

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma sel hati (*Hepatocellular Carcinoma*) adalah tumor primer hati dan merupakan lebih dari 90% tumor primer hati. Karsinoma sel hati terjadi pada sekitar 85% pasien yang terdiagnosis dengan sirosis. KSH sekarang menjadi penyebab kanker paling umum kelima di dunia.

Terdapat beberapa kanker yang dapat menyerang tubuh manusia. Salah satunya adalah kanker hati yang dalam bahasa medis disebut dengan Karsinoma Sel Hati (*KSH*). Karsinoma Sel Hati merupakan suatu tumor ganas yang menyerang sel-sel hati atau hepatosit, dan dapat menyebabkan beberapa gejala klinis seperti nyeri perut yang hebat dan hepatomegali yang dialami oleh penderitanya. Jenis kanker ini tergolong sering ditemui di dunia dan merupakan penyakit kanker dengan urutan kelima terbanyak terjadi di dunia setelah jenis penyakit kanker lainnya (Gumilas *et al.*, 2017). Berdasarkan data dari kemenkes (2019), mengatakan pada tahun 2018, ditemukan sebanyak 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian hingga mencapai 9,6 juta. Kasus KSH ini sebagian besar terjadi di sub-sahara Afrika dan Asia Timur (dengan jumlah >80%). Kasus kematian akibat KSH semakin meningkat dan merupakan penyebab utama kematian di 21 negara di bagian Amerika Serikat (Siegel *et al.*, 2016).

Penyakit ini dialami oleh 1 dari 5 laki-laki dan 1 dari 6 perempuan di dunia. Data tersebut juga menunjukkan 1 dari 8 laki-laki dan 1 dari 11 perempuan meninggal dunia akibat dari serangan kanker tersebut. Pada laki-laki, Karsinoma Sel Hati termasuk penyebab kanker ke lima, sedangkan perempuan termasuk dalam peringkat ke sembilan (Omata *et al.*, 2017). Berdasarkan jenis kelamin, kasus KSH di Indonesia menempati posisi kedua pada pria dengan 12.4 per 100.000 penduduk serta pada posisi kedelapan pada wanita dengan 3.7 per 100.000 penduduk (Puri *et al.*, 2021).

Di Indonesia sendiri, kasus Karsinoma sel hati berada pada urutan ke empat kasus kanker terbesar dengan 18.148 kasus baru di tahun 2018 dan menyebabkan sekitar 18.148 orang diantaranya meninggal (Puri *et al.*, 2021). Sebagian besar kasus KSH disertai dengan kelainan hati lainnya penyakit hati kronis Hepatitis B, Hepatitis C dan sirosis hati. Penyakit ini juga dapat semakin diperburuk akibat faktor-faktor lainnya seperti pola hidup, geografi, jenis kelamin, umur, riwayat keluarga dan tingkat keparahan kerusakan hati (Kinoshita *et al.*, 2015).

Selain itu, Karsinoma sel hati juga dapat muncul pada semua golongan usia. Rata-rata usia yang mengidap penyakit ini adalah 43.7 tahun. Sedangkan pada negara dengan prevalensi HBV yang besar, rata-rata usia terdiagnosis KSH adalah dibawah 60 tahun (Marreto et.,al 2018). Beberapa penelitian terdahulu telah membahas karakteristik pasien KSH di Rumah Sakit yang berbeda. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Puri *et al.* (2021) tentang karakteristik karsinoma sel hati di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda ditemukan sebanyak 82.5% pasien berjenis kelamin laki-laki. Rata- rata usia pasien KSH adalah 54.3 tahun dengan usai terendah 17 tahun dan usia tertinggi 85 tahun. Usia 50-59 menjadi kelompok usia paling banyak terdiagnosis KSH. Sedangkan faktor resiko yang paling banyak ditemukan pada pasien KSH adalah Hepatitis B dengan presentasi 62.6%

Pada kasus Karsinoma sel hati yang terjadi, sebagian besar pasien melakukan pemeriksaan setelah memasuki stadium klinis yang buruk. Hal ini tersebut tentu dapat mengurangi angka harapan hidup pada pasien. Mengingat penyakit KSH ini dapat dialami oleh semua orang tanpa adanya batasan usia, jenis kelamin, pekerjaan dan faktor lainnya, peneliti ini melakukan suatu penelitian yang membahas tentang karakteristik pada pasien KSH khususnya di RSUP Wahidin Sudirohusodo. Judul yang diangkat dalam penelitian ini adalah Karakteristik Pasien Karsinoma sel hati di RSUP Wahidin Sudirohusodo Periode Maret 2020-Maret 2023.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah di ungkapkan di atas, dapat dirumuskan suatu pertanyaan penelitian, yaitu :

Bagaimana Karakteristik Pasien Karsinoma sel hati di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Periode Maret 2020-Maret 2023 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk memperoleh informasi mengenai karakteristik pasien Karsinoma sel hati di RSUP Wahidin Sudirohusodo Periode Maret 2020-Maret 2023

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui pasien karsinoma sel hati berdasarkan jenis kelamin
- b. Untuk mengetahui pasien karsinoma sel hati berdasarkan usia
- c. Untuk mengetahui pasien karsinoma sel hati berdasarkan suku

- d. Untuk mengetahui pasien karsinoma sel hati berdasarkan pekerjaan
- e. Untuk mengetahui pasien karsinoma sel hati berdasarkan faktor risiko

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Bagi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo
Memberikan hasil dan gambaran data dasar mengenai Karsinoma sel hati di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo periode maret 2020-maret 2023
- b. Bagi Masyarakat
Memberikan informasi kesehatan kepada masyarakat mengenai penyakit Karsinoma sel hati
- c. Bagi peneliti
Menambah informasi mengenai penyakit Karsinoma sel hati serta menjadi pembelajaran

