



PERBEDAAN PROFIL KLINIK
KARSINOMA HEPATOSELULER YANG TERINFEKSI KRONIK
VIRUS HEPATITIS B DENGAN VIRUS HEPATITIS C

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat
Dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

Oleh:

Hendri Hidayat
G2A003088

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2007

LEMBAR PENGESAHAN

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

PERBEDAAN PROFIL KLINIK
KARSINOMA HEPATOSELULER YANG TERINFEKSI KRONIS
VIRUS HEPATITIS B DENGAN VIRUS HEPATITIS C

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

HENDRI HIDAYAT

NIM G2A 003 088

Telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
Pada tanggal 2 Agustus 2007 dan telah diperbaiki sesuai saran-saran yang
diberikan.

Tim Penguji

Penguji

Pembimbing

Dr. K.Heri Nugroho,Sp.PD
NIP. 132 316 268

Dr. Hery Djagat Purnomo,Sp.PD
NIP. 140 318 599

Ketua Penguji

Dr. RB Bambang W.M.Kes
NIP. 131 281 555

**PERBEDAAN PROFIL KLINIK
KARSINOMA HEPATOSELULER YANG TERINFEKSI KRONIK
VIRUS HEPATITIS B DENGAN VIRUS HEPATITIS C**

Hendri H *, Hery Djagat P**

ABSTRAK

Latar Belakang : Karsinoma Hepatoseluler adalah tumor ganas hati primer yang berasal dari hepatosit dan penyebab kematian ke-3 akibat kanker di dunia. Sebagian besar dengan faktor risiko infeksi kronis virus hepatitis B dan C. Dari agen penyebab tersebut terdapat perbedaan profil klinik penderita hepatoma.

Tujuan : Mengetahui perbedaan profil klinik penderita hepatoma yang terinfeksi kronik virus hepatitis B dengan virus hepatitis C di bagian rawat inap penyakit dalam RS Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 1998 sampai 31 Desember 2000.

Metode : Studi analitik dengan pendekatan Cross Sectional.

Sampel adalah penderita hepatoma yang menjalani rawat inap di RS Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 1998-31 Desember 2000.

Hasil : Prevalensi penderita hepatoma dengan VHB 20,8 % dan VHC 5,1 %. Ratio laki-laki : wanita pada hepatoma dengan VHB 6:1 sedangkan VHC 3:1. Kisaran umur penderita hepatoma dengan VHB 40-54 tahun sedangkan VHC 55-69 tahun. Pada penderita ini , tinggal di Semarang (47,8 %), pensiunan (30,5 %) dan keluhan utama hepatomegali (58,7 %). Type tumor pada hepatoma dengan VHB bentuk multinoduler 20 kasus (54,1%) dan massive 8 kasus (21,6%) sedangkan VHC bentuk multinoduler 5 kasus (71,4%). Hepatoma yang tergolong Child Pugh (A+B) pada VHB 18 kasus (78,3%) dan VHC 4 kasus (57,1%), sedangkan Child Pugh C pada VHB 5 kasus (21,7%) dan VHC 3 kasus (42,9%). Dari analisa profil klinik, umur secara statistik berbeda bermakna ($p=0,009$) antara penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC.

Kesimpulan : Pasien hepatoma yang terinfeksi kronis VHB 10 tahun lebih muda daripada hepatoma dengan VHC. Hal ini dimungkinkan pada perbedaan rute transmisi dan mekanisme karsinogenesis kedua virus hepatitis. Kebanyakan hepatoma dengan VHC ditemukan pada pasien dengan sirosis, sedangkan hepatoma dengan VHB ditemukan pada pasien dengan fungsi hati yang baik. Perbedaan ini bisa dilihat dari Type tumor dan Child-Pugh .

Kata Kunci : karsinoma hepatoseluler, virus hepatitis B, virus hepatitis C, profil klinik

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

**Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

DIFFERENCES CLINICAL PROFILE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA BY CHRONIC INFECTION HEPATITIS B VIRUS WITH HEPATITIS C VIRUS

Hendri H, Hery Djagat P***

ABSTRACT

Background : Hepatocellular carcinoma is primary neoplasms of the liver from hepatitis and become the third factor of mortality in the world caused by cancer. The highest risk factor of hepatocellular carcinoma are HBV and HCV. There are differences in clinical profile between these factors.

