

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatocellular carcinoma (HCC) adalah keganasan hati primer yang sering terjadi serta penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. HCC adalah penyebab utama kematian ke-9 akibat kanker di Amerika. Meskipun ada kemajuan dalam teknik pencegahan, skrining, dan teknologi baru dalam diagnosis dan pengobatan, kejadian dan kematian terus meningkat. Sirosis tetap menjadi faktor risiko terpenting untuk berkembangnya HCC, apa pun etiologinya. Hepatitis B dan C merupakan faktor risiko independen untuk berkembangnya sirosis. Konsumsi alkohol tetap menjadi faktor risiko tambahan yang penting di Amerika Serikat karena penyalahgunaan alkohol lima kali lebih tinggi dibandingkan hepatitis C. Diagnosis HCC dipastikan tanpa konfirmasi patologis (Janevska et al., 2021).

Kolesterol berhubungan erat dengan kondisi dislipidemia. Dislipidemia merupakan bagian integral dari sindroma metabolik karena kedua definisi tersebut mencakup hal yang sama. Sindroma metabolik adalah perkumpulan beberapa kelainan yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik, diabetes melitus, resistensi insulin, komplikasi vaskular serta neurologis (Swarup & Goyal, 2022).

Adanya resistensi insulin dan akumulasi lemak secara sentral berkaitan dengan sekelompok gambaran dislipidemia, yaitu peningkatan kadar trigliserida plasma, peningkatan *very low density lipoprotein* (VLDL) dan *intermediate density lipoprotein* (IDL), adanya partikel *low density lipoprotein* (LDL) padat kecil, dan penurunan kolesterol *High density lipoprotein* (HDL). Kelainan metabolisme lipoprotein ini lebih mungkin terjadi secara bersamaan dibandingkan secara terpisah dan merupakan ciri komponen utama dari sindroma metabolik (Fahed et al., 2022).

Kolesterol tinggi menyebabkan jaringan parut hati jangka panjang dan sel kekebalan dalam penelitian di laboratorium. Ada hubungan lama antara makan tinggi lemak dan tinggi gula dengan penyakit hati berlemak, yang menyebabkan kondisi yang mengancam jiwa seperti sirosis dan kanker hati (Lambaranathan-Reghupaty et al., 2021). Dalam penelitian yang dilakukan



di Korea tahun 2021, angka kejadian HCC berangsur angsur menurun seiring peningkatan kolesterol total dan LDL, dimana dari penelitian menunjukkan bahwa kadar lipid serum (kolesterol total, TG, LDL, dan HDL) yang rendah berhubungan signifikan dengan peningkatan resiko terjadinya HCC, dan mungkin merupakan faktor resiko independen dan penanda biologis praklinis untuk HCC meskipun belum pasti, sehingga membutuhkan penelitian prospektif yg lebih lanjut (Yuri C, Eun J C, et al, 2021).

Manifestasi hati akibat dari suatu sindroma metabolik, merupakan NAFLD yang sangat berhubungan erat dengan obesitas. Asia merupakan negara dengan pertumbuhan obesitas yang sangat cepat terutama Cina. Menurut beberapa survei kesehatan nasional di Asia, prevalensi orang yang kelebihan berat badan dan obesitas mengalami peningkatan. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa diabetes mellitus (DM) tipe 2 juga merupakan faktor risiko utama HCC dan umumnya dikaitkan dengan NAFLD. Pada tahun 2030, diperkirakan kelompok pasien DM terbesar akan ditemukan di India dan Tiongkok. Empat negara Asia lainnya termasuk Indonesia, Pakistan, Bangladesh dan Filipina termasuk dalam 10 negara teratas dengan prevalensi DM tertinggi. Tidak sulit untuk melihat bahwa obesitas dan DM mungkin berperan dalam kejadian HCC di masa depan (Yao Liu, Liixin Liu, 2022).

Di Indonesia untuk data populasi kejadian HCC dan faktor faktor risikonya terutama untuk wilayah Indonesia timur khususnya Makassar masih belum ada, sehingga dibutuhkan pengumpulan data dan penelitian untuk mencari kemungkinan faktor resiko guna penanganan yang komprehensif pada HCC. Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan pada paragraf sebelumnya, menjadi alasan peneliti untuk mengkaji lebih lanjut terkait kadar kolesterol dan sindroma metabolik hubungannya terhadap kejadian HCC di Indonesia timur terutama di Makassar.

1.2 Rumusan Masalah



Apakah ada hubungan antara sindroma metabolik dengan kejadian *Hepatic carcinoma* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara sindroma metabolik dengan kejadian *hepatocellular carcinoma*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan antara sindroma metabolik dengan kejadian *hepatocellular carcinoma*.
2. Mengetahui hubungan antara kadar kolestrol total dengan kejadian *hepatocellular carcinoma*
3. Mengetahui hubungan antara faktor risiko usia, jenis kelamin, berat badan, tekanan darah dengan kejadian *hepatocellular carcinoma*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pendidikan : Memberikan pengetahuan mengenai hubungan sindroma metabolik terhadap kejadian *hepatocellular carcinoma*.

1.4.2 Penelitian :

1. Memberikan kajian keilmuan yang dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai hubungan sindroma metabolik terhadap prognosis, dan terapi pengobatan pada pasien *hepatocellular carcinoma*.
2. Diharapkan bisa *menjadi* data untuk penelitian lebih lanjut tentang *hepatocellular carcinoma*.

1.4.3 Pelayanan :

Dapat mengetahui hubungan sindroma metabolik terhadap kejadian *hepatocellular carcinoma*, sehingga dapat dijadikan acuan sebagai pemeriksaan awal untuk tindakan preventif guna mengurangi kejadian *hepatocellular carcinoma*.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sindrom Metabolik

2.1.1. Definisi

Sindroma metabolik adalah adanya serangkaian faktor risiko spesifik untuk penyakit kardiovaskular. Sindroma metabolik secara signifikan meningkatkan risiko terkena diabetes, penyakit jantung, stroke, atau ketiganya (Mohamed et al., 2023). Sindroma metabolik merupakan kumpulan beberapa penyakit yang meningkatkan risiko terjadinya komplikasi vaskular dan neurologis seperti penyakit kardiovaskular aterosklerotik, resistensi insulin, diabetes, bahkan stroke. Kekacauan metabolik menjadi suatu sindrom ketika pasien mengalami tiga hal: (Swarup & Goyal, 2022)

- a. Lingkar pinggang lebih dari 40 inci pada pria dan 35 inci pada wanita.
- b. Peningkatan trigliserida 150 miligram per desiliter darah (mg/dL) atau lebih besar.
- c. Kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) <40 mg/dL pada pria atau <50 mg/dL pada wanita.
- d. Peningkatan glukosa puasa 100 mg/dL atau lebih.
- e. Nilai tekanan darah sistolik 130 mmHg atau lebih tinggi dan/atau diastolik 85 mmHg atau lebih tinggi.

2.1.2. Epidemiologi

Di Amerika Serikat, prevalensi sindroma metabolik pada orang dewasa berusia 18 tahun ke atas terus meningkat secara signifikan. Data menunjukkan bahwa prevalensi proses penyakit ini meningkat dari tahun 1980an hingga 2012 sebesar 35%. Pada tahun 1980an, angka kejadiannya tercatat sebesar 25,3% dan meningkat menjadi 34,2% pada tahun 2012. Namun, data terbaru dari *National and Nutrition Examination Survey* (NHANES) menunjukkan prevalensinya ini penurunan sebesar 24% pada pria dan 22% pada wanita (Swarup &)22).



Prevalensi sindroma metabolik bervariasi di seluruh dunia dan sering dikaitkan dengan prevalensi obesitas. Prevalensi sangat bervariasi berdasarkan usia, jenis kelamin, ras/etnis, dan kriteria yang digunakan untuk diagnosis. Sindroma metabolik mempengaruhi lebih dari seperlima penduduk Amerika dan sekitar seperempat penduduk Eropa. Meskipun prevalensi sindroma metabolik rendah di Asia Tenggara, prevalensinya dengan cepat mendekati angka serupa dengan negara-negara Barat. Beltrán-Sánchez dkk melaporkan bahwa prevalensi sindroma metabolik yang disesuaikan dengan usia di Amerika Serikat menurun dari 25% pada tahun 2000 menjadi 22,9% antara tahun 1999/2000 dan 2009/2010 berdasarkan data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (Swarup & Goyal, 2022).

2.1.3. Etiologi

Etiologi yang mendasari sindroma metabolik adalah kelebihan berat badan, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan kecenderungan genetik. Inti dari sindrom ini adalah penumpukan jaringan adiposa dan disfungsi jaringan yang menyebabkan resistensi insulin. Sitokin proinflamasi, seperti faktor nekrosis tumor, leptin, adiponektin, inhibitor aktivator plasminogen, dan resistin, dilepaskan dari jaringan adiposa yang membesar dan mengubah serta berdampak buruk pada penanganan insulin. Resistensi insulin bisa didapat atau diturunkan. Gangguan jalur sinyal, kerusakan reseptor insulin, dan gangguan sekresi insulin semuanya dapat berkontribusi terhadap resistensi insulin. Seiring dengan berjalannya waktu, puncaknya mengarah pada perkembangan sindrom metabolik, yang dimanifestasikan oleh kerusakan pembuluh darah dan saraf otonom (Swarup & Goyal, 2022).

Distribusi lemak tubuh juga penting, dan lemak tubuh bagian atas diketahui berperan penting dalam perkembangan resistensi insulin. Penumpukan lemak bisa terjadi di dalam rongga perut (lemak visceral) atau di bawah kulit. Lemak visceral mungkin berkontribusi lebih besar terhadap resistensi insulin dibandingkan lemak subkutan. Namun, keduanya diketahui terlibat dalam perkembangan sindroma metabolik. Pada obesitas tubuh bagian atas, sejumlah besar asam lemak non-ester dilepaskan dari jaringan adiposa, menyebabkan penumpukan lipid di



bagian tubuh lain seperti hati dan otot, sehingga selanjutnya mempertahankan resistensi insulin (Fahed et al., 2022).