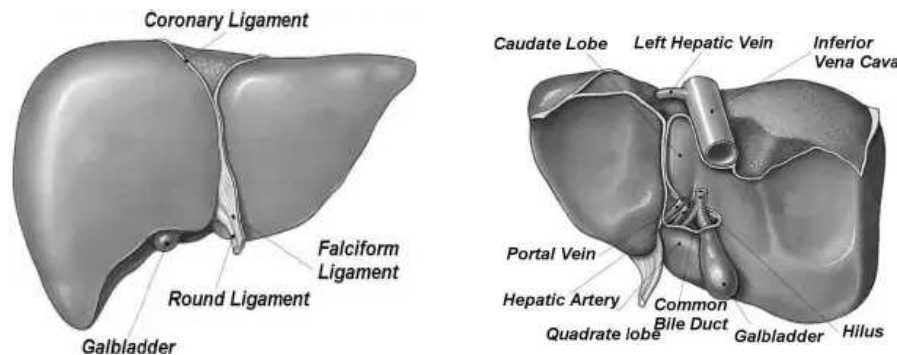
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 ANATOMI DAN FISIOLOGI HATI

2.1.1 Anatomi

Hati adalah organ terbesar pada tubuh manusia, dengan berat sekitar 1500 gram atau 2,5 % dari total berat tubuh manusia dewasa. Organ ini terletak di kuadran kanan atas rongga abdomen, di bawah diafragma. Di rongga perut, organ ini sebagian besar dilapisi oleh peritoneum (Ellis, 2011). Hati terbagi atas 4 lobus, lobus kanan, kiri, kuadras, dan kaudatus, yang dipisahkan oleh ligamentum falciformis. Seluruh permukaan hati dilapisi oleh kapsul glisson, jaringan ikat pada ireguler yang melekat longgar pada seluruh permukaan hati, kecuali pada area porta hepatica. Porta hepatica yang terletak pada permukaan inferior hati merupakan saluran tempat masuknya pembuluh-pembuluh darah yang mendarahi, disamping tempat keluar duktus hepatikus dekstra dan sinistra yang menyalurkan empedu ke kandung empedu (Frank H. Netter, 2006).

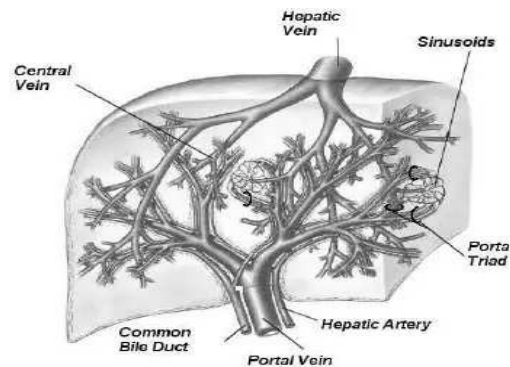


Gambar 2.1 Anatomi hati (version, 2014).

Hati memiliki suplai darah ganda yaitu :

- a. Vena porta hepatica (75%) : membawa nutrisi yang diserap dari saluran cerna ke hati, yang kemudian mengambil, menyimpan dan mendistribusikan nutrisi dan vitamin.
- b. Arteri hepatica : Darah meninggalkan hati melalui permukaan posteriornya melalui vena hepatika, yang menyalurkan darah ke vena cava inferior. Pada keadaan istirahat, hati menerima 25% suplai darah dari jantung yang merupakan cabang dari arteri colica yang kaya akan oksigen.

- c. Cabang-cabang pembuluh darah vena porta hepatica dan arteri hepatica mengalirkan darahnya ke sinusoid. Hematosit menyerap nutrisi, oksigen dan zat beracun dari darah sinusoid. Di dalam hematosit zat beracun akan dinetralkan sedangkan nutrisi akan ditimbun atau dibentuk zat baru, dimana zat tersebut akan disekresikan keperedaran darah tubuh (Cosimano dan Himonas, 2007).



Gambar 2.2 Percabangan pembuluh darah hati (version,2014)

2.1.2 Fisiologi hati

Fungsi utama hati menurut (Guyton & Hall, 2008), hati mempunyai beberapa fungsi yaitu :

a. Metabolisme karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, 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 amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan inter konversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino (Guyton & Hall, 2008)

2.1.3 Definisi

Kanker adalah pertumbuhan dan perkembangbiakan sel-sel baru pada suatu organ yang tumbuh abnormal, cepat, dan tidak terkendali dengan bentuk, sifat dan gerakan yang

berbeda dari sel asalnya serta merusak bentuk dan fungsi sel asalnya (Kaseb, 2015). Kanker hati yang paling sering dijumpai adalah Karsinoma sel hati (*Hepatocellular Carcinoma*). KSH berkembang sebagai sekuel dari penyakit hati kronis yang mendasarinya, yang paling sering ialah sirosis hati. Oleh karena itu dalam penanganannya harus dilakukan sedini mungkin dikarenakan KSH muncul tanpa gejala berat yang menyertainya. Perlunya penekanan khusus pada pemahaman patogenesis, diagnosis serta penatalaksanaan, dapat menurunkan angka kejadian penyakit KSH ini (Gurakar *et al.*, 2001).

2.1.4 Faktor Risiko

a. Jenis Kelamin

Kecenderungan kejadian Karsinoma sel hati pada laki laki dapat terjadi berkaitan dengan hormon seks. Androgen pada laki-laki dapat meningkatkan transkripsi dan replikasi dari gen HBV serta reseptor androgen dapat menghambat peran p-53, perbaikan DNA, dan memproduksi stres oksidatif sementara estrogen pada wanita memiliki peran protektif yaitu menekan karsinogenesis dengan menghambat produksi IL-6 oleh sel-sel Kupffer, menurunkan transkripsi DNA atau RNA virus hepatitis sehingga menurunkan proliferasi dan kerusakan sel. Selain itu, konsumsi alkohol yang tinggi dan kebiasaan merokok juga menjadi alasan meningkatnya risiko kejadian Karsinoma sel hati pada laki-laki.(Carruba, 2021)

