini	Sedikit lebih baik daripada AFP di tahap sangat awal KHS



2.2.8. Pemeriksaan Radiologi

Selama 15 tahun terakhir, radiologi telah memainkan peran yang terus berkembang dalam diagnosis dan stadium KHS, termasuk penilaian tingkat keparahan penyakit hati kronis menggunakan teknik non-invasif. Ultrasonografi (USG) hati adalah modalitas kunci untuk 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 7).(Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)



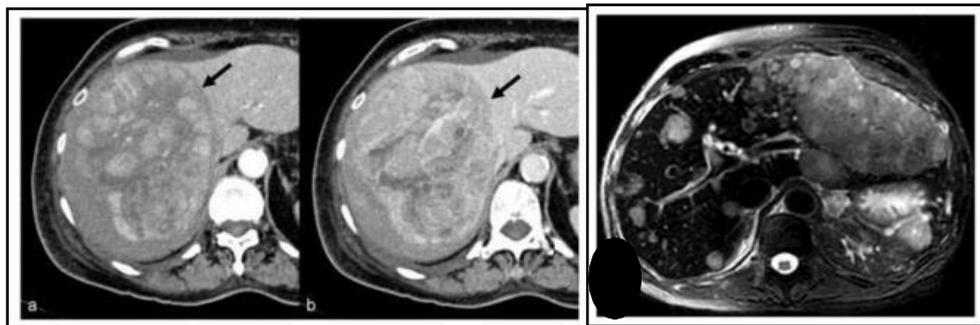
Gambar 7. Gambaran USG hati dengan gambaran KHS. a). KHS ukuran kecil, b). KHS besar, dan c). banyak massa.(Ibraheem and Elmogy, 2016)



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Modalitas imaging lain seperti CT-scan triphasic, MRI dan giografi kadang diperlukan untuk mendeteksi KHS. CT-scan dan RI 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 KHS. Selain itu, CTA *Triphasic* juga dapat mengidentifikasi nodul lebih banyak, tetapi pada pasien dengan sirosis nodular, kontras yang ditingkatkan pada MRI lebih dianjurkan (Gambar 8).(Hennedige and Venkatesh, 2018)



Gambar 8. 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, 2018)

2.2.9. 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, 2017)

2.2.10. Stadium Karsinoma Hepatoseluler



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*

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, 2018)

Tabel 2. Klasifikasi stadium KHS berdasarkan BCLC. (Subramaniam, Kelley and Venook, 2018)

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.

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



encefalopati, asites, status gizi dan pengukuran laboratorium serum dan albumin (Tabel 3). (Subramaniam, Kelley and Venook,

Tabel 3. Skor *Child-Pugh*.(Subramaniam, Kelley and Venook, 2018)

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.			

2.2.11. Komplikasi

Komplikasi yang sering terjadi pada KHS 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%.(Kwabena, *et al.* 2023)

2.3. ALPHA-FETOPROTEIN

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 KHS. 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. (Muhammad H, *et al.*, 2020)

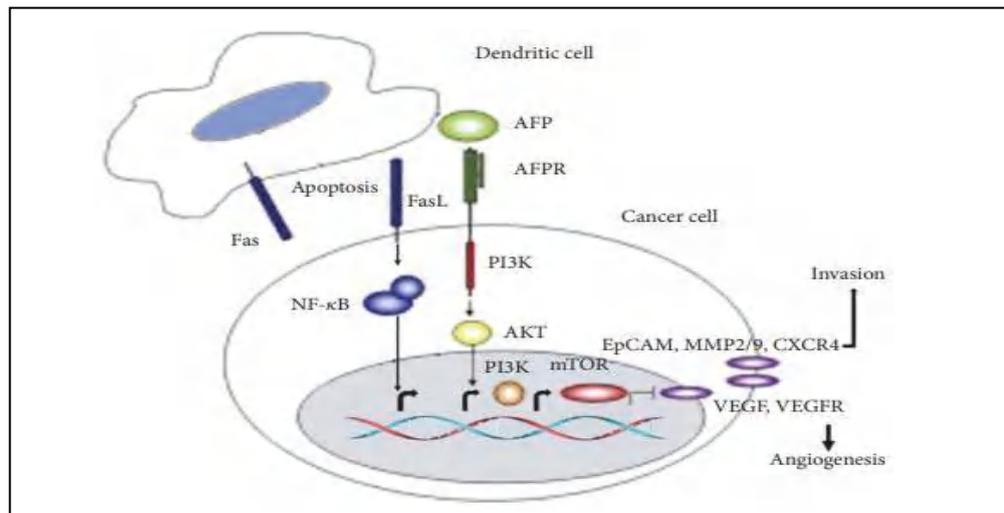
Alpha-Fetoprotein (AFP) adalah protein plasma yang didapatkan pada hati, saccus vitellinus dan traktus gastrointestinal fetus. Kadarnya serum menurun pada umur satu tahun, tetapi meningkat pada pasien hepatokarsinoma serta karsinoma sel embrional. Selain itu, kadar AFP meningkat juga dapat ditemukan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