Kolesterol adalah molekul lipofilik yang penting bagi kehidupan manusia. Ia memiliki banyak peran yang berkontribusi pada fungsi normal sel. Misalnya, kolesterol merupakan komponen penting dari membran sel. Ini berkontribusi pada penataan struktural membran dan mengatur fluiditasnya. Kolesterol berfungsi sebagai molekul prekursor dalam sintesis vitamin D, hormon steroid (seperti kortisol, aldosteron, dan androgen adrenal), dan hormon seks (seperti testosteron, estrogen, dan progesteron). Kolesterol juga merupakan komponen garam empedu, yang digunakan dalam pencernaan untuk memfasilitasi penyerapan vitamin A, D, E, dan K yang larut dalam lemak (Huff et al., 2024).

Kolesterol adalah senyawa 27 karbon dengan struktur unik dengan ekor hidrokarbon, inti sterol pusat yang terdiri dari empat cincin hidrokarbon, dan gugus hidroksil. Inti atau cincin sterol sentral merupakan karakteristik dari semua hormon steroid. Ekor hidrokarbon dan cincin tengahnya bersifat nonpolar, sehingga tidak bercampur dengan air. Oleh karena itu, kolesterol (lipid) dikemas bersama dengan apoprotein (protein) dan diangkut melalui aliran darah sebagai lipoprotein. Kolesterol sebagian besar bersifat lipofilik, sehingga diangkut dalam darah bersama dengan trigliserida dalam partikel lipoprotein (HDL, IDL, LDL, VLDL, kilomikron). Lipoprotein ini dapat dideteksi secara klinis untuk memperkirakan jumlah kolesterol dalam darah. Kilomikron tidak terdapat pada plasma non-puasa (Huff et al., 2024).

Manusia mensintesis kolesterol secara *de novo* dan memperoleh kolesterol tersebut dari makanan. Sintesis tersebut berlangsung di hati dan usus, masing-masing organ menyumbang sekitar 10% dari total kolesterol dalam tubuh. Trigliserida dan kolesterol makanan dikemas bersama dengan protein Apo di hati sebelum dilepaskan ke sirkulasi sebagai lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL). Pengemasan kolesterol bersama dengan protein Apo sangat penting



fat hidrofobik kolesterol tidak memungkinkan transportasi melalui darah. mengandung trigliserida, kolesterol, dan fosfolipid. Degradasi trigliserida LDL menghasilkan lipoprotein densitas rendah (LDL) yang lebih kecil dan

kaya akan kolesterol. Lipoprotein densitas rendah (LDL) yang kaya kolesterol bergerak melalui sirkulasi darah. Mereka dikirim ke jaringan perifer, di mana LDL dikenali oleh reseptor LDL pada membran sel dan diendositososis melalui endositosis yang dimediasi reseptor. Selain LDL, lipoprotein densitas tinggi (HDL) membawa kolesterol dari jaringan perifer ke hati dalam mekanisme transpor terbalik untuk membuang kelebihan kolesterol.

Meskipun semua sel dapat mensintesis kolesterol dalam jumlah kecil, hati adalah tempat utama sintesis kolesterol. Sintesis kolesterol terjadi di sitoplasma hati dan memerlukan enzim di sitoplasma dan retikulum endoplasma halus (SER). Langkah pertama biosintesis kolesterol melibatkan kondensasi 2 molekul asetil-KoA untuk membentuk asetoasetil-KoA. Selanjutnya, enzim sitosol HMG-CoA sintase menambahkan molekul ketiga asetil-KoA ke asetoasetil-KoA, membuat senyawa enam karbon yang disebut 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA). Isozim sintase HMG-CoA di mitokondria mengkatalisis reaksi pembatas laju dalam ketogenesis. HMG-CoA reduktase, suatu enzim pengatur dalam RE halus, mengkatalisis langkah selanjutnya, yang mereduksi HMG-CoA menjadi mevalonat. Sintesis mevalonat adalah langkah utama yang membatasi laju sintesis kolesterol. Serangkaian reaksi mengubah Mevalonat menjadi 3-isopentenil pirofosfat, farnesil pirofosfat, squalene, dan lanosterol. Lanosterol kemudian melewati proses terkait ER 19 langkah lainnya untuk akhirnya mensintesis kolesterol. Langkah terminal dikatalisis oleh reduktase 7-dehidrokolesterol yang mengubah 7-dehidrokolesterol menjadi kolesterol (Craig et al., 2023).

Sintesis kolesterol diatur dengan memodulasi HMG-CoA reduktase melalui mekanisme yang berbeda. Ini termasuk modifikasi kovalen enzim, penghambatan umpan balik alosterik yang mempengaruhi laju reaksi, kontrol hormonal, dan kontrol transkripsi ekspresi gen. HMG CoA reduktase diatur secara kovalen melalui aksi protein kinase teraktivasi adenosin monofosfat (AMP) (AMPK) dan fosfoprotein fosfatase yang mengalihkan enzim antara keadaan terdefosforilasi (tidak aktif) dan terfosforilasi (aktif). Ketika terdapat banyak kolesterol, kadar kolesterol yang tinggi menyebabkan penghambatan umpan balik untuk menurunkan aktivitas HMG-CoA reduktase. Dalam keadaan kenyang, dengan kelebihan substrat yang banyak, insulin dan tiroksin menyebabkan peningkatan



regulasi enzim. Hormon kontraindikasi kortisol, glukokortikoid, dan insulin adalah glukagon, yang memiliki efek penghambatan. Kontrol transkripsional ekspresi gen adalah mekanisme penting lainnya yang mengatur reduktase HMG-CoA. Hal ini melibatkan faktor transkripsi khusus, yang dikenal sebagai protein pengikat pengatur sterol, yang ada di membran RE. Dalam sel yang kekurangan kolesterol, SREBP diangkut ke kompleks Golgi, di mana mereka diproses untuk melepaskan fragmen aktif yang memasuki nukleus untuk mengikat SRE (elemen pengatur sterol) dan mengaktifkan transkripsi gen yang mengkode HMG-CoA reduktase dan enzim lain yang terlibat dalam biosintesis kolesterol. Ketika kadar kolesterol dalam sel tinggi, pengangkutan SREBP ke kompleks Golgi terhambat karena enzim berikatan dengan rangkaian protein lain yang menempel pada RE yang disebut 'insigs' (protein pemberi sinyal insulin). Hal ini mencegah pelepasan proteolitik dari fragmen aktif SREBP dari membran ER. Karena fragmen tidak tersedia untuk mengikat SRE di dalam nukleus, transkripsi gen target tidak lagi terjadi, dan HMG-CoA reduktase tidak diaktifkan (Craig et al., 2023).

Metabolisme kolesterol manusia sangatlah kompleks. Kolesterol dapat diperoleh dari makanan (eksogen) atau disintesis secara de novo oleh banyak sel dalam tubuh (endogen). Faktor makanan utama yang meningkatkan kadar kolesterol darah adalah tingginya asupan kolesterol itu sendiri atau asupan lemak jenuh dan kalori yang berlebihan. Hati adalah salah satu tempat utama sintesis kolesterol endogen. Kumpulan kolesterol intrahepatik diatur secara ketat dan mencerminkan penyerapan kolesterol makanan, biosintesis kolesterol, sekresi dan pengambilan kolesterol dari lipoprotein plasma, konversi kolesterol menjadi empedu, dan pengambilan kembali empedu dan kolesterol empedu. Konsentrasi kolesterol dalam darah orang yang normal berpuasa merupakan hasil metabolisme kolesterol dari sumber eksogen dan endogen. Selain faktor genetik, faktor lingkungan seperti asam lemak makanan, kelainan metabolisme, diabetes, dan obesitas juga mempengaruhi kadar kolesterol darah. Akibatnya, hiperkolesterolemia menyebabkan penyakit pembuluh darah aterosklerotik dekade kemudian. Diet, olahraga, dan beberapa obat tersedia untuk menurunkan kadar kolesterol darah (Arnold, 2020).



Di dalam sel, kolesterol memiliki beberapa fungsi penting. Beberapa kegunaan utama kolesterol berhubungan dengan membran sel. Hal ini diperlukan untuk struktur normal membran sel. Ini juga berkontribusi terhadap likuiditasnya. Fluiditas ini dapat mempengaruhi kemampuan beberapa molekul kecil untuk berdifusi melintasi membran dan pada akhirnya mengubah lingkungan internal sel. Selain itu, kolesterol di dalam membran juga berperan dalam transportasi intraseluler. Selain lokasinya di dalam membran sel, kolesterol mempunyai beberapa fungsi biologis lainnya. Perhatikan bahwa kolesterol dianggap sebagai molekul prekursor penting untuk sintesis vitamin D, kortisol, aldosteron, progesteron, estrogen, testosteron, garam empedu, dan lain lain (Huff et al., 2024).