b. Usia

Beberapa faktor risiko telah dijelaskan untuk Karsinoma sel hati kejadian meningkat setelah usia 20 tahun dan mencapai puncaknya pada usia 50 tahun keatas. Usia rata-rata KSH di AS adalah 64 tahun. Infeksi HCV sebagian besar didiagnosis pada pasien yang lahir antara tahun 1945 dan 1965. Penyebab tingginya kasus KHS pada usia tua karena perjalanan penyakit yang bersifat kronis. Pada usia tua terjadi akumulasi dari sel - sel tua yang menciptakan lingkungan mikro dalam jaringan yang mendukung perkembangan dari kanker. (Asafo-Agyei and Samant, 2022)

c. Sirosis Hati

Sirosis hati merupakan faktor risiko utama terjadinya karsinoma sel hati (KSH). Risiko kumulatif terjadinya KSH dalam waktu lima tahun pada pasien sirosis bervariasi antara 5% hingga 30%, tergantung pada penyebab sirosis, daerah geografik, dan stadium sirosis. Risiko tertinggi terdapat pada sirosis hati

yang disebabkan oleh infeksi hepatitis C dan sirosis dekompensata. Di daerah endemik hepatitis B, risiko lima tahun untuk mengalami KSH pada penderita sirosis hati akibat virus hepatitis B (VHB) adalah sebesar 15%, sedangkan di daerah bukan endemik hepatitis B, risiko ini sebesar 10%. Beberapa faktor yang merupakan prediktor KSH pada sirosis adalah usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, derajat keparahan sirosis hati, dan aktivitas penyakit hati yang masih berlangsung. (Kemenkes RI, 2022)

d. Hepatitis B

Infeksi hepatitis B merupakan penyebab pada 50–55% kasus KSH pada dewasa dan semua kasus KSH pada anak-anak. Sebagian besar kasus terjadi pada pasien sirosis, tetapi sekitar 30–50% kasus terjadi pada pasien non-sirosis. Studi kohort prospektif menunjukkan bahwa penderita hepatitis B kronik memiliki risiko 5–100 kali lipat lebih tinggi untuk menderita KSH dibandingkan populasi normal. Sebagian besar penderita hepatitis B kronik yang menderita KSH memiliki sirosis akibat nekroinflamasi kronik. Virus hepatitis B juga dapat menyebabkan KSH tanpa adanya sirosis, meskipun sebagian besar kasus (70–90%) terjadi pada pasien yang sudah memiliki sirosis. Faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko KSH pada penderita hepatitis B kronik adalah faktor demografik (jenis kelamin laki-laki, usia lanjut, keturunan Asia atau Afrika, riwayat keluarga menderita KSH), viral (replikasi virus hepatitis B yang lebih tinggi, genotipe VHB, durasi infeksi yang lebih lama, ko-infeksi dengan virus hepatitis C, HIV, dan VHD), klinis (sirosis hati), dan lingkungan (paparan terhadap aflatoksin, asupan alkohol dalam jumlah banyak, atau rokok). (Kemenkes RI, 2022)

e. Alkohol

Sebanyak 30% kasus Karsinoma sel hati di Amerika Serikat terkait dengan riwayat konsumsi alkohol berlebihan. Alkohol dapat secara langsung atau tidak langsung menyebabkan KSH. Secara tidak langsung, alkohol dapat menyebabkan KSH melalui sirosis hati. Alkohol dapat meningkatkan stres oksidatif reaktif dan peradangan, yang merupakan faktor risiko KSH. Konsumsi alkohol lebih dari 80 gram per hari dapat meningkatkan risiko KSH hingga lima kali lipat. (Asafo-Agyei and Samant, 2022)

Alkohol dapat menyebabkan hepatokarsinogenesis melalui tiga cara: melalui sirosis alkoholik, melalui peran alkohol sebagai karsinogen, alkohol

dapat menyebabkan eksaserbasi kerusakan hati yang menyebabkan pembentukan tumor. Konsumsi etanol kronik dan berlebihan terkait dengan peningkatan risiko karsinoma hepatoseluler sebanyak dua kali lipat. Risiko ini meningkat sesuai dengan jumlah etanol yang dikonsumsi dan risiko ini tetap bertahan selama beberapa tahun setelah menghentikan konsumsi alkohol.(Kemenkes RI, 2022)

f. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

NAFLD adalah salah satu penyebab liver disease paling umum dan menjadi penyebab Karsinoma sel hati yang semakin sering. Prevalensi NAFLD mencapai 30% dari populasi global, dan peningkatan ini menyebabkan NAFLD menjadi etiologi KSH yang paling cepat meningkat.(Machado, 2023)

NAFLD didorong oleh akumulasi lipid hati yang berlebihan, terutama asam lemak bebas, yang dipicu oleh kumpulan asam lemak non-esterifikasi, trigliserida makanan, dan lipogenesis *de novo*. Asam lemak non-esterifikasi dan lipotoksitas yang dimediasi diacylglycerol meningkatkan resistensi insulin hati dan stres retikulum endoplasma, yang menyebabkan peradangan kronis, mempromosikan fibrosis hati, sirosis, dan akhirnya hepatokarsinogenesis.(Foerster *et al.*, 2022)

g. Diabetes Melitus

Hubungan antara diabetes melitus (DM) dan karsinoma sel hati (KSH) pertama kali dipublikasi pada tahun 1991. Dua studi sistematis yang menilai hubungan antara DM dan KSH menemukan peningkatan risiko KSH sebesar 2,2 hingga 2,5 kali lipat pada penderita DM. Peningkatan risiko ini tetap signifikan setelah disesuaikan dengan penggunaan alkohol maupun infeksi hepatitis viral. (Kemenkes RI, 2022)

Peningkatan kadar insulin yang disebabkan oleh resistensi insulin pada jaringan lemak, hati, dan otot dapat menjelaskan, setidaknya sebagian, peningkatan risiko KSH pada pasien DM. Hiperinsulinemia dapat meningkatkan faktor pertumbuhan seperti insulin 1 (IGF-1), yang dapat merangsang proliferasi sel hati. Obesitas tampaknya menjadi faktor lain yang menghubungkan DM dan KSH. Diabetes mellitus tipe 2 dikaitkan dengan obesitas sentral, yang mendorong karsinogenesis melalui sekresi sitokin

proinflamasi oleh jaringan adiposa visceral. Obesitas sering dikaitkan dengan sirosis hati dan perkembangan fibrosis hati yang merupakan faktor risiko utama KSH.(Li, Wang and Gao, 2017)