Alpha-Fetoprotein memainkan peran penting dalam regulasi proliferasi sel, yang dimediasi oleh reseptor, transpor sinyal dan ekspresi gen. AFP terdapat pada permukaan sel atau dalam 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), *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 9). (Wang, 2018)





Gambar 9. Mekanisme AFP pada Pertumbuhan Sel Kanker.(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 pada beberapa pasien KHS. Serum AFP tidak hanya memiliki nilai diagnostik tetapi juga memiliki nilai prediktif untuk prognosis KHS. 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 demikian tidak ada korelasi yang konsisten yang telah ditetapkan antara tingkat AFP serum dan stadium tumor, derajat diferensiasi tumor atau metastasis

hepatik.(Silalahi, 2018)



2.4. MIDKINE

Midkine (MDK) atau dikenal dengan *Neurit growth-promoting factor 2* (NEGF2) merupakan faktor pertumbuhan atau protein pengikat heparin (*heparin-binding growth factor*) dengan berat molekul 13 kDa serta kaya akan asam amino basa dan sistein. Midkine termasuk ke dalam keluarga faktor pertumbuhan pengikat heparin bersama dengan Pleiotropin (PTN) yang berbeda secara struktural.(Muramatsu et al, 2020) Penelitian sebelumnya menunjukkan MDK diekspresikan kuat pada tahap awal diferensiasi selama *embryogenesis* terutama pada midgestasi melalui interaksi dengan banyak reseptor permukaan sel oleh karena itu dinamakan Midkine.(Purnak, et al., 2020) Selama periode midgestasi selama *embryogenesis*, MDK memainkan peran penting dalam perkembangan gastrointestinal, paru-paru, ovarium, ginjal, otak dan saraf.(Jono H, et al., 2020) Menariknya, meski tinggi ekspresi selama *embryogenesis*, MDK hanya ditemukan kurang dari 0,5-0,6 ng/mL atau tidak terdeteksi pada dewasa sehat dan dapat meningkat pesat dalam tubuh sebagai bagian dari patogenesis penyakit.(Kodamatsu et al, 2019) Sepanjang berkembangnya zaman, MDK telah diakui sebagai promotor perkembangan, migrasi dari beragam sel dan disregulasi persinyalan dalam berbagai penyakit inflamasi serta kanker. Midkine terlibat dalam beberapa proses patofisiologis seperti kanker, peradangan, perbaikan jaringan yang rusak dan sistem saraf serta sel lainnya.(Sato W, et al., 2018) Dalam respon inflamasi, MDK mengontrol migrasi sel-sel inflamasi khususnya makrofag dan neutrofil. Salah satu hal yang penting di antara keterlibatan MDK adalah secara signifikan terlibat dalam berbagai tumor ganas dan memainkan peran penting