Kolesterol memiliki banyak fungsi biologis dan diperlukan untuk homeostasis seluler normal. Ia bertindak sebagai prekursor asam empedu, membantu sintesis steroid dan vitamin D, dan memainkan peran sentral dalam menjaga kekuatan dan fluiditas membran sel. Semua golongan hormon steroid, seperti glukokortikoid, mineralokortikoid, dan hormon seks, merupakan turunan dari kolesterol. Sintesis terjadi di plasenta dan ovarium (estrogen dan progesteron), testis (testosteron), dan korteks adrenal (kortisol, aldosteron, androgen). Reaksi pembatas laju yang pertama mengubah kolesterol menjadi pregnenolon, yang kemudian dioksidasi dan diisomerisasi menjadi progesteron. Selain itu, ia dimodifikasi di dalam RE dan mitokondria melalui berbagai reaksi hidroksilasi terhadap hormon steroid lainnya (kortisol, androgen, aldosteron). Aldosteron bekerja terutama pada tubulus ginjal, merangsang ekskresi kalium dan penyerapan natrium dan air. Efek utamanya adalah peningkatan tekanan darah. Kortisol memungkinkan tubuh untuk mengatasi dan merespons stres dengan mempengaruhi metabolisme perantara. Tidak hanya glukoneogenesis yang meningkat, tetapi juga respon inflamasi dan imun. Androgen, khususnya testosteron, estrogen, dan progesteron, terlibat dalam diferensiasi seksual, hasrat seksual, spermatogenesis, dan produksi folikel (Craig et al., 2023).



itamin D3 (kolekalsiferol) dari kulit atau makanan dihidroksilasi oleh 25-silase untuk membentuk 25-hidroksikolekalsiferol (kalsidiol) dari yang larut dalam lemak dengan tulang punggung kolesterol empat cincin

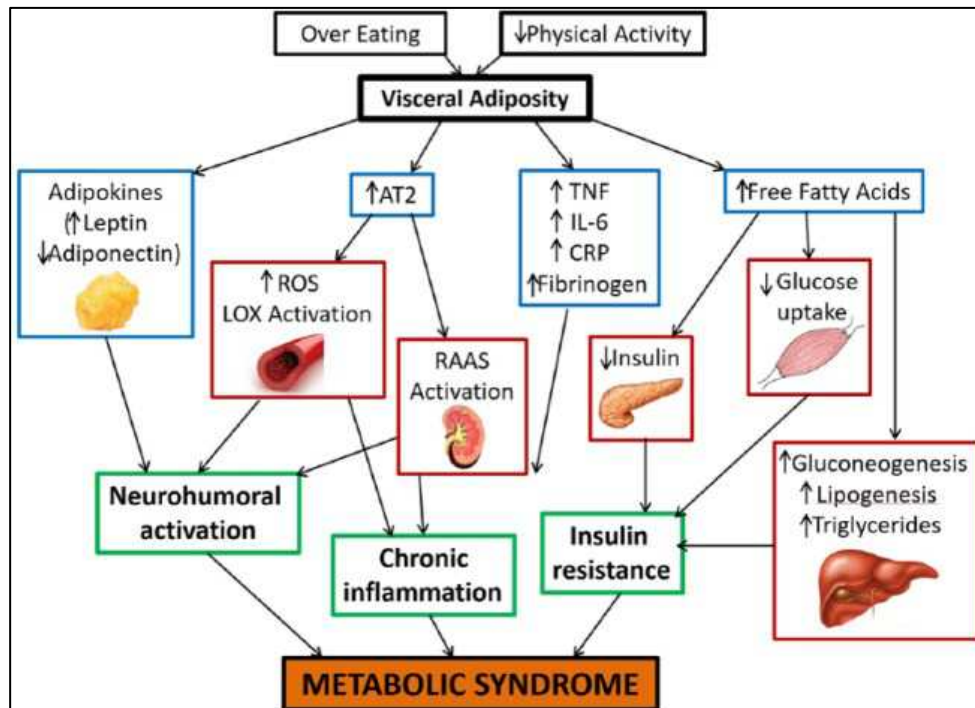
di hati. Kemudian dihidroksilasi lebih lanjut oleh 1- α -hidroksilase untuk membentuk 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol), yang aktif di ginjal. Vitamin D memainkan peran penting dalam diferensiasi terminal kondrosit hipertrofik dan mineralisasi matriks tulang selanjutnya. Selain itu, ia memainkan peran penting dalam mendukung homeostasis kalsium dengan memobilisasi kalsium dari tulang dan merangsang penyerapannya di usus dan reabsorpsi di ginjal. Empedu adalah campuran air dari senyawa anorganik dan organik, di antaranya fosfatidilkolin dan garam/asam empedu terkonjugasi adalah yang paling penting. Meskipun 15 sampai 30 gram garam/asam empedu diekskresikan oleh hati setiap hari, hanya sekitar 0,5 gram yang hilang melalui tinja melalui reabsorpsi empedu. Oleh karena itu, untuk menggantikan kolesterol yang hilang, hati mensintesis sekitar 0,5 gram kolesterol per hari. Kolesterol adalah tulang punggung sintesis asam empedu, suatu proses organel multiseluler yang kompleks. Sintesis ini mencapai dua tujuan. Pertama, tidak ada cara fisiologis untuk memecah kolesterol, sehingga tubuh menciptakan cara untuk mengeluarkannya, memungkinkan lemak dicerna melalui emulsifikasi dan selanjutnya dipecah oleh enzim pankreas (Craig et al., 2023).

2.1.4. Faktor Risiko

Beberapa faktor diduga berhubungan dengan timbulnya sindroma metabolik. Obesitas dan gaya hidup sedentari berkontribusi terhadap faktor risiko sindrom metabolik. Ini termasuk kolesterol tinggi, resistensi insulin, dan tekanan darah tinggi. Faktor risiko tersebut dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular dan diabetes tipe 2 (Mohamed et al., 2023).

Sindroma metabolik dan resistensi insulin sangat erat kaitannya sehingga banyak penyedia layanan kesehatan percaya bahwa resistensi insulin mungkin menjadi penyebab sindroma metabolik. Namun, tidak ditemukan hubungan langsung antara kedua penyakit tersebut. Perubahan hormonal akibat stres kronis juga dapat menyebabkan obesitas perut, resistensi insulin, dan peningkatan lipid darah (trigliserida dan kolesterol). Faktor lain yang dapat menyebabkan sindroma \times termasuk perubahan genetik dalam kemampuan memecah lemak (lipid) rah, usia yang lebih tua, dan masalah distribusi lemak tubuh. (Fahed et





Gambar 2. Patofisiologi Sindrom Metabolik
(Rochlani et al., 2017)

Lebih lanjut, efek kumulatif disfungsi endotel dan hipertensi akibat sindroma metabolik dapat menyebabkan penyakit jantung iskemik. Disfungsi endotel akibat peningkatan kadar aktivator plasminogen tipe 1 dan adipokin dapat bersifat trombotik dan hipertensi, menyebabkan resistensi pembuluh darah dan berkembangnya penyakit arteri koroner. Selain itu, dislipidemia yang berhubungan dengan sindroma metabolik dapat memicu proses aterosklerotik dan menyebabkan gejala penyakit jantung iskemik (NLA, 2024).

2.1.6. Penegakan Diagnosis

Anamnesis dan pemeriksaan fisik sangat penting untuk pengenalan, pengobatan, dan pencegahan penyakit. Pemeriksaan dimulai dengan tanda-tanda vital dan penampilan umum, yang dapat memberi petunjuk kepada dokter tentang penyakit potensial seperti hipertensi, dislipidemia, dan sindroma metabolik.

Meskipun tidak ada kelompok genetik yang teridentifikasi yang cenderung memiliki sindroma metabolik, terdapat kelainan genetik yang dapat mempengaruhi individu terhadap perkembangan sindrom metabolik dan resistensi insulin. Oleh karena itu, pasien harus ditanyai tentang potensi kelainan genetik



tersebut. Riwayat sosial dan gaya hidup juga harus diperiksa, karena terdapat faktor-faktor yang dapat dimodifikasi yang dapat berdampak signifikan terhadap perkembangan sindrom metabolik (Mohamed et al., 2023).

Pemeriksaan fisik sangat penting untuk diagnosis sindroma metabolik karena salah satu kriterianya melibatkan lingkaran pinggang. Selain itu, jika dicurigai, pasien harus diskriminasi untuk mengetahui manifestasi fisik resistensi insulin seperti neuropati perifer, retinopati, akantosis nigrikans. Seorang dokter harus mendengarkan bruit arteri yang mungkin disebabkan oleh penyakit aterosklerotik. Pasien dengan dislipidemia mungkin datang dengan xanthomas. Oleh karena itu, pemeriksaan fisik menyeluruh sangat penting untuk diagnosis sindroma metabolik (Swarup & Goyal, 2022).

Menurut *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), kelompok faktor metabolik yang terlibat meliputi:

a. Obesitas sentral

Seseorang dikatakan mengalami obesitas sentral jika memiliki lingkaran pinggang lebih dari 35 inci untuk wanita dan lebih dari 40 inci untuk pria. Tingginya angka pinggang adalah bentuk obesitas yang paling terkait erat dengan sindroma metabolik.

b. Tekanan darah tinggi 130/80 mmHg atau lebih tinggi

Tekanan darah normal didefinisikan sebagai kurang dari 120 mm Hg untuk tekanan sistolik (angka atas), dan kurang dari 80 mm Hg untuk tekanan diastolik (angka bawah). Tekanan darah tinggi sangat terkait dengan obesitas. Hal ini lazim dijumpai pada orang dengan resistensi insulin.

c. Gangguan glukosa darah puasa (GDP)

Ini berarti kadarnya sama atau lebih besar dari 100 mg/dL.

d. Kadar trigliserida tinggi lebih dari 150 mg/dl

Trigliserida adalah sejenis lemak dalam darah.

e. Kolesterol HDL rendah yaitu <40 mg/dL untuk pria dan <50 mg/dL untuk



a.

HLBI dan AHA merekomendasikan diagnosis sindroma metabolik ketika memiliki 3 atau lebih faktor di atas.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Sindrom Metabolik

Diagnosis of Metabolic Syndrome	
Adult Criteria 3+ criteria	Pediatric Criteria 2+ criteria
WC > 102 cm (men) or 88 cm (women)	WC \geq 90 th percentile for age and gender
Triglycerides \geq 150 mg/dL	Triglycerides \geq 150 mg/dL
HDL-C < 40 (men) or < 50 (women)	HDL-C < 40 mg/dL
Systolic BP > 130 mmHg or > 85 mmHg diastolic	Systolic BP \geq 130 or diastolic \geq 85 mmHg
Fasting glucose \geq 100 mg/dL Or known T2DM	Fasting glucose \geq 100 mg/dL Or known T2DM

Sumber : (NLA, 2024)

2.1.7. Pemeriksaan Penunjang

Setelah riwayat kesehatan dan pemeriksaan fisik menyeluruh, evaluasi harus diselesaikan dengan pemeriksaan klinis. Tes darah harus mencakup hemoglobin A1C untuk memeriksa resistensi insulin dan diabetes tipe 2. Panel lipid juga harus dilakukan untuk mendeteksi peningkatan kadar trigliserida yang tidak normal, kadar HDL yang rendah, dan peningkatan kadar lipoprotein densitas rendah. Evaluasi awal juga harus mencakup panel metabolik dasar untuk menilai disfungsi ginjal dan memeriksa kadar gula darah. Penelitian lebih lanjut seperti protein C-reaktif, panel hati, tiroid, dan asam urat dapat dilakukan untuk menyelidiki lebih lanjut adanya sindroma metabolik dan mendukung diagnosis (Fahed et al., 2022). Tes pencitraan dapat dipesan jika diperlukan. Misalnya, seseorang yang diduga mengidap penyakit arteri koroner aterosklerotik mungkin perlu menjalani elektrokardiogram untuk memeriksa tanda-tanda iskemia jantung, serangan jantung, aritmia, dan hipertensi yang terkait dengan penyakit jantung struktural. Jika perlu, pasien harus dievaluasi lebih lanjut dengan tes stres jantung seperti elektrokardiografi stres, ekokardiografi stres, tomografi komputasi emisi foton tunggal stres, atau pencitraan perfusi miokard. (Swarup & Goyal, 2022).