2.1.5 Patofisiologi

Mekanisme virus dapat menyebabkan kanker masih belum diketahui secara pasti. Patofisiologi Karsinoma sel hati memuat topik yang berkembang secara multifaktorial. Pada 1981, setelah bearly menghubungkan tentang infeksi hepatitis B terhadap perkembangan KSH, yang kemudian penyebabnya diduga telah diidentifikasi lebih lanjut. Penelitian juga menghubungkan etiologi lain dari sirosis yang mendasari terjadinya KSH. Dan penelitian yang sedang berlangsung saat ini menghubungkan sindrom metabolik sebagai senyawa signifikan. Penelitian juga telah menunjukkan bahwa peradangan yang berulang dapat memicu terjadinya karsinogenesis. KSH terutama muncul pada penderita sirosis hati dimana peradangan berulang terjadi bersamaan dengan fibrogenesis. Peradangan dan fibrogenesis cenderung mempengaruhi displasia dan transformasi ganas pada hati (Waller *et al.*, 2015).

Patogenesis Karsinoma sel hati terdiri dari penyimpangan dan perubahan genetik/ epigenetik yang berbeda pada jalur persinyalannya yang mengarah ke hereogenitas penyakit biologis dan gambaran klinis. Heterogenitas genetik kanker KSH cukup unik. Pada pasien dapat ditemukan perbedaan variasi dalam tahapan perkembangan tumor seperti pada nodul dan keberagaman dalam tumor itu sendiri (HO *et al.*, 2016).

Analisis telah dilakukan untuk mengidentifikasi jalur genetik yang terpengaruh sepanjang proses hepatokarsinogenesis. P53, PIK3CA dan κ -catenin diketahui sering bermutasi pada pasien. Penelitian tambahan diperlukan untuk mengidentifikasi jalur sinyal yang terganggu/tidak terkendali. Dua jalur dalam diferensiasi sel (mis., Wnt- κ -catenin, Hedgehog) ditemukan sering berubah. Persinyalan WNT yang diatur sebelumnya diyakini untuk menghubungkan adenoma prenoplastik dengan peluang besar terjadinya transformasi ke arah keganasan (Waller *dt nf.*, 2015). Studi yang berlangsung saat ini melihat pada mutasi yang tidak aktif pada ARID2, perubahan bentuk kromatin, pada sebagian besar subtype KSH 18,2 % individu dengan KSH yang terkait HCV, terutama di Eropa dan Amerika Serikat, memiliki mutasi inaktivasi ARID2, dengan demikian

dapat menjadi sub tipe mutasi yang umum dalam gen penekanan tumor (Waller *et al.*, 2015)

2.1.6 Epidemiologi

2.1.6.1 Distribusi frekuensi

a. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Orang

KSH meliputi 5,6 % dari seluruh kasus kanker pada manusia,serta menempati peringkat kelima pada laki-laki dan peningkatan kesembilan pada perempuan sebagai kanker tersering di dunia. KSH terutama mengenai laki-laki dengan perbandingan antara 3:1 di daerah dengan insiden rendah 8:1 dengan daerah yang insidensinya tinggi (Robin Kumar,2007).

b. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Tempat

Tingkat kejadian KSH tertinggi didunia adalah Asia dan Afrika. Sekitar 75% terjadi di Asia dengan China menyumbang >50% kasus. Negara dengan tingkat kejadian tertinggi tunggal adalah mongolia, dengan tingkat standar usia per 100.000 orang adalah 78,1. Sebaliknya, tingkat insiden terendah didunia terjadi di negara-negara Eropa Utara, Timur Tengah, Oseania, dan Amerika Utara dan Selatan, sementara negara-negara di eropa tengah menempati posisi tingkat menengah (McGlynn *et al.*, 2015).

2.1.7 Manifestasi Klinis

Karsinoma sel hati (KSH) sering didiagnosis setelah tumor menunjukkan tanda-tanda klinis dan gejala. Diagnosis dini biasanya dilakukan dengan program skrining KSH untuk pasien yang terkena sirosis hati atau Hepatopatik virus kronis menggunakan ultrasonografi dan serum Alfa-fetoprotein. Beberapa tanda dan gejala klinis meliputi :

a. Tanda dan Gejala Non-Spesifik

Seperti asthenia, anoreksia, penurunan berat badan, dan mual sering muncul pada pasien dengan KSH.

b. Aspek Klinis Penderita Sirosis Hati

Tanda-tanda klinis dan gejala sirosis hati yang sering muncul pada pasien dengan KSH, biasanya menutupi keberadaan KSH awal yang mendasarinya. Gejala dan tanda-tanda sirosis sering kali merupakan satu-satunya tanda penyakit. Karena itu, pasien menderita KSH biasanya datang dengan stadium lanjut penyakit dengan tanda-tanda klinis seperti penyakit kuning, asites, oedema perifer, manifestasi neurologis ensefalopati hati, perdarahan, atau infeksi. Tanda-tanda lain dari sirosis hati termasuk ginekomastia, eritema palmar, spider angioma, kerontokan rambut aksila atau dada hipogonadisme.

c. Hepatomegali

Dapat menjadi suatu tanda massa tumor. Dalam kasus KSH, tepi hati teraba tidak teratur, keras dengan konsistensi nodulara. Dalam kasus tumor besar, massa dapat menyebabkan asimetri perut. Margin kosta mengalami deformitas dan bentuk bagian bawah tulang rusuk dapat asimetris.

d. Nyeri Perut

Manifestasi onset Karsinoma sel hati yang sering adalah nyeri perut. Rasa sakit terletak di hypochondrium dextra dan dapat menyebar ke bahu kanan. Nyeri perut lebih sering terjadi pada pasien non sirosis, dan dalam kasus trombosis portal. Trombosis vena porta telah ditemukan (14-44%) pada autopsi pasien dengan KSH. Pasien dengan sirosis dan karsinoma hati memiliki resiko tinggi untuk mengalami vena porta trombosis. Trombosis vena porta dilaporkan didiagnosis selama investigasi nyeri perut akut pada 18% penderita sirosis hati (Barghini et al., 2002)

2.1.8 Klasifikasi

Sistem stadium untuk Karsinoma sel hati (KSH) belum diadopsi secara universal. Salah satu sistem yang diterapkan adalah dari *american joint committee on cancer* (AJCC) dengan sistem klasifikasi Tumor/Nodul/Metastasis (TNM). Sistem klasifikasi TNM memperhitungkan karakteristik tumor termasuk ukuran, jumlah, dan invasi pembuluh darah, serta keterlibatan kelenjar getah bening dan penyakit metastasis (Anand D Patel, 2018).