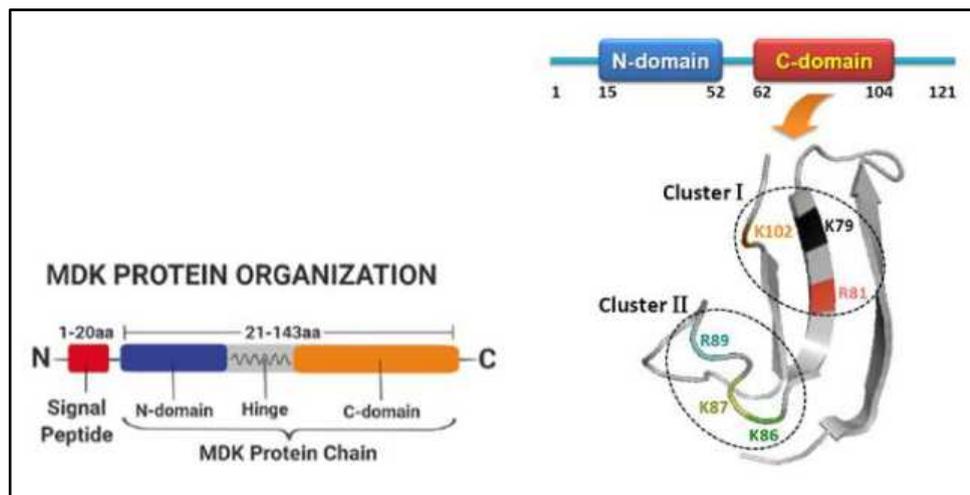
dalam karsinogenesis.(Jono H, et al., 2020)

Midkine merupakan protein yang ditemukan dalam jumlah besar pada berbagai penyakit sehingga dapat digunakan sebagai biomarker penyakit.(Filippou, et al., 2020) Selain itu, ekspresinya massif ditemukan pada tumor dengan stadium lanjut.(Jono H et al, 2020) Sebagai contoh, MDK berperan dalam proses migrasi, pertumbuhan dan adesi dari sistem saraf. Lebih dari itu, peningkatan ekspresi MDK yang tinggi sering diamati pada berbagai jenis sel-sel kanker termasuk KHS. Studi sebelumnya menyebutkan pada orang dewasa, MDK diekspresikan pada jaringan yang rusak dan terlibat dalam proses reparatif. Namun demikian, banyak penelitian selama tiga dekade terakhir dengan jelas menunjukkan dampak fungsional MDK pada organ dewasa.(Filippou S, et al., 2019)

Midkine ialah protein nonglikosilasi yang terdiri dari dua domain disatukan oleh jembatan disulfida (Gambar 10). Midkine dikode oleh gen MDK pada kromosom 11p11.2 terdiri dari 121 asam amino. Midkine memiliki lebih banyak N-domain yang berlokasi di NN-terminal dan C-domain yang berlokasi di C-terminal. Kedua domain ini terdiri dari tiga lembar β antiparalel dan sisi terminal-N dan terminal-C memiliki ekor pendek dengan jembatan yang menghubungkan kedua domain. Midkine berisi dua *cluster* pengikat heparin. Satu situs pengikatan heparin terletak pada β -sheets disebut *cluster 1* (K79, R81, K102) dan situs lainnya disebut *cluster 2* (K86, K87, R89). Wilayah C-domain memainkan peran penting dalam



memastikan kelangsungan hidup neuron embrionik, aktivitas kognitif, dan proliferasi neuron. Wilayah C-domain sangat penting untuk stabilitas dan terlibat pada dimerisasi yang dibantu oleh aksi proteolitik. Wilayah N-domain sangat penting untuk stabilitas dan terlibat pada dimerisasi yang dibantu oleh aksi proteolitik. (Ya-qin, et al. 2020)



Gambar 10. Struktur Midkine (Ya-qin Cai, et al. 2020)

Midkine adalah protein pengikat heparin yang kerjanya dapat saling mempengaruhi satu sama lain. Heparin pertama kali ditemukan oleh *Jay Mclen* (1916) yang lebih dikenal sebagai antikoagulan. Heparin bergabung dengan antithrombin III (kofaktor heparin) yang disintesis oleh hepar kemudian gabungan tersebut menghasilkan efek antikoagulan, mencegah thrombosis dengan inaktivasi faktor X sehingga mencegah perubahan prothrombin menjadi thrombin kemudian tidak terbentuk fibrinogen menjadi fibrin. Ternyata selain sebagai antikoagulan, heparin dalam dosis yang lebih besar dapat dipakai sebagai anti inflamasi, mempercepat angiogenesis, pertumbuhan dan perkembangan sel. (Riana R, 2018).