Objective : Knowing differences the clinical profile from the patient who are infected HBV and HCV hospitalized in Internal department of Dr. Kariadi Hospital 1st January 1998 – 31st December 2000

Method : Analytical study with cross sectional

The sample was hepatoma patients hospitalized in Internal department of Dr. Kariadi Hospital 1st January 1998 – 31st December 2000

Result : Prevalence hepatoma patient with HBV 20,8 % and HCV 5,1%

Ratio male and female in hepatoma with HBV 6:1, HCV 3:1. The age range of hepatoma patient with HBV 40-54 years old, HCV 55-69 years old. In this case patient who lived in Semarang (47,8 %), pensioner (30,5 %), hepatomegaly (58,7 %). The type of neoplasm with multinodular HBV are 20 cases (54,1%), massive 8 cases (21,6%) and multinodular HCV 5 cases (71,4%). Hepatoma classified Child Pugh (A+B) in HBV 18 cases (78,3%) and HCV 4 cases (57,1%). For the Child Pugh (C) in HBV 5 cases (21,7%) and VHC 3 cases (42,9%). From all of those data only age has significant result ($p=0,009$).

Conclusion : Hepatoma patient infected by HBV is 10 years younger than hepatoma patient with HCV. This result might to different transmission route and mechanism of carcinogenesis between these viral. Most of hepatoma with HCV accompanied by cirrhosis, while hepatoma with HBV having good liver function. This different can be seen from the neoplasm type and Child-Pugh.

Keywords : hepatocellular carcinoma, Hepatitis B viral, hepatitis C viral, clinical profile

* Student of Medical Faculty Diponegoro University Semarang

**Lecturer of Internal Department Medical Faculty Diponegoro University Semarang.

PENDAHULUAN

Karsinoma Hepatoseluler (KHS) atau Hepatoma adalah tumor ganas primer hati yang berasal dari hepatosit dan penyebab kematian ke-3 akibat kanker di dunia. Sekitar 500 kasus baru hepatoma per 100.000 penduduk terjadi tiap tahun dengan ratio laki-laki : perempuan = 2-6 : 1. Insiden terbanyak di Sub-Saharan Africa dan Asia, dengan kisaran umur 1 sampai 2 dekade lebih awal terjadi hepatoma dibandingkan daerah prevalensi rendah seperti Eropa dan Amerika.⁽¹⁻³⁾

Distribusi global dari KHS berkaitan erat dengan prevalensi geografis dari karier kronik virus hepatitis B (VHB) dan hepatitis C (VHC) yang mencapai 400 juta di seluruh dunia.⁴ Secara epidemiologi, 52 % kasus hepatoma (230.000) di dunia akibat terinfeksi kronik virus hepatitis B dan 25 % kasus (110.000) pada penderita terinfeksi kronis virus hepatitis C.⁵ Penderita dengan karier kronik hepatitis B (HbSAg +) berisiko 102 kali lebih tinggi daripada bukan karier kronik untuk terjadinya hepatoma. Sedangkan penderita terinfeksi kronik hepatitis C (Anti HCV +) mempunyai risiko terjadi hepatoma 17 kali lipat dibandingkan bukan pengidap.³ Hal ini menjadikan hepatitis virus merupakan masalah kesehatan dunia. Dengan pengelolaan yang baik pada penderita ini diharapkan dapat menurunkan insidensi Karsinoma Hepatoseluler.

Terjadinya KHS dihubungkan dengan beberapa faktor risiko seperti infeksi virus hepatitis B dan C, sirosis hepatis, alkohol, aflatoxins, dll.^(1,2,6,7) Ada perbedaan gambaran klinik penderita hepatoma sesuai agen penyebabnya terutama yang terinfeksi kronik virus hepatitis B dengan hepatitis C. Perbedaan itu

diantaranya dari segi umur, sex, latar belakang penyakit hati, tes faal hati dan kapasitas fungsi hati (Child-Pugh).^(3,5,8)

Tingginya angka kematian pada KHS ini karena pada umumnya penderita datang dengan fase lanjut sehingga kankernya sulit diobati.⁶ Oleh karena itu, diperlukan usaha untuk mendeteksi timbulnya KHS fase dini terutama pada penderita dengan risiko tinggi, seperti hepatitis kronik dan sirosis hati dengan melakukan pemeriksaan penunjang (USG, CT Scan) dan pemeriksaan laboratorium (AFP, PIVKA II) secara berkala.^(1,9) Dengan tindakan yang cepat dan tepat , bedah maupun non bedah dapat menurunkan mortalitas karena karsinoma hepatoseluler.