Primary tumor (T)

TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
T1	Tumor soliter 2 cm tanpa invasi vaskular
T1a	Tumor soliter <2 cm
T1b	Tumor soliter >2 cm tanpa invasi vaskular
T2	Tumor soliter >2 cm dengan invasi vaskular; atau beberapa tumor, tidak ada >5 cm

Tabel 2.1 *Primary tumor*

NX	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional
N1	Metastasis kelenjar getah bening regional

Tabel 2.2 *Regional Fymph Node*

M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Metastasis Jauh

Tabel 2.3 *Dirtant Metartarir.*

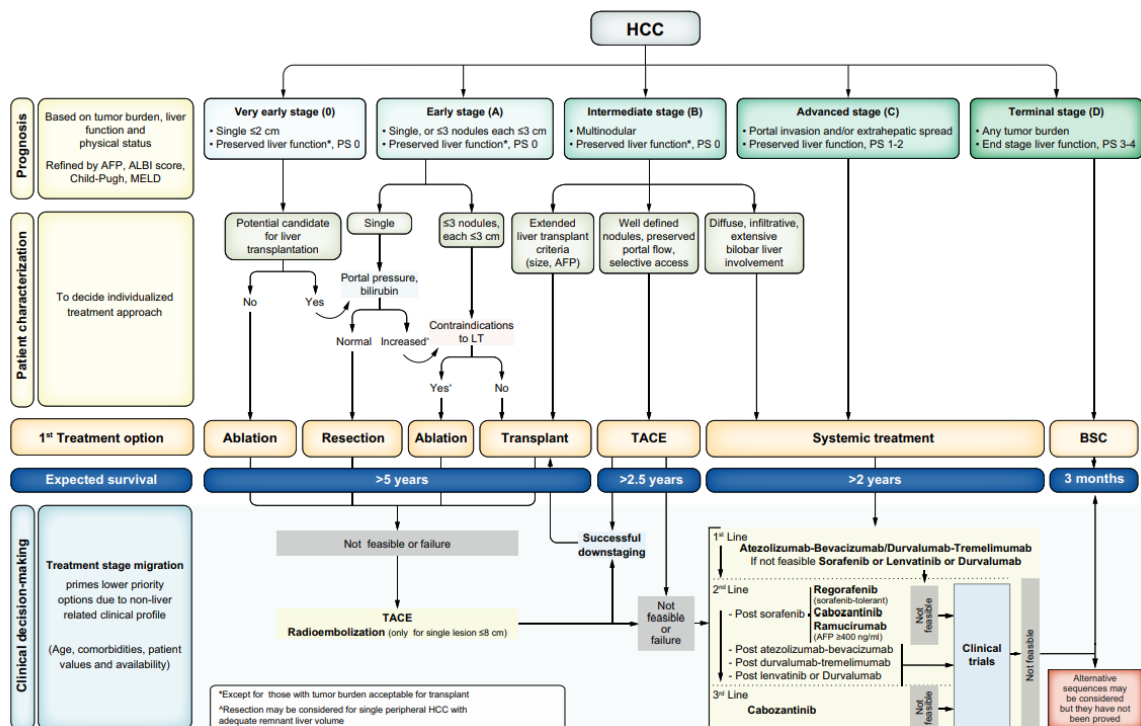
2.1.9 Stadium Klinis

2.1.9.1 *Barcelona-clinic Liver Cancer (BCLC) staging system*

BCLC dibangun berdasarkan hasil yang diperoleh dalam beberapa penelitian dengan metode kohort dan RCT oleh Barcelona Grup. Stadium kanker memiliki tujuan untuk melihat terapi primer dan tambahan, untuk memperkirakan prognosis, dan juga untuk membantu dalam evaluasi hasil perawatan, dan untuk bertukar informasi tanpa ambiguitas. Para ahli EASL (*European Association for the Study of the Liver*) merekomendasikan pertimbangan 4 aspek terkait : stadium tumor, tingkat kerusakan fungsi hati, kondisi umum pasien, dan kemandirian pengobatan. Dengan demikian prediksi prognostik juga harus mencakup variabel pengobatan (Pons *et al.*, 2005).

Pasien di tahap 0 dengan KSH sangat awal adalah kandidat optimal untuk reseksi. Pasien pada stadium A dengan KSH dini adalah kandidat untuk terapi radikal (reseksi, transplantasi hati, atau pengobatan percutaneous). Pasien

di tahap B dengan KSH menengah dapat dilakukan kemoembolisasi. Pasien pada stadium C dengan tipe KSH Lanjutan dapat dilakukan invasi vena portal serta dilakukan pemberian obat baru yang disesuaikan dengan Randomized Controlled Trial (RCTs). Dan pasien pada stadium D dengan penyakit stadium akhir akan menerima pengobatan simptomatik (Pons et al., 2005)



Gambar 2.3 BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation (Reig *et al.*, 2022)

2.1.10 Diagnosis

Secara umum penderita karsinoma sel hati terdiagnosis setelah terjadinya kemunduran klinis dari pasien. Pada saat yang sama angka kelangsungan hidup penderita KSH diukur hanya dalam beberapa bulan. Kelangsungan hidup jangka panjang dari penderita KSH didapati pada deteksi tumor awal secara dini, seperti pada individu tanpa gejala yang cocok pada opsi terapi invasif. Diagnosis KSH sering membutuhkan modalitas pencitraan yang canggih seperti CT Scan dan MRI. Diagnosis dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, seperti : pemeriksaan laboratorium, USG, CT-Scan, dan biopsi Hati (Cartier and Aubé, 2014).