Urutan gen MDK memiliki empat ekson pengkode dan menghasilkan tujuh isoform mRNA. Daerah promotor gen MDK memiliki beberapa situs pengikatan fungsional yang terkait dengan ekspresi MDK dalam



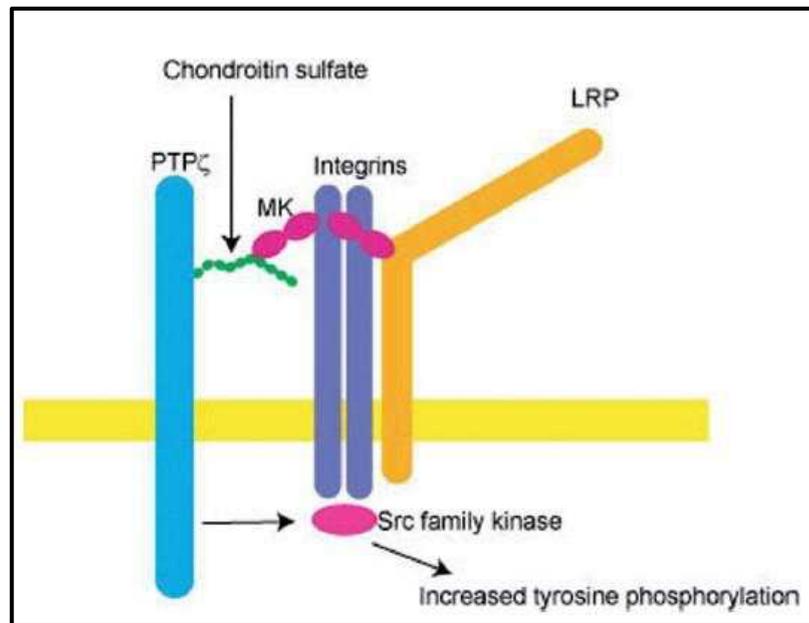
organ dan tumorigenesis seperti *Retinoic acid response elements/* asam retinoat (RARE), *Hypoxia response elements/* elemen-elemen hipoksia (HRE) dan mengikat situs untuk *Nuclear factor kB* (NF-kB)

peran dalam apoptosis dan produk dari Wilms gen penekan tumor

(WT-1). Pada kenyataannya, MDK merupakan ligan untuk beberapa protein tipe reseptor yang terlibat dalam berbagai peran fisiologis seperti yang dijelaskan di atas. Pada sebuah studi disebutkan MDK diidentifikasi sebagai 1 dari 5 biomarker baru yang berpotensi dalam deteksi dini KHS.(Ya-qin, et al. 2020)

Peran MDK terlibat dalam proses karsinogenesis atau perkembangan sel-sel tumor berupa proliferasi sel, anti-apoptosis, mitogenesis, dan angiogenesis selama transformasi ganas. Selain itu, studi terbaru menunjukkan bahwa MDK berperan dalam pengaturan angiogenesis, arteriogenesis selama kondisi patologis di sirkulasi pembuluh darah.(Sumi Y et al, 2020) Midkine mengatur aktivitas seluler dengan mengikat berbagai reseptor multiprotein yaitu *Low-density lipoprotein receptor-related protein/protein* terkait reseptor lipoprotein densitas rendah (LRP), integrin, *Anaplastic Lymphoma Kinase/* limfoma kinase anaplastik (ALK) yang merupakan reseptor tirosin kinase, *Protein tyrosine phosphatase* (PTP), Integrins, Notch, dan *Glycosaminoglycans* sehingga mendorong pembentukan reseptor kompleks. Ketika dimer MDK berikatan dengan integrin, PTP, dan kondroitin, sitoplasma domain fosfatase PTP menjadi lebih dekat dengan sitoplasma domain integrin sehingga dapat menghasilkan peningkatan fosforilasi tirosin. Hal ini dapat menstimulasi persinyalan reseptor tirosin kinase untuk mengaktifkan faktor-faktor pertumbuhan yang akan berefek pada pembelahan, pertumbuhan dan proliferasi sel dapat dilihat pada (Gambar 11).(Muramatsu, et al. 2020)