Hal yang menjadi tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan profil klinik penderita hepatoma yang terinfeksi kronik virus hepatitis B dengan virus hepatitis C di bagian rawat inap penyakit dalam RS Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 1998 sampai 31 Desember 2000 sedangkan tujuan khusus adalah untuk mengetahui umur, sex, hasil laboratorium (tes faal hati), type tumor dari USG dan keluhan utama.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan pendekatan *Cross-Sectional*. Data yang digunakan merupakan data sekunder yaitu berupa catatan medik penderita Karsinoma Hepatoseluler yang menjalani rawat inap di bagian penyakit dalam RS Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 1998 – 31 Desember 2000.

Data yang dikumpulkan meliputi jumlah penderita, alamat, pekerjaan, umur, jenis kelamin, keluhan utama, type tumor, hasil pemeriksaan kadar bilirubin, albumin, SGOT dan SGPT, gamma GT, alkaline phosphatase, globulin, AFP, status gizi, plasma prothrombin time, tingkat kesadaran dan ascites. Data yang dikumpulkan, diedit dan dientry kedalam “SPSS 15.0 For Windows” untuk analisa statistik. Uji statistik yang digunakan adalah uji t tidak berpasangan dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

1. Prevalensi Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC

Selama tiga tahun yaitu pada periode 1 Januari 1998 sampai 31 Desember 2000 didapatkan penderita karsinoma hepatoseluler yang dirawat di bagian rawat inap penyakit dalam sebanyak 178 penderita . Penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB sebanyak 37 penderita dan yang terinfeksi kronis VHC sebanyak 9 penderita. Sekitar 132 penderita hepatoma lainnya tidak diketahui penyebabnya karena tidak ada data. Prevalensi penderita hepatoma pada kurun waktu tersebut yang terinfeksi kronis VHB sebesar 20,8 % dan yang terinfeksi kronis VHC sebesar 5,1 %.

2. Data Demografi Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC

2.1 Distribusi Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC Menurut Jenis Kelamin

Proporsi hepatoma yang terinfeksi kronis VHB relatif lebih banyak terjadi pada laki-laki dengan ratio laki:wanita = 6 : 1 dibandingkan hepatoma yang terinfeksi kronis VHC dengan ratio laki:wanita = 3 : 1.

Tabel 1. Distribusi penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC menurut jenis kelamin

<i>Hepatoma</i>	<i>Laki – Laki</i>	<i>Perempuan</i>	<i>Jumlah</i>
Virus Hepatitis B	32	5	37 (80,4 %)
Virus Hepatitis C	7	2	9 (19,6 %)
Total	39 (84,8 %)	7 (15,2 %)	46 (100 %)

2.2. Distribusi Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC Menurut Usia.

Penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB banyak pada kisaran umur 40 – 54 tahun, sedangkan hepatoma yang terinfeksi kronis VHC banyak terjadi pada umur 55 – 69 tahun.

Tabel 2. Distribusi penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC menurut umur

<i>Umur (Tahun)</i>	<i>Hepatoma dengan VHB</i>	<i>Hepatoma dengan VHC</i>	<i>Jumlah</i>
10 – 24	2	-	2 (4,3%)
25 – 39	5	-	5 (10,9%)
40 – 54	17	2	19(41,3%)
55 – 69	11	6	17 (37%)
70 – 84	2	1	3 (6,5%)
Total	37	9	46(100%)

2.3. Distribusi Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis Virus Hepatitis Menurut Pekerjaan

Penderita hepatoma yang terinfeksi kronis virus hepatitis paling banyak adalah pensiunan yaitu sebesar 30,5 % (14 orang) sedangkan yang paling sedikit penderita hepatoma yang tidak bekerja yaitu 2,2 % (1 orang).

Tabel 3. Distribusi penderita hepatoma yang terinfeksi kronis virus hepatitis menurut pekerjaan

<i>Jenis Pekerjaan</i>	<i>Jumlah</i>	<i>Persen (%)</i>
Pensiunan	14	30,5
Buruh	6	13,0
PNS	9	19,6
Swasta	4	8,7
Petani	7	15,2
Pelajar / Mahasiswa	3	6,5
BUMN	2	4,3
Tidak bekerja	1	2,2
Total	46	100

2.4. Distribusi Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis Virus Hepatitis Menurut Tempat Tinggal

Penderita hepatoma yang terinfeksi kronis hepatitis banyak berdomisili di Semarang sebesar 47,8 % (22 orang) dan sisanya berasal dari luar Semarang.