2.1.10.1 Anamnesis

Sebagian besar pasien datang sudah dengan penyakit hati tingkat lanjut dengan keluhan utama nyeri perut kanan atas. Sifat nyerinya yaitu nyeri tumpul, terus-menerus, kadang terasa hebat apabila bergerak, perut membuncit karena adanya asites, keluhan gampang merasa kenyang, penampilan lemas, anoreksia, ada terjadinya perdarahan dan mengalami bengkak pada area perifer (Dimitroulis *et al.*, 2017).

2.1.10.2 Pemeriksaan Fisik

Teraba pembesaran hepar di regi *hypochondrium dextra*, tepi tidak rata dan kadang terdapat nyeri tekan pada hepar (Dimitroulis *et al.*, 2017).

2.1.10.3 Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan Laboratorium

Alfa-fetoprotein (AFP) dalam diagnosis Karsinoma sel hati telah terbukti berkorelasi dengan ukuran dan volume tumor itu sendiri. Rentang normal AFP serum 0-20 mg/ml. Kadar AFP meningkat 60-70% pada penderita KSH (Cartier and Aubé, 2014).

b. Pemeriksaan USG

Penggunaan USG sebagian besar telah diganti dengan menggunakan CT-Scan dan MRI sebagai instrumen penunjang pilihan. Pasien sirosis hati dianjurkan menjalani pemeriksaan USG setiap tiga bulan. Untuk melihat

tumor kecil pada pasien dengan risiko tinggi USG lebih sensitif dari pada AFP serum berulang. Sensitivitas USG untuk neoplasma hati berkisar antara 70-80%. Tampilan USG yang khas untuk KSH kecil adalah gambaran mosaik, formasi septum, bagian perifer sonolusen (ber -halo), bayangan lateral yang dibentuk oleh pseudokapsul fibrotik, serta penyagatan ekoposterior. Berbeda dari metastasis, KSH dengan diameter kurang dari dua sentimeter mempunyai gambaran bentuk cincin yang khas (Hussodo, 2009)

USG color Doppler sangat berguna untuk membedakan KSH dari tumor hepatic lain. Tumor yang berbeda di bagian atas-belakang lobus kanan mungkin tidak dapat terdeteksi oleh USG. Demikian juga yang berukuran terlalu kecil dan isoekoik. Modalitas imaging lain seperti CT-Scan, MRI dan Angiografi Kadang diperlukan untuk mendeteksi KSH, namun karena beberapa kelebihanannya, USG masih tetap merupakan alat diagnostik yang paling populer dan bermanfaat (Hussodo, 2009)



Gambar 2.4 USG Hati (Gibson, 2015)

c. *Computerized Tomography Scanner (CT-Scan)*

Pemeriksaan CT-Scan hati 3 fase dimulai dengan scanning polos abdomen dari atas diafragma hingga daerah vesika urinaria, dengan tujuan untuk mengantisipasi telah terjadinya metastasis tumor ke organ lain. Tahap awal yang dilakukan adalah memasukkan zat kontras 120 ml I.V dengan

laju cairan 2,5 ml/s dengan menggunakan *automatic injector*. Kemudian dilakukan pencitraan 3 fase hati (Brehmer *et al.*, 2018).

a. Arterial Phare (A- Phare)

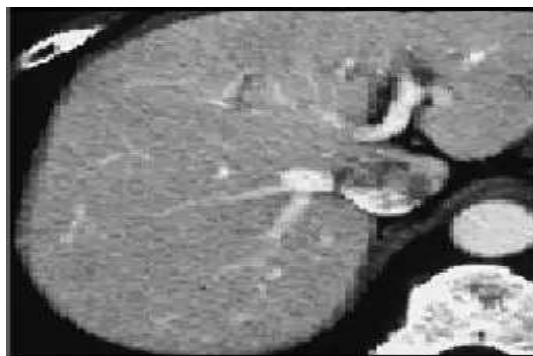
Pada fase ini zat kontras yang masuk secara I.V. akan masuk ke jantung kemudian didistribusikan ke aorta dan seluruh pembuluh darah arteri termasuk arteri hati. Pada hasil pencitraan dapat dilihat jika terjadi peningkatan kontras pada arteri hati, maka terdapat massa yang menutup jalan arteri. Fase ini dimulai pada 20 detik sejak zat kontras dimasukkan (Monzawa *et.*, al 2007).



Gambar 2.5 Arterial Phare (Monzawa et al., 2007)

b. Portal Venous Phare (V-Phare)

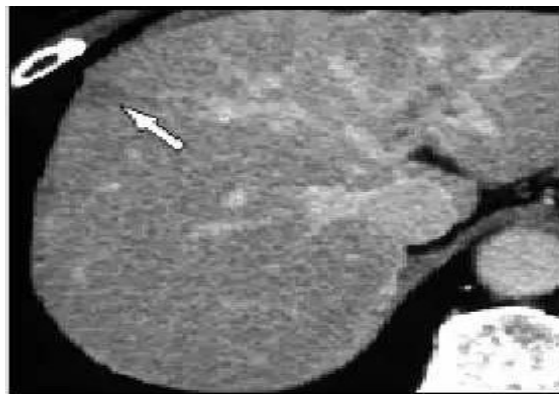
Pada fase vena, zat kontras yang akan masuk akan menuju ke vena porta hati. Indikasi terdapatnya massa adalah dengan peningkatan kontras pada vena porta hati, yang menyebabkan zat kontras menumpuk karena pembuluh darah vena yang menyempit. Fase ini dimulai pada 70 detik sejak zat kontras dimasukkan (Monzawa *et.*, al 2007)



Gambar 2.6 Portal Venous Phare (Monzawa et al., 2007)

c. *Delayed Phase*

Fase delayed sangat berfungsi dalam mengidentifikasi tumor kecil dibandingkan dengan fase portal vena ataupun arterial. Karena keadaan zat kontras di ruang vaskular dan ruang interstitial menjadi seimbang. Sebagian besar tumor akan menunjukkan lesi *hypoattenuation* di fase ini karena selularitasnya yang meningkat atau sebaliknya, terjadi penurunan ruang interstitial dari parenkim hati. Fase ini dimulai pada 3-4 menit sejak zat kontras dimasukkan (monzawa et al., 2007).