2.1.8. Tatalaksana

Penatalaksanaan harus diarahkan untuk mengobati gejala yang berkontribusi terhadap sindroma metabolik dan berpotensi membalikkan faktor risiko. Oleh karena itu, faktor yang dapat dimodifikasi seperti pola makan dan olahraga harus diprioritaskan pada pasien dengan sindroma metabolik. Menurut pedoman *Joint National Committee* (JNC) terbaru, target tekanan darah harus kurang dari 140/90 mmHg pada populasi umum dan 130/80 mmHg pada pasien diabetes. Pedoman JNC 8 terbaru juga menyatakan bahwa nilai target untuk pasien berusia di atas 60 tahun harus kurang dari 150/90 mmHg (Fahed et al., 2022).

Pasien dengan hipertrigliseridemia dengan trigliserida lebih besar dari 150 mg/dL harus dievaluasi dan memerlukan pemeriksaan lebih lanjut termasuk analisis lipid lengkap, kadar hormon perangsang tiroid, urinalisis, dan tes fungsi hati. Setelah analisis komprehensif, pasien harus diberi konseling terlebih dahulu tentang perubahan gaya hidup seperti berhenti merokok, penurunan berat badan, dan perubahan pola makan dan olahraga. Dokter memulai pengobatan ketika kadar hipertrigliseridemia melebihi 500 mg/dL, dan pasien biasanya mengalami gangguan dislipidemia campuran pada saat ini (Suastika, 2020). Pasien biasanya menerima terapi statin intensitas sedang hingga tinggi terlebih dahulu. Namun, fibrat, niasin, dan asam omega juga dapat digunakan untuk mengobati hipertrigliseridemia. Peningkatan kadar LDL juga harus ditangani secara agresif pada pasien ini, terutama jika skor risiko *Atherosclerotic Cardio Vascular Disease* (ASCVD) $>7,5\%$, yang menunjukkan risiko ASCVD pasien dalam 10 tahun. Pasien-pasien ini harus menerima terapi statin intensitas tinggi dengan tujuan mengurangi LDL sebesar 50% (Suastika, 2020).

Pasien yang sangat gemuk mungkin mendapat manfaat dari operasi bariatrik. Operasi bariatrik dianggap sebagai pengobatan tunggal yang paling efektif untuk sindroma metabolik. Operasi yang paling umum dilakukan adalah ligasi lambung dengan laparoskopi yang dapat disesuaikan, bypass lambung



dan gastrektomi dengan laparoskopi. Operasi bariatrik dilakukan pada pasien dengan BMI ≥ 40 kg/m² atau pasien dengan BMI ≥ 35 kg/m² dengan penyakit penyerta lainnya. Pasien harus menjalani tindak lanjut jangka

panjang setelah operasi untuk menghindari komplikasi bedah, nutrisi, dan psikiatri (Swarup & Goyal, 2022).

2.2. *Hepatocellular Carcinoma* (HCC)

2.2.1. Definisi

Hepatocellular Carcinoma (HCC) adalah tumor primer hati dan merupakan lebih dari 90% tumor hati primer (Cucarull et al., 2022). HCC terjadi pada sekitar 85% pasien yang didiagnosis dengan sirosis (Asafo-Agyei & Samant, 2024). HCC kini menjadi penyebab kanker dengan urutan kelima di seluruh dunia. Penyebab kematian akibat kanker kedua setelah kanker paru-paru pada pria adalah HCC. Tingkat kelangsungan hidup HCC dalam lima tahun adalah 18% dan menempati urutan kedua setelah kanker pankreas. Faktor risiko yang signifikan untuk HCC termasuk hepatitis virus (hepatitis B dan hepatitis C), penyakit hati alkoholik, dan *Non-Alcoholic Liver Steatohepatitis* (NASH) dan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). HCC terjadi pada 80%-90% pasien sirosis. Insiden tahunan HCC pada pasien sirosis adalah 2-4% (Chidambaranathan-Reghupaty et al., 2021).

2.2.2. Epidemiologi

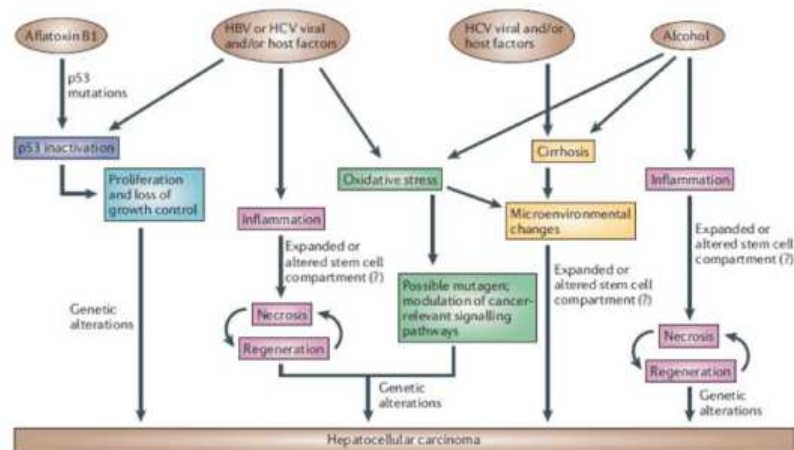
HCC merupakan neoplasma keenam yang paling sering terjadi dan penyebab kematian terkait kanker ketiga yang paling sering terjadi, dengan sekitar 900.000 kasus baru dan 830.000 kematian pada tahun 2020. Di antara kanker hati, HCC menyumbang sekitar 75% dari tumor hati primer (Cucarull et al., 2022).

HCC kini menjadi penyebab kanker paling umum kelima di seluruh dunia. Hampir 841.000 kasus baru HCC didiagnosis pada tahun 2018. Penyebab kematian akibat kanker kedua setelah kanker paru-paru pada pria adalah HCC. Sebanyak 780.000 kematian pada tahun 2018 disebabkan oleh HCC. HCC tiga kali lebih umum terjadi pada pria dibandingkan wanita. Lebih dari 80% kasus baru HCC terjadi di negara-negara berkembang seperti Afrika Sub-Sahara, Asia Tenggara, dan Tiongkok yang memiliki angka infeksi virus hepatitis B yang tinggi (Chidambaranathan-Reghupaty et al., 2021).



AFLD kini menjadi penyebab utama HCC di seluruh dunia, terutama di negara barat. Insiden HCC diperkirakan meningkat sebesar 122% di

Amerika Serikat karena peningkatan obesitas dan diabetes antara tahun 2016 dan 2030. Usia rata-rata HCC di AS adalah 64 tahun. Infeksi HCV sebagian besar didiagnosis pada pasien yang lahir antara tahun 1945 dan 1965. Tingkat kelangsungan hidup HCC selama lima tahun adalah 18% dan menempati urutan kedua setelah kanker pankreas (Asafo-Agyei & Samant, 2024).



Gambar 3. Mekanisme hepatokarsinogenesis

(Farazi, DePinho, 2006)

2.2.3. Etiologi

Hepatitis B, hepatitis C, penyakit hati alkoholik, dan *Non-Alcoholic Liver Steatohepatitis* (NASH) dan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) merupakan faktor etiologi berkembangnya HCC (Brown & Scharschmidt, 2021).

a. Virus Hepatitis

Virus hepatitis B kronis dan virus hepatitis C kronis dikaitkan dengan lebih dari 70% kasus HCC. Virus Hepatitis B adalah virus berselubung, sebagian virus beruntai ganda, genom DNA sirkular, dan termasuk dalam keluarga Hepadnavirus. Hepatitis B mempengaruhi lebih dari 250 juta orang di seluruh dunia dan merupakan penyebab paling umum dari hepatitis kronis di seluruh dunia. Integrasi genom virus hepatitis B ke dalam genom inang merupakan patogenesis utama onkogenesis pada HBV. Penyisipan genom virus ke dalam genom inang mempromosikan ekspresi promotor *telomerase reverse transkriptase* (TERT) pada genom inang, yang mengakibatkan mutasi yang menyebabkan 60% kasus HCC (Tripathi



& Mousa, 2023).

Perubahan genetik lainnya termasuk mutasi pada TP53 (mempengaruhi siklus sel), beta-1 catenin (CTNNB1), *axis inhibitor-1* (AXINI), protein 1A yang mengandung domain interaksi kaya AT (ARID1A), dan ARID2 (proliferasi kromatin). Infeksi virus Hepatitis B dan virus Hepatitis C masing-masing menyumbang 56% dan 20% dari kasus HCC yang didiagnosis di seluruh dunia. HCC dapat terjadi tanpa adanya sirosis pada pasien yang terinfeksi infeksi virus hepatitis B. Lebih dari 80% HCC terkait HBV mempunyai penyakit sirosis. Prediktor risiko yang kuat untuk HCC pada pasien dengan HBV mencakup peningkatan kadar DNA HBV serum (sama dengan atau lebih dari 10.000 salinan/mL). Hal ini tidak bergantung pada status antigen hepatitis B (HBeAg) pasien. Selain itu, positifnya antigen hepatitis B e dikaitkan dengan peningkatan kejadian HCC. Ini mungkin merupakan indikator fase replikasi yang berkepanjangan. HBV genotipe C dikaitkan dengan peningkatan risiko HCC. Pasien dengan jumlah virus hepatitis B yang rendah tetapi tingkat antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) yang tinggi dengan kadar lebih dari 1000 IU/mL berhubungan secara signifikan dengan HCC. Koinfeksi virus dengan virus hepatitis C dan virus hepatitis delta meningkatkan risiko berkembangnya HCC (Asafo-Agyei & Samant, 2024).