Tabel 4. Distribusi penderita hepatoma yang terinfeksi kronis virus hepatitis menurut tempat tinggal

<i>Tempat Tinggal</i>	<i>Jumlah</i>	<i>Persen (%)</i>
Semarang	22	47,8
Pati	6	13
Jepara	4	8,7
Demak	3	6,5
Grobogan	5	10,8
Boyolali	2	4,3
Kendal	2	4,3
Blora	1	2,3
Pontianak	1	2,3
Total	46	100

3. Distribusi Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis Virus Hepatitis

Menurut Keluhan Utama

Benjolan di perut merupakan keluhan utama dari penderita hepatoma yang menyebabkan mereka datang mencari pertolongan medis yaitu sebesar 58,7 % (27 orang).

Tabel 5. Distribusi penderita hepatoma yang terinfeksi kronis virus hepatitis menurut keluhan utama

<i>Keluhan Utama</i>	<i>Jumlah</i>	<i>Persen (%)</i>
Benjolan di perut	27	58,7
Nyeri Perut	9	19,6
Berak darah	3	6,5
Muntah Darah	2	4,3
Lain-lain	5	10,9
Total	46	100

4. Distribusi Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan

VHC Menurut Type Tumor

Terdapat persamaan type tumor yang banyak ditemukan antara penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC melalui pemeriksaan USG yaitu type multinoduler.

Tabel 6. Distribusi penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC menurut type tumor

<i>KHS yang terinfeksi</i>	<i>Multinoduler</i>	<i>Massive</i>	<i>Diffus</i>	<i>Jumlah</i>
VHB	20	8	9	37 (84,1 %)
VHC	5	1	1	7 (15,9 %)
Total	25 (56,8 %)	9 (20,5 %)	10 (22,7 %)	44 (100 %)

5. Distribusi Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC menurut Kriteria Child-Pugh

Penderita hepatoma baik yang terinfeksi kronis VHB maupun VHC banyak tergolong dalam kriteria Child-Pugh A + B (mild) yaitu sebesar 73,3 % (22 orang).

Tabel 7. Distribusi penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC menurut kriteria Child-Pugh

<i>KHS yang terinfeksi</i>	<i>Child-Pugh (A+B)</i>	<i>Child-Pugh C</i>	<i>Jumlah</i>
VHB	18	5	23 (76,6 %)
VHC	4	3	7 (23,3 %)
Total	22 (73,3 %)	8 (26,7 %)	30 (100 %)

7. Gambaran Laboratorik Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB

Dari pemeriksaan laboratorik 37 penderita KHS yang terinfeksi kronis VHB didapatkan hasil sbb :

Tabel 8. Gambaran Laboratorik Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB

<i>Jenis Px</i>	<i>Nilai</i>	<i>Nilai</i>	<i>Kisara</i>	<i>Rerata</i>	<i>SB</i>
	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>			
SGOT	16,00	489,00	473,00	145,81	125,41
SGPT	11,00	171,00	160,00	45,64	36,84
AP	15,00	1462,00	1447,00	352,00	268,79
Albumin	1,90	4,40	2,50	3,10	0,74
Tot.Bilirubin	0,44	17,55	17,11	3,38	3,77
Gamma GT	29,00	367,00	338,00	149,19	94,10

1. Gambaran Laboratorik Penderita Hepatoma yang Terinfeksi Kronis

VHC

Dari pemeriksaan laboratorik 9 penderita KHS yang terinfeksi kronis VHC didapatkan hasil sbb :

Tabel 9. Gambaran Laboratorik Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHC

<i>Jenis Px</i>	<i>Nilai</i>	<i>Nilai</i>	<i>Kisara</i>	<i>Rerata</i>	<i>SB</i>
	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>			
SGOT	17,00	402,00	385,00	124,44	119,35
SGPT	8,00	168,00	160,00	57,00	61,72
AP	90,00	1041,00	951,00	335,00	292,82
Albumin	1,30	3,70	2,40	2,74	0,82
Tot.Bilirubin	0,42	10,36	9,94	2,98	2,92
Gamma GT	41,00	300,00	259,00	116,14	93,56

2. Gambaran Laboratorik Penderita Hepatoma yang Terinfeksi Kronis

VHB dengan VHC

Tabel 10. Kadar SGPT Penderita Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC berdasarkan “expected value”