Gambar 2.7 *Delayed Phase* (Monzawa et al., 2007)

d. *Biopsi Hati*

Peran biopsi hati dalam diagnosis Karsinoma sel hati (KSH) telah berubah seiring waktu. Algoritma diagnostik untuk KSH saat ini didasarkan pada pencitraan radiologis, tetapi biopsi hati diperlukan jika pencitraan tidak dapat menegaskan diagnosa pasti. Biopsi sering digunakan pada lesi kecil, atau pada *hypovascularized* yang lebih besar. Ada 3 tipe dasar biopsi hati :

1. *Percutaneous*

Merupakan jenis biopsi yang paling sering digunakan. Teknik biopsi ini dilakukan pertama dengan menentukan lokasi tumor menggunakan USG, kemudian dilakukan anastesi lokal, setelah itu jarum ditusukkan ke lokasi tumor/benjolan, jarum ditarik, dilakukan penekanan pada tempat diambil sampel dan di

tutup kasa, pasien berbaring ke sisi kanan selama beberapa menit, sampel disimpan didalam larutan dan dikirim ke laboratorium patologi anatomi untuk dilakukan pengamatan secara mikroskopik (Russo *et al.*, 2018).

2. *Transjugular*

Teknik biopsi ini dilakukan dengan cara membuat sayatan kecil dileher, kemudian tabung flexibel tipis dimasukkan melalui vena jugularis leher menuju ke hati (Keshava *et al.*, 2009).

3. *Laparoscopy*

Laparoskopi dilakukan jika metode non-invarive tidak berhasil. Prosedur laparoskopi menggunakan alat yang disebut dengan laparoskopi. Laparoskopi merupakan tabung panjang dan tipis yang dilengkapi dengan kamera dengan intensitas dan resolusi tinggi pada bagian depannya untuk melihat ke dalam perut, dengan sebelumnya membuat sayatan kecil diperut. Laparoskopi akan melihat kondisi hati yang ditampilkan dalam sebuah monitor video (Rurro *et al*, 2015)

2.1.11 Tatalaksana

2.1.11.1 Tatalaksana kuratif

Reseksi bedah hepatic, trasplantasi hati dan ablasi tumor perkutan merupakan pilihan utama untuk penatalaksanaan kuratif dan yang paling efektif. Pilihan-pilihan terapi ini dapat memperpanjang kelangsungan hidup pasien dengan KSH tunggal yang lebih kecil dari 5 cm atau tiga nodul yang lebih kecil dari 3 cm (J. Bruix *et al*, 2001).

a. Reseksi

Bedah reseksi adalah pengobatan pilihan untuk hepatoma yang resectable, pada pasien tanpa sirosis. Bedah reseksi juga dianjurkan pada pasien tanpa gangguan hipertensi portal signifikan (CSPH) dan Child Pugh's class A. Penentuan apakah lesi dapat direseksi atau

tidak didasarkan pada pertimbangan anatomi, termasuk jumlah dan lokasi tumor, serta memastikan bagian hati yang tersisa tetap memadai, tergantung pada volume reseksi serta fungsi hati pasien.

Untuk pasien dengan tumor tunggal, fungsi hati yang terpelihara dengan baik, dan tidak ada bukti hipertensi portal (bilirubin normal dan gradien tekanan vena hepatic <10 atau jumlah trombosit >100.000) reseksi bedah menunjukkan angka kematian perioperatif yang rendah dan dengan tingkat kelangsungan hidup hampir 70% pada 5 tahun. (Denys et al)

Secara teknis tidak ada batas ukuran untuk diameter tumor, dan tumor besar dapat dengan aman direseksi jika ada sisa hati fungsional yang cukup. Kasus reseksi dengan volume besar harus diantisipasi, misalnya bila reseksi lebih dari tiga segmen, embolisasi vena porta dapat digunakan untuk meningkatkan ukuran lobus kontralateral dan dengan demikian mengurangi risiko insufisiensi hati. Area untuk TARE mungkin disiapkan bila tindakan reseksi tidak sempurna dilakukan karena volume sisa hati di masa depan mungkin tidak memadai. (Theysohn et al)

Reseksi hati secara laparoskopi dapat mempersingkat periode perawatan, dan mengurangi risiko dekompensasi pasca operasi dan komplikasi lainnya. (Memeo et al)

Risiko kekambuhan setelah reseksi mencapai 70% pada 5 tahun, dengan prediktor yang paling penting adalah diferensiasi tumor, invasi mikro dan makrovaskular, dan adanya nodul satelit. Ukuran tumor bukan merupakan prediktor independen dari kekambuhan, meskipun peningkatan ukuran tumor dikaitkan dengan peningkatan frekuensi invasi mikrovaskuler. Pasien hepatoma terkait HCV yang memiliki respon lengkap setelah reseksi harus menjalani terapi antivirus dengan DAA selama 3-6 bulan sampai tidak ditemukan kekambuhan. (Tabrizian P, Jibara G, Schrager B, Schwartz M, Roayaie S) Transplantasi hati

Pada kasus gagal ginjal hati, atau terdapat kerusakan yang substansial pada hati akibat fibrosis atau kanker stadium akhir, biasanya dianjurkan untuk menjalani prosedur transplantasi hati. Menurut American Liver

foundation, sekitar 75% pasien yang menerima hati baru akan terus hidup sekurang-kurangnya selama 5 tahun ke depan setelah operasi. Hasil ini bahkan lebih baik pada anak-anak, yaitu 82% dari mereka bisa melangsungkan hidup sekurang-kurangnya selama 10 tahun kedepan setelah operasi (Buku Ajar IPDL, 2009).

b. *Living donor liver transplant (LDLT)*

Living donor liver transplant (LDLT) adalah seseorang yang masih hidup mendonorkan sebagian hati yang sehat kepada pasien penerima. Hati adalah organ yang menakjubkan, yang mampu meregenerasi sendiri hingga berfungsi 100% dalam 4-6 minggu meskipun telah dilakukan pengangkatan massanya hingga 70% (Clavien *et al.*, 2012).