Virus Hepatitis C (HCV) adalah virus RNA beruntai ganda sebagian, plus-sense dengan 11 genotipe utama, dan 15 sub tipe berbeda. HCV genotipe 1b sering dikaitkan dengan HCC. HCV tidak berintegrasi dengan genom inang. Sirosis adalah langkah penting dalam karsinogenesis virus untuk HCC. Peradangan kronis pada infeksi virus hepatitis C kronis yang diikuti dengan fibrosis, nekrosis, dan regenerasi berkontribusi terhadap perkembangan HCC. Penanda molekuler yang tercatat dalam karsinogenesis hati meliputi protein struktural dan non-struktural virus (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, dan NS5B).

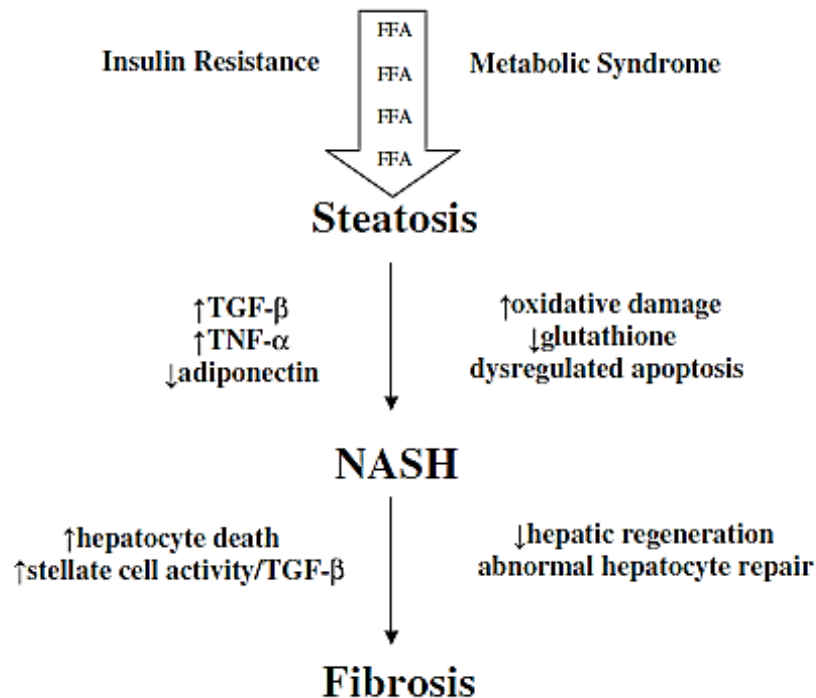
terkait HCV kebanyakan terjadi pada pasien dengan sirosis atau fibrosis lanjut. Lebih sedikit kasus HCC terkait HCV yang telah dilaporkan pasien tanpa sirosis. Sebanyak 20% kasus HCC yang didiagnosis di



seluruh dunia disebabkan oleh HCV. Koinfeksi virus dengan virus hepatitis B dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker hati (Cho et al., 2021).

b. *Non-Alcoholic Liver Steatohepatitis* (NASH) dan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

NASH adalah kelebihan lemak di hepatosit tanpa adanya riwayat alkohol. NAFLD sebagian besar terjadi pada keadaan sindroma metabolik. Sindroma metabolik terjadi pada pasien dengan resistensi insulin, hipertensi, hipertrigliseridemia, dan obesitas perut, yang meningkatkan risiko kardiovaskular.

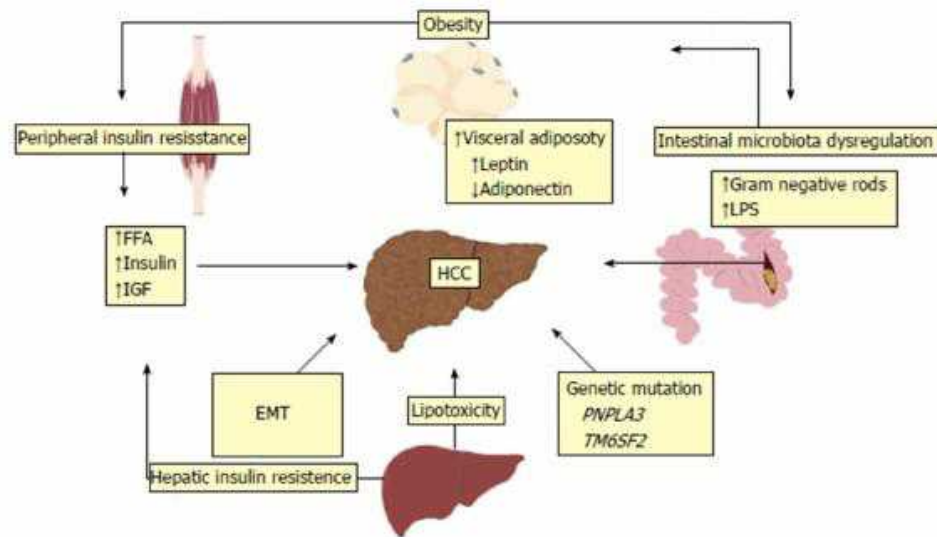


Gambar 4. Patogenesis NAFLD

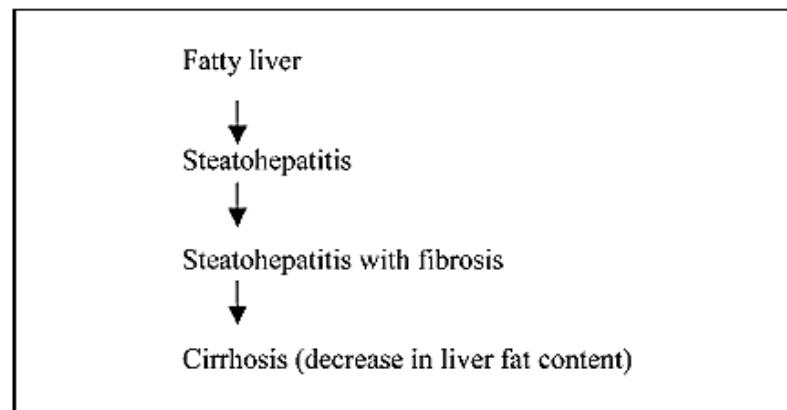
(Clark JM, Brankati FL, Diehl AM. 2002)

NAFLD kini menjadi penyebab utama HCC di seluruh dunia, terutama di negara-negara barat. Sebanyak 13% pasien yang tercatat menderita HCC latar belakang sirosis diketahui menderita NAFLD. Insiden HCC kirakan meningkat sebesar 122% di Amerika Serikat karena peningkatan tas dan diabetes antara tahun 2016 dan 2030 (Asafo-Agyei & Samant,).





Gambar 5. Faktor resiko dan mekanisme NAFLD, NASH terkait HCC
(Gouripur, Kaliwal, 2013)



Gambar 6. Stadium progresi NAFLD
(Clark JM, Brankati FL, Diehl AM. 2002)

c. Alkohol

Sebanyak 30% HCC berhubungan dengan riwayat konsumsi alkohol berlebihan di Amerika Serikat. Alkohol dapat, secara langsung dan tidak langsung, menyebabkan HCC. Alkohol secara tidak langsung dapat menyebabkan HCC melalui sirosis. Alkohol menyebabkan peningkatan stres

atif reaktif dan peradangan. Minum alkohol lebih dari 80 g/hari meningkatkan risiko HCC hingga lima kali lipat (Asafo-Agyei & Samant, 2013).



d. Aflatoksin

Aflatoksin B1 merupakan mikotoksin yang dihasilkan oleh *Aspergillus flavus* dan *Aspergillus parasiticus*. Penyakit ini banyak ditemukan di Afrika Sub-Sahara dan Asia Tenggara, tempat jamur mencemari biji-bijian. Karsinogenesis sebagian besar melalui mutasi gen penekan tumor (p53). Aflatoksin B1 dikaitkan dengan peningkatan risiko HCC pada pasien dengan virus hepatitis B kronis.

2.2.4. Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya HCC termasuk kelebihan zat besi, penyakit penyimpanan glikogen, penyakit Wilson, penyakit antitripsin alfa satu, hipersitruinemia, sindrom Alagille, dan porfiria intermiten akut (Chen et al., 2020).

2.2.5. Patofisiologi

Sirosis adalah tahap penting dalam karsinogenesis virus untuk HCC. Integrasi genom virus hepatitis B ke dalam genom inang merupakan patogenesis utama onkogenesis pada HBV. Penyisipan genom virus ke situs promotor telomerase reverse transkriptase (TERT) pada genom manusia mengakibatkan mutasi yang menyebabkan 60% kasus HCC. Perubahan genetik lainnya termasuk mutasi pada TP53 (mempengaruhi siklus sel), beta-1 catenin (CTNNB1), *axis inhibitor-1* (AXINI), protein 1A yang mengandung domain interaksi kaya AT (ARID1A), dan ARID2 (proliferasi kromatin). Peradangan kronis pada infeksi virus hepatitis C kronis yang diikuti dengan fibrosis, nekrosis, dan regenerasi berkontribusi terhadap perkembangan HCC. Penanda molekuler yang tercatat dalam karsinogenesis hati meliputi protein struktural dan non-struktural virus (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, dan NS5B). HCC terkait HCV kebanyakan terjadi pada pasien dengan sirosis atau fibrosis stadium lanjut (Asafo-Agyei & Samant, 2024).