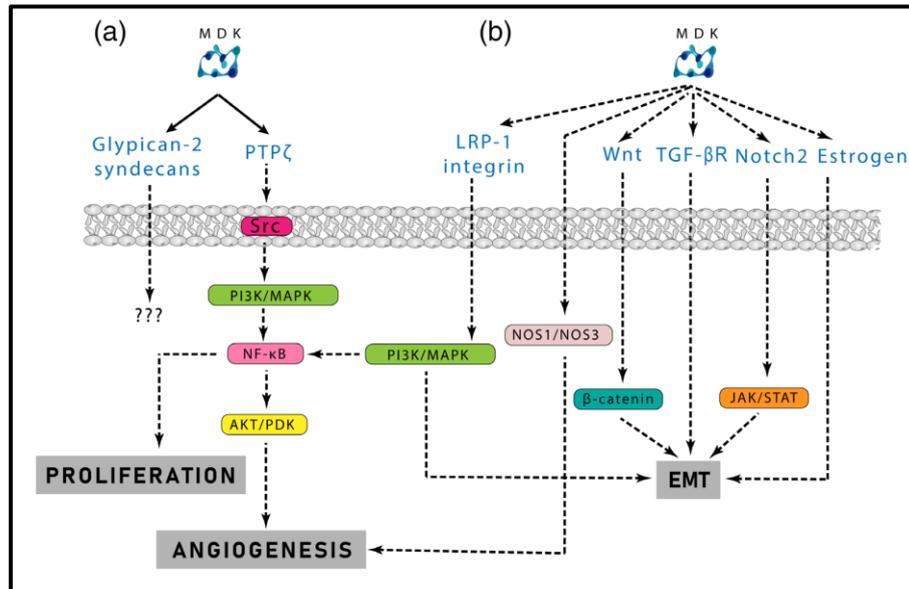




Gambar 11. Aksi Midkine Pada Dimerisasi. (Muramatsu, et al, 2020)

Keterangan pada Gambar 12 di bawah ini menunjukkan a). interaksi MDK dengan reseptor berafinitas tinggi seperti PTP mengarah pada aktivasi Src kinase dan jalur persinyalan P13K/ MAPK/ NF- κ B dalam sel tumor dan sel endotel sehingga menyebabkan proliferasi sel-sel tumor dan angiogenesis. Proses yang ditunjukkan pada gambar b). yaitu terjadi pengikatan MDK ke reseptor Notch 2, LRP / integrin dan reseptor TGF- β dapat mengaktifkan JAK/STAT yang merupakan pengontrol sintesis dan pelepasan berbagai mediator inflamasi menimbulkan efek *Epithelial-mesenchymal-transition* (EMT) dan metastasis. Sebagai kesimpulan MDK bergabung dengan reseptor berbeda untuk mengaktifasi beberapa jalur persinyalan intraseluler yang berhubungan dengan modulasi transkripsi gen hingga fungsi biologis, namun mekanisme jalur signal transduksi MDK yang asi tersebut belum dapat sepenuhnya dijelaskan. Mekanisme yang ari MDK dalam perkembangan KHS (Gambar 12). (Arezoo GS, et al.





Gambar 12. Mekanisme Peran Midkine dalam Perkembangan Sel Kanker.(Arezo GS, et al. 2021)

Eksresi MDK meningkat atau baru terinduksi ketika jaringan mengalami kerusakan. Midkine yang diekspresi oleh sel-sel ganas akan mengaktifkan persinyalan intraseluler lalu hasil akhirnya adalah terbentuk akumulasi sel-sel ganas dengan fungsi abnormal. Jaringan epitel yang terlibat dalam interaksi mesenkim epitel, jaringan saraf selama diferensiasi dan jaringan mesenkim yang mengalami remodeling merupakan tempat ekspresi utama untuk MDK. Sel endotel pembuluh darah dan epitel mukus organ tertentu merupakan tempat ekspresi penting bagi MDK.(El-Shayeb, et al. 2021)

Eksresi berlebih MDK pada beberapa jenis kanker yang berbeda telah dilaporkan.(Karadenis, et al., 2020) Penyakit KHS tergolong kanker hati primer dan menjadi salah satu kanker agresif di dunia. Studinya melaporkan tingkat MDK lebih tinggi ditemukan pada pasien KHS daripada non-KHS. Penelitian yang dilakukan oleh Ya-qin, et