Periode masa tunggu saat ini untuk hati donor kadaver sering kali terlalu lama untuk memberikan manfaat bagi pasien yang penyakitnya berkembang secara cepat. Tanpa LDLT, sangat besar kemungkinannya bahwa pasien ini tidak akan ditransplantasi sebelum terjadi pengembangan komplikasi yang fatal (Clavien *et al.*, 2012).

Di samping sebagai donor hati alternatif, keuntungan lain dari LDLT atas transplantasi hati kadaver, adalah proses ini memungkinkan dibuat jadwal prosedur. Dengan demikian, pasien yang menderita fungsi hati yang terdekompensasi dapat dioptimalkan sebelum bedah transplantasi. Selain itu, kualitas pencangkokan hati lebih baik, karena diambil dari donor yang sehat dan waktu iskemik dingin (waktu hati donor tidak memiliki pasokan darah) jauh lebih singkat. Kerugian terbesar LDLT yaitu, berpotensi menimbulkan komplikasi atau bahkan kematian donor yang sehat. Terdapat keterbatasan pada LDLT, yang paling utama adalah menemukan donor yang kompatibel dan sesuai, yang memiliki golongan darah yang sama dan dalam keadaan sehat untuk menjalani pembedahan. Donor dapat berasal dari saudara kandung, kerabat, atau bahkan teman dekat (Clavien *et al.*, 2012).

Milan kriteria adalah pedoman dalam pelaksanaan transplantasi hati, dengan ketentuan sebagai berikut :

- a. Lesi <5 cm ; atau hingga 3 tumor <3 cm
- b. Tidak ada manifestasi extrahepatik
- c. Tanpa kejadian invasi vaskular

Terpai ini memiliki kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 70% dan 5 tahun bebas penyakit sebesar 66% (Elshamy *et al.*, 2016)

- d. Ablasi tumor perkutan

Injeksi tumor perkutan (PEI) merupakan teknik yang dipilih untuk tumor yang kecil karena efikasinya tinggi serta relative murah. Dasar kerjanya adalah menimbulkan dehidrasi, nekrosis, oklusi vascular dan fibrosis. Untuk tumor kecil (diameter < 5 cm) PEI bermanfaat untuk pasien dengan tumor kecil namun resektabilitasnya terbatas karena adanya sirosis hati non child A (Wood *et al.*, 2002)

- a. Transarterial Embolization (TEA) / Transarterial Chemo-Embolization (TECA)

Sebagian besar Karsinoma sel hati didiagnosis pada stadium menengah lanjut yang tidak ada terapi standarnya. Berdasarkan meta analisis, pada stadium ini hanya TEA/TACE (*transarterial embolization/chemo embolization*) saja yang menunjukkan penurunan pertumbuhan tumor dan dapat meningkatkan harapan hidup pasien. Tindakan ini dilakukan dengan kriteria tumor (diameter > 5 cm). Beberapa penelitian dilaporkan seperti tamoxifen, estrogen receptor blocker dilaporkan memberikan harapan hidup untuk pasien advance KSH, namun penelitian ini tidak dilakukan secara double blind sehingga terapi temoxifen tidak dapat menjadi terpai yang efektif.

Dilaporkan juga bahwa terapi dengan anti androgen tidaklah efektif. Sedangkan terapi dengan interferon menghasilkan banyak racun dari obat yang tinggi. Terapi advanced KSH seperti imunoterapi dengan interferon, tetapi androgen, oktreotid, radiasi, interna,

kemoterapi arterial atau sistemik masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan penelitian yang meyakinkan (Buku Ajar IPDL,2009).

2.1.12 Prognosis

Pengurutan stadium klinis berdasarkan Barcelona Clinic liver cancer (BCLC) juga merupakan sistem prognostik dan memberikan pedoman dalam memutuskan pemberian pengobatan. Fase awal Karsinoma sel hati mempunyai prediksi prognosis yang baik. Pasien dengan stadium BCLC 0-A1 memiliki kemungkinan tinggi dalam pengobatan kuratif dan tingkat prognosis yang lebih baik dari stadium A2-A4. Pasien yang menjalani reseksi bedah memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi daripada pengobatan lain. Hasil ini menunjukkan bahwa terapi kuratif, seperti reseksi bedah, terapi lokal ablasi, dan transplantasi hati sangat penting dan menjadi terapi pertama yang harus dilakukan pada tahap awal KSH (Kao *et al.*, 2015).

Di Indonesia ada beberapa daerah yang memiliki kebiasaan minum

Indonesia adalah negara kepulauan yang memiliki berbagai macam kebudayaan dengan berbagai macam suku dan latar belakang yang berbeda. Beberapa suku mengonsumsi alkohol karena merupakan bagian dari upacara adat dan bagian dari pola hidup keseharian hidup suku tertentu. Ballo adalah minuman keras tradisional Bugis Makassar sejenis Tuak yang terdiri dari beberapa macam sesuai jenis pohonnya yaitu Enau, Nipa dan Tala/Lontar. konsumsi minuman keras khususnya minuman keras tradisional Khas Makassar yang bernama ballo' sudah menjadi hal yang tidak asing lagi dengan anggapan bahwa mereka mengonsumsi minuman keras ballo untuk penghilang penat, lelah, obat stress.(Kadir, 2018)

Sebagian besar alkohol yang diminum orang dimetabolisme di hati. Jalur utama untuk metabolisme alkohol melibatkan enzim alkohol dehidrogenase (ADH). Enzim ini mengubah alkohol menjadi asetaldehida melalui proses kimia yang disebut oksidasi.