Asal sel HCC masih sulit dipahami, mungkin karena heterogenitas kanker hati dalam tumor yang sama dan antara tumor yang berbeda. HCC muncul dari mutasi somatik dan perubahan epigenomik. Meskipun sebagian besar adalah gen '*passenger*', beberapa di antaranya dianggap sebagai '*drivers*' yang menjawab atas aktivasi jalur sinyal utama yang mengarah ke



hepatokarsinogenesis. Pada nodul displastik dan HCC yang sudah terbentuk, mutasi promotor TERT, yang mengkode sintesis telomer reverse transkriptase, sering terjadi (6% pada LGDN, 20% pada HGDN, dan 60% pada HCC). HBV juga dapat menginduksi mutagenesis insersi pada promotor TERT, serta virus terkait adeno tipe 2 (AAV2), meskipun pada tingkat yang jauh lebih singkat. Jalur WNT- β -catenin sering diaktifkan pada HCC karena mutasi pada AXIN1 dan CTNNB1 (11-37% kasus). Inaktivasi p53 dan perubahan kontrol siklus sel (CDKN2A) juga umum terjadi pada HCC, terutama pada paparan aflatoksin B1 dan infeksi HBV. Selain itu, cacat pada kompleks remodeling kromatin dan regulator epigenetik sering ditemukan pada HCC, termasuk mutasi pada faktor terkait BRG1 atau HRBM (BAF) (Cucarull et al., 2022).

Patofisiologi HCC bersifat kompleks di bidang molekuler seperti deregulasi siklus sel, perubahan metilasi DNA, ketidakstabilan kromosom, imunomodulasi, transisi epitel ke mesenkim, peningkatan sel induk HCC dan disregulasi mikroRNA (miRNA). Meskipun mekanisme penyakit bervariasi tergantung pada etiologi yang mendasarinya, urutan yang umum terjadi adalah kerusakan hati, peradangan kronis, fibrosis, sirosis, dan HCC. Pelepasan mediator molekul seperti *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) dari sel yang rusak atau nekrotik, dan *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) oleh virus menimbulkan respons imun bawaan melalui aktivasi *Pattern Recognition Receptors* (PRR) seperti *Toll-like receptor* (TLR), Reseptor lektin tipe C, Reseptor mirip Domain Oligomerisasi Pengikat Nukleotida (NOD) dan reseptor mirip gen I (RIG-I) yang diinduksi asam retinoat terdapat pada berbagai sel imun yang menyebabkan respons inflamasi. Respon inflamasi akut akan teratasi setelah stimulus eksternal dihilangkan, sedangkan inflamasi kronis yang tidak teratasi dapat menyebabkan fibrosis dan akhirnya sirosis. Kebanyakan HCC (80-90%) didahului oleh kejadian sirosis (Janevska et al., 2021).

2.2.6 Penegakan Diagnosis



ambaran HCC bergantung pada stadium tumor dan latar belakang sirosis. Jika tidak berhubungan dengan sirosis mungkin tidak menunjukkan gejala di awal penyakit. Usia rata-rata timbulnya gejala klinis HCC adalah 69

tahun (Asafo-Agyei & Samant, 2024).

- a. Pasien HCC yang berhubungan dengan sirosis mungkin datang dengan gejala gagal hati dekomensasi, termasuk penyakit kuning yang memburuk, *pruritus*, *ensefalopati hepatic*, asites, massa yang teraba di perut bagian atas, demam, *malaise*, penurunan berat badan, rasa cepat kenyang, distensi perut, dan *cachexia*. Sakit perut adalah gejala paling umum pada HCC (Cucarull et al., 2022).
- b. Sindrom paraneoplastik pada pasien HCC dapat muncul dengan gejala hipoglikemia, eritrositosis, hiperkalsemia, diare, dan temuan kulit seperti *pemfigus foliaceus*, *ptiriasis rotunda*, *dermatomyositis*, dan tanda *Leser-Trelat*.
- c. Pasien yang bergejala mungkin mengalami perdarahan varises, perdarahan intraperitoneal, ikterus obstruktif, abses hati piogenik, dan ensefalopati hepatic.
- d. Metastasis HCC ekstrahepatik yang paling umum adalah ke paru-paru, kelenjar getah bening intra-abdomen, tulang, dan adrenal.

2.2.7. Pemeriksaan Penunjang

a. Biokimia

Tes fungsi hati seperti bilirubin, *alanine aminotransferase* (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST), *alkaline phosphatase* (ALP), dan albumin mungkin meningkat selama evaluasi awal. Ini mungkin menunjukkan tingkat keparahan penyakitnya. Temuan laboratorium abnormal lainnya yang diidentifikasi pada pasien dengan penurunan fungsi atau cadangan hati sintetik meliputi: *international normalized ratio* (INR), *prothrombin time* (PT), *trombositopenia*, anemia, hiponatremia, atau termasuk hipoglikemia. Pasien dengan HCC stadium lanjut, hepatitis kronis, atau HCC terkait sirosis lebih mungkin mengalami temuan ini. Pasien dengan HCC stadium awal tanpa sirosis mungkin memiliki *Liver Function Test* (LFT) normal pada gejala awal. Hipoglikemia, hiperkalsemia, dan polisitemia dapat terjadi pada pasien dengan aran paraneoplastik HCC (Cucarull et al., 2022).



b. Serum Alfa-Fetoprotein (AFP)

AFP adalah glikoprotein serum yang diproduksi oleh kantung kuning telur janin dan hati janin selama masa kehamilan. Peningkatan kadar AFP serum merupakan ciri khas HCC stadium lanjut. Hal ini tidak berkorelasi dengan ukuran tumor atau invasi pembuluh darah. Sekitar 40% HCC kecil tidak mensekresi AFP. HCC non-sirosis dini memiliki kadar AFP serum yang normal. Sensitivitas AFP serum sekitar 66% dan spesifisitas 80% dengan batas 10,9 ng/ml (nilai normal antara 10 dan 20 ng/mL). Peningkatan kadar AFP serum yang nyata lebih dari 200 ng/ml sangat spesifik namun memiliki sensitivitas sedang untuk mendeteksi HCC. Mendeteksi HCC pada pasien dengan penyakit hati bersamaan menggunakan titik potong 500 ng/mL memiliki spesifisitas lebih dari 90%. Kadar AFP serum dapat meningkat pada pasien dengan hepatitis kronis, sirosis, kehamilan, dan tumor kuman dan non-kuman lainnya. AFP digunakan dengan *Ultrasonografi* (USG) untuk pengawasan. Biomarker lainnya termasuk *des-gamma-carboxyprotrombin* (DCP) dan AFP terikat lektin, yang mungkin meningkat pada HCC (Asafo-Agyei & Samant, 2024).

c. Pencitraan

HCC dapat didiagnosis dengan USG, *computerized tomography* (CT), atau *magnetic resonance imaging* (MRI).

1) USG

USG adalah tes skrining non-invasif yang biasa digunakan untuk HCC dan observasi HCC. Sensitivitas dan spesifisitas masing-masing berkisar antara 51 hingga 87% dan 80 hingga 90%. Ultrasonografi non-kontras digunakan untuk menentukan ukuran HCC, morfologi, lokasi, dan invasi vaskular. HCC dapat bersifat *hypoechoic* atau *hyperechoic* tergantung pada latar belakang infiltrasi lemak atau fibrosis. HCC menunjukkan peningkatan aliran darah dan angiogenesis. USG terbatas untuk mendeteksi tumor yang berukuran kurang dari 2 cm. *Contrast enhanced ultrasound* (CEUS) digunakan untuk mengkarakterisasi lesi yang terdeteksi selama pemeriksaan ultrasonografi non-kontras. CEUS memiliki



spesifisitas lebih dari 97% dan sensitivitas 90% dalam mendiagnosis lesi yang sebelumnya terbukti sebagai HCC pada USG nonkontras. Ultrasonografi dengan dan tanpa serum alfa-fetoprotein direkomendasikan setiap 6 bulan untuk pengawasan HCC pada pasien risiko tinggi (Asafo-Agyei & Samant, 2024).

2) *Computed Tomography* (CT)

Kriteria pencitraan untuk mendeteksi HCC menggunakan CT scan tiga fase mencakup peningkatan tinggi pada fase arteri dan pembersihan cepat pada fase vena portal.

Sensitivitas dan spesifisitas CT dengan kontras per lesi masing-masing adalah 65% dan 96%. Untuk lesi yang lebih kecil dari 2 cm, sensitivitasnya turun hingga 40%. Nilai prediksi positif meningkat hingga lebih dari 92% untuk lesi yang lebih besar dari 2 cm (Asafo-Agyei & Samant, 2024).

3) MRI

Gambar T1 mungkin isointens hingga hiperintens tergantung pada derajat fibrosis, lemak, dan nekrosis. Gambar hiperintens pada T1 sebagian besar merupakan tumor yang berdiferensiasi baik dan tampak isointens pada gambar T2. Tumor yang berdiferensiasi buruk atau sedang tampak isointens pada gambar T1 dan hiperintens pada gambar T2. Kontras MRI memiliki sensitivitas 77%-90% dan spesifisitas 84-97%.

d. Biopsi Hati

Biopsi hati tidak dilakukan secara rutin untuk HCC karena prosedur ini dikaitkan dengan risiko penyebaran tumor dan pendarahan, serta hasil negatif palsu jika tidak diperoleh jaringan dari lokasi yang tepat. Biopsi hati memiliki sensitivitas 66%-93% tergantung ukuran tumor, nilai prediksi positif, dan spesifisitas 100%. AASLD merekomendasikan biopsi pada lesi yang tidak khas untuk HCC pada pencitraan dengan kontras dan dikategorikan sebagai LI-S-M atau LI-RADS-4. Beberapa biomarker untuk meningkatkan akurasi diagnosis HCC dari nodul displastik tingkat tinggi antara lain *heat shock protein* (SP70), *glypican-3* (GPC3), dan *glutamin synthetase* (GS).



2.2.8. Pemeriksaan Histopatologi

HCC adalah tumor ganas pada hepatosit. Gambaran sitologi bergantung pada diferensiasi hepatosit. Dari HCC yang berdiferensiasi baik hingga yang berdiferensiasi buruk. Pola arsitektur trabekuler adalah yang paling umum. Pola lainnya termasuk *pseudoacinar* (asinar dengan bahan berprotein), kompak dan *sarcomatoid*. Histologi mungkin menunjukkan variasi, sesuai dengan diferensiasi jaringan: (Asafo-Agyei & Samant, 2024)

- a. *Well-Differentiated*: sel lebih kecil dari sel normal, atipia inti minimal, kepadatan inti dua kali lipat hati normal.
- b. *Moderately Differentiated*: sel tumor lebih besar dengan sitoplasma lebih eosinofilik, kelenjar semu, nukleolus berbeda, empedu, dan sel tumor raksasa.
- c. *Poorly Differentiated*: sel tumor besar dengan inti hiperkromatik yang menonjol, pleomorfisme mungkin memiliki sel gelendong atau area sel kecil.