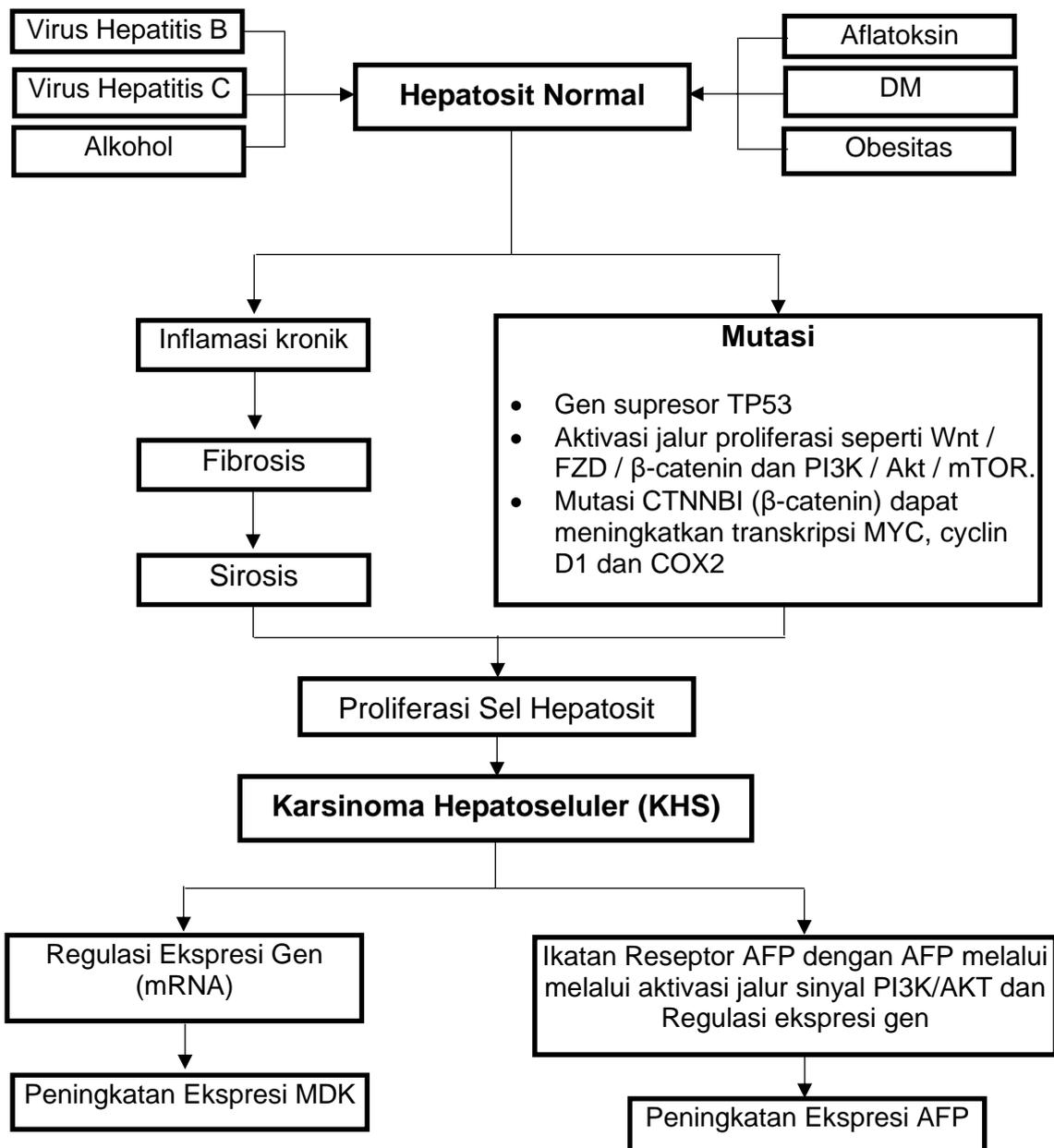


2020, mekanisme MDK menginduksi karsinogenesis dikaitkan dengan proliferasi sel kanker, anti-apoptosis, angiogenesis dan regulasi

EMT. Fungsi MDK yang termediasi melalui pengikatan reseptor spesifik memicu jalur persinyalan pertumbuhan dan metastasis tumor seperti protein kinase teraktivasi-mitogen (MAPK), P13K / Akt dan kinase yang diatur sinyal ekstraseluler $\frac{1}{2}$ (ERK $\frac{1}{2}$). (Ya-qin, et al. 2020) Penelitian yang dilakukan oleh Darmadi tahun 2022 menyatakan kesimpulan yaitu MDK serum dapat berfungsi sebagai penanda tumor baru untuk mendeteksi KHS terutama pada pasien dengan stadium tahap awal. (Darmadi, 2022) Midkine menarik banyak perhatian dalam kaitannya dengan terapi kanker. Oleh karena mekanisme MDK yang mempengaruhi berbagai aktifitas biologis dan persinyalan intraseluler, inhibitor MDK diharapkan bermanfaat dalam pengobatan kanker. (Muramatsu T, 2020)