<i>SGPT</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
	<i>> 22</i>	<i>≤ 22</i>
KHS terinfeksi VHB	27 (75,0 %)	9 (25,0 %)
KHS terinfeksi VHC	9 (75,0 %)	3 (25,0 %)

Dari tabel SGPT dapat dilihat bahwa jumlah kasus KHS yang terinfeksi kronis VHB yang nilainya diatas normal (> 22 IU/L) ada 27 kasus (75,0 %) dan KHS yang terinfeksi kronis VHC ada 9 kasus (75,0 %), sedangkan untuk jumlah kasus yang nilainya dibawah 22 IU/L (batas nilai normal) pada KHS yang terinfeksi kronis VHB ada 9 kasus (25,0 %) dan KHS yang terinfeksi kronis VHC ada 3 kasus (25,0 %).

Tabel 11. Kadar SGOT penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC berdasarkan Nilai Batas Atas (NBA)

<i>SGOT</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
	$> 3X NBA$	$\leq 3X NBA$
KHS terinfeksi VHB	26 (72,2 %)	10 (27,8 %)
KHS terinfeksi VHC	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)

Dari tabel SGOT dapat dilihat bahwa jumlah kasus KHS yang terinfeksi kronis VHB yang nilainya diatas 3X NBA (Nilai Batas Atas) ada 26 kasus (72,2 %) dan KHS yang terinfeksi kronis VHC ada 7 kasus (77,8 %), sedangkan untuk jumlah kasus yang nilainya dibawah 3X NBA pada KHS yang terinfeksi kronis VHB ada 10 kasus (17,8 %) dan KHS yang terinfeksi kronis VHC ada 2 kasus (12,2 %).

Tabel 11. Kadar SGPT penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC berdasarkan Nilai Batas Atas (NBA)

<i>SGPT</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
	$> 3X NBA$	$\leq 3X NBA$
KHS terinfeksi VHB	6 (16,7 %)	30 (83,3 %)
KHS terinfeksi VHC	2 (22,2 %)	7 (77,8 %)

Dari tabel SGPT dapat dilihat bahwa jumlah kasus KHS yang terinfeksi kronis VHB yang nilainya diatas 3X NBA (Nilai Batas Atas) ada 6 kasus (16,7 %) dan KHS yang terinfeksi kronis VHC ada 2 kasus (22,2 %), sedangkan untuk jumlah kasus yang nilainya dibawah 3X NBA pada KHS yang terinfeksi kronis VHB ada 30 kasus (83,3 %) dan KHS yang terinfeksi kronis VHC ada 7 kasus (77,8 %).

3. Perbedaan Profil Klinik Penderita Hepatoma yang Terinfeksi Kronis VHB dengan VHC

Dari analisa perbandingan umur dan tes faal hati antara Hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC maka di dapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 10. Perbedaan profil klinik penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC

<i>HASIL</i>	<i>VHB (n = 37)</i>	<i>VHC (n = 9)</i>	<i>P</i>
Umur, tahun (mean ± SD)	48,27 ± 13,37	61,22 ± 9,26	0,009
SGOT (IU/L)	145,81 ± 125,41	124,44 ± 119,35	0,744
SGPT (IU/L)	45,64 ± 36,84	57,00 ± 61,72	0,777
Albumin (g/dl)	3,10 ± 0,74	2,74 ± 0,82	0,224
Tot.bilirubin (mg/dl)	3,38 ± 3,77	2,98 ± 2,92	0,989
Gamma-GT (IU/L)	149,19 ± 94,10	116,14 ± 93,56	0,413
Alkaline Phosphatase (IU/L)	352,00 ± 268,79	335,00 ± 292,82	0,570

PEMBAHASAN

Dari 178 kasus penderita hepatoma yang dirawat inap di RS Dr. Kariadi Semarang periode 1998-2000, ditemukan hepatoma yang terkait VHB (HbSAg +) 37 kasus (20,9 %) dan VHC (Anti HCV +) 9 kasus (5,1 %). Untuk area

endemis tinggi VHB, sekitar 60 % pasien hepatoma berasosiasi dengan VHB, dan 10-20 % berasosiasi dengan VHC.⁵ Perbedaan prevalensi ini dipengaruhi beberapa faktor diantaranya : Pemeriksaan HbSAg dan Anti HCV pada pasien hepatoma di RS Dr. Kariadi yang sedikit; tidak ada pemeriksaan DNA VHB, dengan alasan 30% - 50% penderita hepatoma dengan HbSAg negatif ditemukan DNA VHB pada serum dan hati sehingga memperoleh hasil negatif palsu.^(5,10) Hal ini menurunkan prevalensi hepatoma yang berasosiasi dengan virus hepatitis di daerah endemis.