2.2.9. Tatalaksana

a. Reseksi Bedah

Pasien dengan klasifikasi *Barcelona-clinic liver cancer* (BCLC) pada stadium sangat awal (0) dan stadium awal (A) adalah kandidat ideal untuk reseksi bedah. Stadium sangat awal (0) telah mempertahankan fungsi hati, status kinerja kelompok onkologi kooperatif Eropa (ECOG-PS) skor 0, dan nodul soliter 2 cm. Untuk pasien dengan tahap awal (A) dengan fungsi hati yang terjaga dan skor ECOG-PS 0 dan dengan nodul soliter lebih dari 2 cm merupakan kandidat reseksi bedah yang tepat.

Pasien dengan Child –Turcotte –Pugh A dan tanpa hipertensi portal yang signifikan secara klinis memiliki hasil reseksi bedah yang baik. Pasien dengan HCC kecil (tumor kurang dari 5 cm) dan Child-Pugh A memiliki tingkat kelangsungan hidup masing-masing sebesar 70% dan 35% pada 5 dan 10 tahun, tingkat kelangsungan hidup bebas kekambuhan sebesar 36% dan 22%. Faktor kekambuhan HCC setelah reseksi bedah meliputi invasi mikro dan makrovaskuler, diferensiasi tumor, dan adanya nodul satelit. Risiko



kekambuhan dalam lima tahun mencapai 70%. Terapi tambahan belum terbukti mengurangi risiko kekambuhan (Kotsifa et al., 2022).

b. Transplantasi Hati

Transplantasi hati dikaitkan dengan pengangkatan tumor dan potensi penyembuhannya. Kriteria Milan untuk transplantasi hati adalah nodul tunggal dengan diameter kurang dari atau sama dengan 5 cm atau tidak lebih dari tiga nodul, dengan diameter tidak lebih dari 3 cm tanpa invasi makrovaskular dan penyebaran ekstrahepatik. Seorang pasien yang memenuhi kriteria Milan untuk transplantasi hati dikaitkan dengan kelangsungan hidup 60%-80% dan 50% masing-masing pada 5 dan 10 tahun. Kekambuhan HCC pasca transplantasi kurang dari 15%. Kriteria Milan telah menjadi patokan untuk transplantasi hati pada pasien HCC dan dianut oleh *United Network for Organ Sharing* (UNOS). Terapi tambahan telah terbukti hemat biaya pada pasien HCC yang menunggu transplantasi hati. Terdapat peningkatan moderat dalam angka harapan hidup ketika menunggu transplantasi hati.

c. Ablasi Tumor

Pasien dengan klasifikasi BCLC sangat awal (0) dan tahap awal (A) yang tidak memenuhi kriteria reseksi bedah sesuai untuk ablasi. Ablasi adalah dengan memodifikasi suhu tumor lokal dengan menggunakan *radio frequency ablation* (RFA), *cryotherapy*, *microwave*, atau terapi laser atau injeksi bahan kimia, termasuk etanol, garam mendidih, dan asam asetat. Ablasi frekuensi radio telah terbukti memiliki terapi ablatif yang lebih unggul pada pasien dengan tumor lebih besar dari 2 cm dibandingkan dengan injeksi etanol perkutan dan asam asetat. Lebih sedikit komplikasi yang dikaitkan dengan ablasi dibandingkan dengan reseksi bedah (Kotsifa et al., 2022).

d. *Transarterial chemoembolization* (TACE)

Terapi transarterial dipertimbangkan untuk pasien dengan BCLC stadium menengah (B). Tahap menengah (B) telah mempertahankan fungsi ECOG-PS 0, dan multinodular tanpa invasi makrovaskular atau penyebaran ekstrahepatik. *Transarterial chemoembolization* (TACE) adalah agen sitotoksik intraarterial dan selanjutnya embolisasi arteri yang



memberi makan ke tumor. TACE dikontra indikasikan pada pasien dengan sirosis dekompensasi. Metaanalisis mengungkapkan tingkat respons objektif sebesar 52,5% dan kelangsungan hidup secara keseluruhan sebesar 70,3%, 40,4%, dan 32,4% masing-masing pada 1, 3, dan 5 tahun. *Selective internal radiation therapy* (SIRT) adalah infus mikrosfer radioisotop ytrium-90 intraarterial. Hal ini dipertimbangkan untuk pasien dengan BCLC stadium menengah (B). Tidak ada manfaat yang ditunjukkan pada pasien dengan BCLC stadium lanjut (C) (Kotsifa et al., 2022).

e. Kemoterapi Sistemik

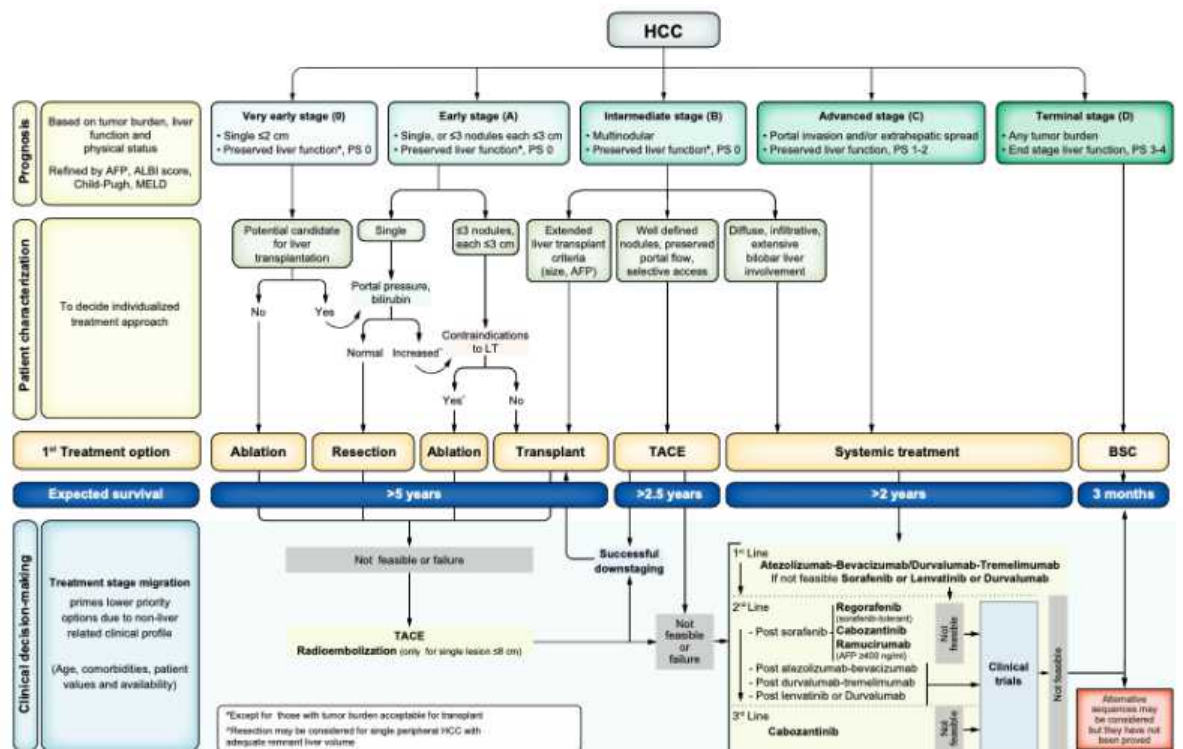
Sorafenib adalah pengobatan lini pertama untuk pasien BCLC stadium lanjut (C) dengan fungsi hati yang terjaga, skor ECOG-PS 1-2, dan invasi makrovaskular atau penyebaran ekstrahepatik. Sorafenib adalah penghambat multikinase. *Sorafenib hepatocellular carcinoma assessment randomized protocol* (SHARP) menunjukkan kelangsungan hidup rata-rata 10,7 bulan untuk pasien yang menerima sorafenib dibandingkan dengan 7,9 bulan pada kelompok plasebo. Selain itu, sorafenib terbukti efektif di wilayah Asia-Pasifik dengan pasien yang menderita HCC stadium lanjut (Girardi et al., 2023).

Efek samping yang umum dari sorafenib termasuk *eritrodisestesia palmar-plantar*, diare, penurunan berat badan, dan hipertensi. Lenvatinib terbukti tidak inferior, namun tidak lebih unggul dari sorafenib. Lenvatinib telah disetujui sebagai agen kedua untuk pengobatan lini pertama HCC lanjut oleh *Food Drug Association* (FDA). Lenvatinib dikaitkan dengan penurunan berat badan yang signifikan tetapi *eritrodisestesia palmar-plantar* lebih sedikit jika dibandingkan dengan sorafenib. Pasien yang tidak toleran atau mengalami perkembangan tumor pada sorafenib dimulai dengan pengobatan lini kedua. Regorafenib, yang merupakan penghambat multikinase, telah disetujui oleh FDA sebagai pengobatan lini kedua untuk HCC tingkat lanjut. Obat lini kedua lainnya termasuk cabozantinib, ramucirumab, dan nivolumab, yang merupakan

hambat pos pemeriksaan imun kematian sel 1 (PD-1) terprogram (Asafo-i & Samant, 2024).



Strategi pengobatan yang diperbarui dalam manajemen HCC. BCLC merekomendasikan pengobatan HCC sesuai dengan lima tahap yang ditentukan. Perawatan kuratif lokal termasuk reseksi, ablasi, atau transplantasi dianjurkan untuk pasien tanpa gejala dengan fungsi hati yang terjaga dan beban tumor yang rendah. Terapi sistemik harus diterapkan pada pasien stadium lanjut atau bahkan stadium menengah, ketika transplantasi bukan merupakan pilihan dan kemoembolisasi tidak direkomendasikan karena adanya hipertensi portal atau jumlah/lokasi nodul. Terapi sistemik terkini disajikan dalam gambar di bawah (Cucarull et al., 2022).