2.5. Kerangka Teori

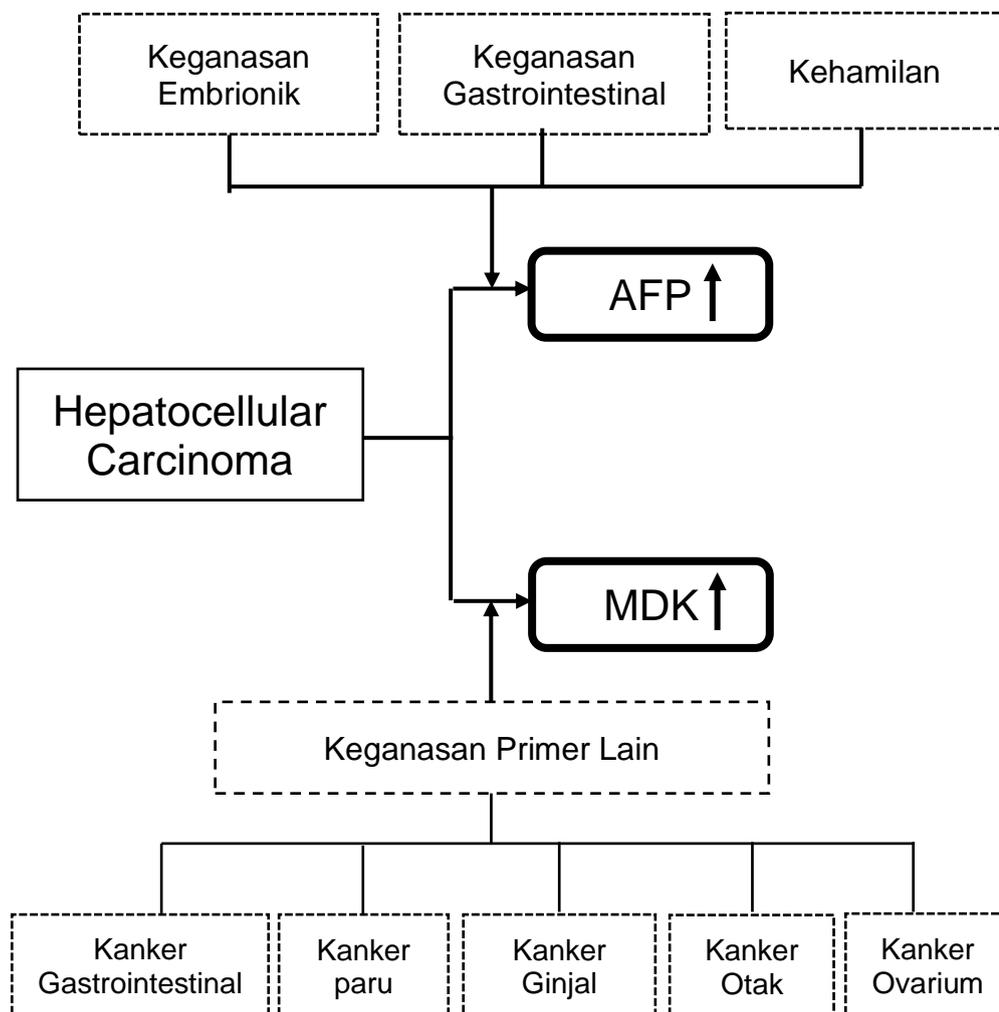


Keterangan :

TP53; Tumor Protein 53 (peran apoptosis sel), P13K; Phosphoinositide 13 Kinases; MTOR; terkait dengan ekspresi berupa enzim jenis kinase, CTNNB1; Onkogen pengkode protein c-myc (proto-oncogene); protein yang disandi oleh gen c-myc, Cyclin D1 dan protein yang paling berhubungan dengan gen, terlibat dalam siklus gen (proliferasi).



2.6. Kerangka Konsep



- : Variabel Bergantung
- : Variabel Bebas
- : Variabel Perancu

Keterangan :

; Alpha-Fetoprotein, MDK; Midkine