Gambar 7. Strategi Pengobatan *Hepatocellular Carcinoma* menurut *The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* (Maria R et al., 2022)



Prognosis

Prognosis HCC bergantung pada beban tumor dan disfungsi hati. Tingkat prognosa lima tahun untuk HCC adalah 18 %, nomor dua setelah kanker. Prognosis pasien HCC bergantung pada ukuran tumor, diferensiasi atau

keganasan tumor berdasarkan histopatologi, tingkat keparahan penyakit hati yang mendasari, adanya metastasis, dan penyebaran tumor ke struktur sekitarnya. HCC dengan kadar alfa-fetoprotein tinggi berhubungan dengan HCC yang berdiferensiasi buruk dan memiliki prognosis yang buruk. Pasien dengan HCC dan HBeAg terkait virus hepatitis B mempunyai prognosis yang buruk dan frekuensi kekambuhan HCC yang tinggi. Konsentrasi DNA virus hepatitis B serum yang tinggi meningkatkan risiko HCC dan kekambuhan. Diabetes merupakan faktor risiko berkembangnya karsinoma hepatoseluler dan juga berhubungan dengan prognosis yang buruk. Kadar AFP serum yang tinggi dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa peningkatan kadar AFP dapat memprediksi risiko kekambuhan tumor setelah reseksi bedah atau respons terhadap pengobatan lokal dan kelangsungan hidup pada HCC. VEGF, angiopoietin 2 (Ang2), atau KIT dapat meningkatkan prediksi prognostik, namun penanda ini harus diterapkan dalam evaluasi individu pada pasien tertentu (Cucarull et al., 2022).

2.2.11. Komplikasi

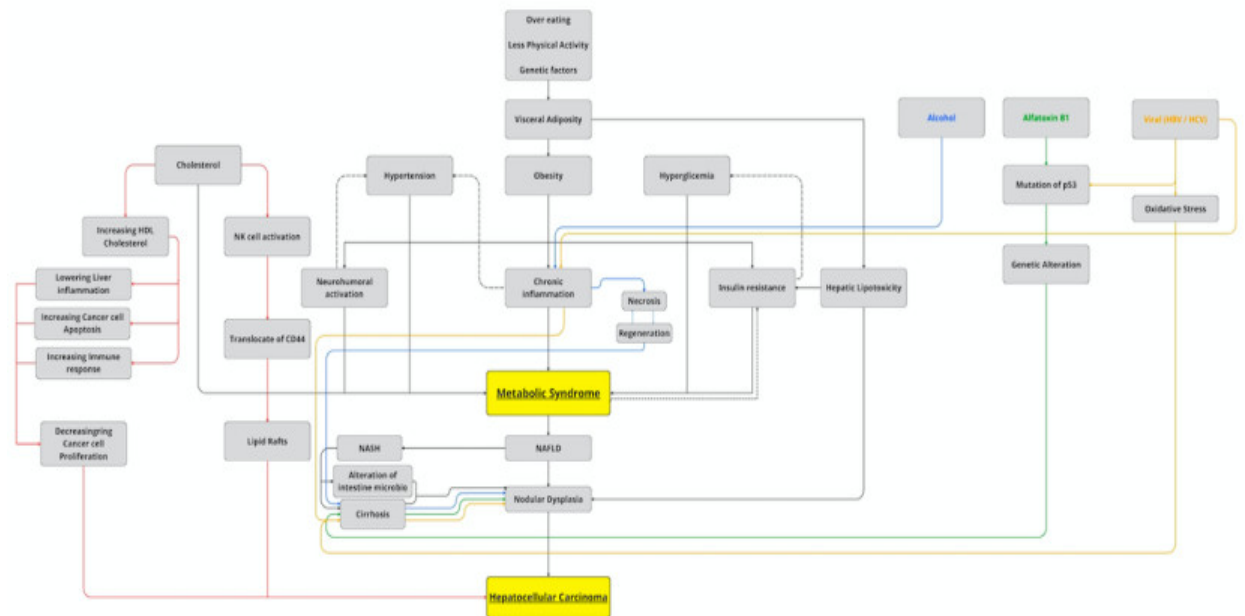
Komplikasi hati dari HCC termasuk ensefalopati hepatic, trombosis vena portal, asites yang memburuk, perdarahan varises, ikterus obstruktif, dan abses hati piogenik. Perdarahan intraperitoneal adalah komplikasi HCC yang mengancam jiwa. Pasien datang dengan keluhan lingkar perut yang memburuk dan nyeri, hipotensi, dan anemia. Angiografi darurat dengan embolisasi dan pembedahan untuk mengendalikan perdarahan. CT scan perut tanpa kontras diperlukan untuk diagnosis dan CT scan perut dengan angiografi untuk pemeriksaan angiografi darurat. Metastasis HCC ekstrahepatik yang paling umum adalah ke paru-paru, kelenjar getah bening intra-abdomen, tulang, dan adrenal. Tumor otak adalah manifestasi HCC ekstrahepatik yang jarang terjadi (Janevska et al., 2021)



BAB 3

KERANGKA TEORI, KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



- : Berhubungan dari obesitas
- : Menghambat dari kolesterol
- : Berhubungan dari alkohol
- : Berhubungan dari virus
- : Berhubungan dari aflatoxin

Gambar 8. Kerangka Teori

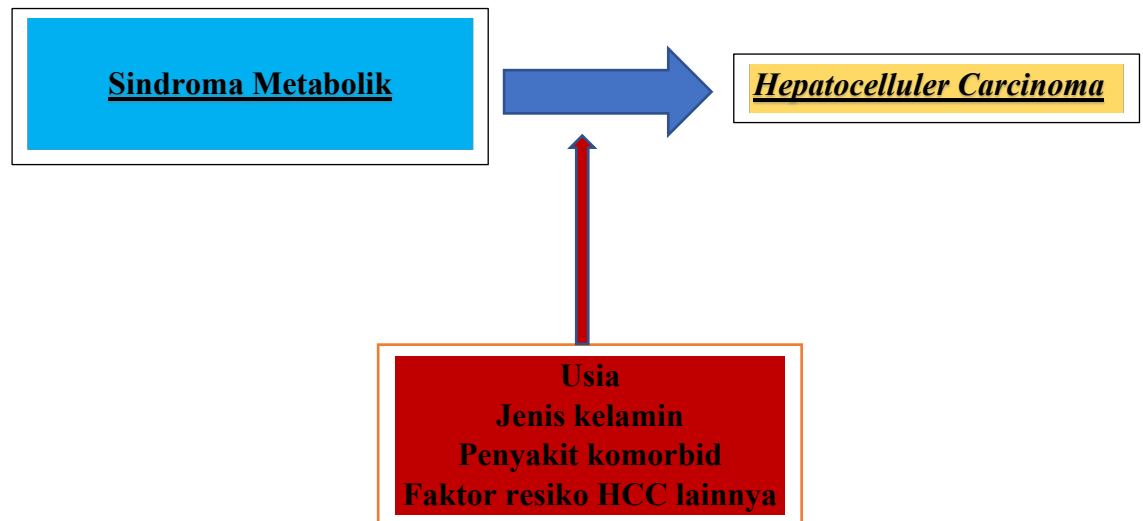
Kerangka teori penelitian ini menjelaskan mekanisme terkait dengan hubungan antara sindroma metabolik dengan *Hepatocellular Carcinoma* (HCC). Secara sahwa sindroma metabolik yang terdiri dari komponen seperti obesitas, i, resistensi insulin, dan dislipidemia, memiliki pengaruh yang signifikan perkembangan HCC.



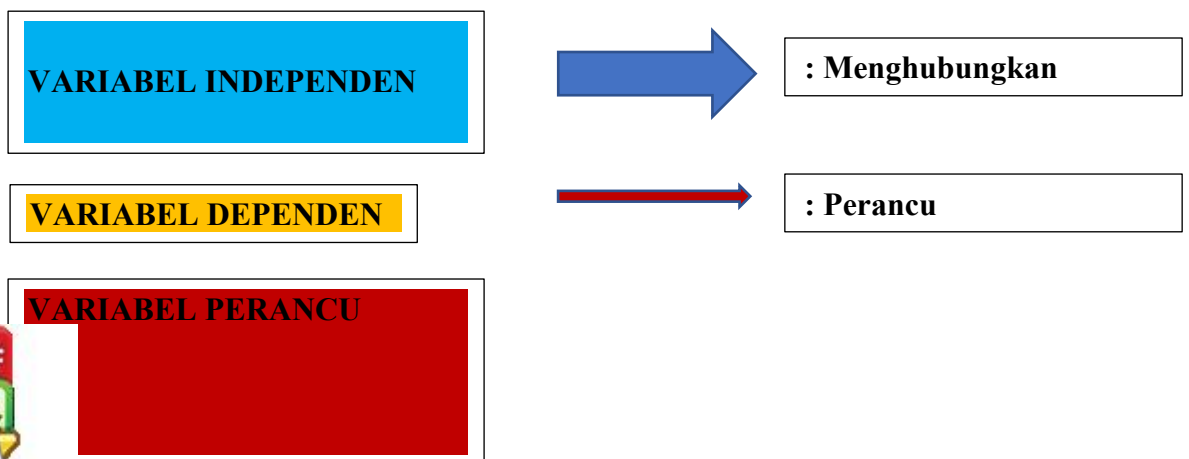
Selain itu, hiperkolesterolemia juga menyebabkan peningkatan kolesterol dan HDL (*High-Density Lipoprotein*). Kolesterol HDL yang memiliki efek anti-inflamasi dapat mengurangi peradangan di hati. Dimana hiperkolesterolemia memiliki jalur independen yang melibatkan aktivitas sel NK, translokasi CD44, dan pembentukan lipid rafts bekerja bersama untuk menghambat perkembangan HCC.

Dengan demikian, hubungan antara sindroma metabolik dengan kejadian HCC menunjukkan adanya serangkaian mekanisme kompleks yang terlibat dalam proses patogenesis HCC.

3.2. Kerangka Konsep



Keterangan :



Gambar 9. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis Penelitian

Ada hubungan antara sindroma metabolik dengan *Hepatocellular carcinoma*.