Kejadian hepatoma paling banyak diderita oleh pria daripada wanita dengan perbandingan antara 2-6 : 1.³ Pada penelitian ini didapatkan pria : wanita = 6 : 1 untuk kasus hepatoma dengan VHB, sedangkan hepatoma dengan VHC pria : wanita = 3:1. Hal ini sesuai hasil penelitian yang menyebutkan bahwa proporsi penderita pria pada hepatoma dengan VHB relatif lebih banyak (pria : wanita = 7-9 : 1) dibandingkan hepatoma dengan VHC (pria : wanita = 3-4 : 1).⁵ Beberapa penjelasan yang mungkin, diantaranya karier VHB yang tinggi pada laki-laki, *genetic susceptibility*, hormon androgenik, atau laki-laki lebih banyak terpajan oleh faktor risiko hepatoma seperti aflatoxins dan alkohol.²

Penderita hepatoma semakin banyak dijumpai seiring dengan bertambahnya usia. Dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa 17 kasus hepatoma yang berasosiasi VHB diderita oleh mereka yang berusia 40-54 tahun, sedangkan 6 kasus hepatoma yang berasosiasi dengan VHC terjadi pada umur 51-69 tahun. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menyebutkan bahwa onset hepatoma dengan VHB 10 tahun lebih muda daripada hepatoma dengan VHC. Rute

transmisi, pengelolaan penderita risiko tinggi hepatoma (hepatitis kronis, sirosis hepatis), ada/tidaknya sirosis hepatis sebelumnya mempengaruhi onset waktu terjadinya hepatoma.^(2,11)

Penderita hepatoma yang tidak bekerja (pensiunan) memiliki angka morbiditas yang tinggi. Pada penelitian ini ditemukan 14 kasus (30,5%) penderita hepatoma yang pensiun. Hal ini disebabkan untuk terjadi suatu keganasan membutuhkan waktu yang lama (*multisteps process*: inisiasi, promosi, progresi) sehingga kecenderungan timbul pada orang tua yang sudah pensiun. Ada studi tentang hepatitis post-transfusi, interval rata-rata antara infeksi dan hepatitis kronis diestimasi 10-14 tahun, untuk terjadi sirosis 20 tahun, dan untuk hepatoma adalah 30 tahun.^(2,12) Selain itu penderita hepatoma yang berobat di RSUP Dr. Kariadi adalah pemegang kartu ASKES yang dimiliki oleh pegawai negeri atau pensiunan.

Pada penelitian ini hepatoma banyak dijumpai pada penderita yang bertempat tinggal di Semarang dengan 22 kasus (47,8%). Di Provinsi Jawa Tengah, berdasarkan laporan program dari Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota yang berasal dari rumah sakit dan puskesmas tahun 2005, ditemukan Ca.hepar 1.339 (12,70%) dari 10.546 kasus keganasan.¹⁹ Prevalensi HbSAg pada populasi umum di Semarang sekitar 6,7% (25 orang HbSAg positif dari 370 pendonor darah) dan lebih kurang 2% Anti HCV positif pada pendonor darah di Indonesia. Di daerah endemis, angka insidens hepatoma 100 orang pertahun adalah 0,1 pada pasien karier HbSAg asimtomatis, 1 pasien hepatitis B kronis yang tidak diobati dan tidak ada sirosis sebelumnya, dan 3-8 pasien yang tidak diobati

dengan sirosis kompensata terkait VHB.^(3,10,13) Sedangkan jumlah kasus per 1000 penduduk sebesar 0,42.¹⁹

Sebanyak 27 kasus (58,8%) penderita datang mencari pertolongan medis karena benjolan di perut. Penelitian lain yang dilakukan Sujono Hadi didapatkan sebanyak 23,4 %, Sri Hartini 25,4 %.⁶ Perbedaan hasil yang signifikan ini mungkin penelitian lain dilakukan pada semua kasus hepatoma dengan berbagai macam faktor risiko dan dengan jumlah kasus yang besar. Hal ini bisa juga disebabkan penderita hepatoma yang datang di RS Dr. Kariadi dengan keadaan sudah lanjut, terlihat kahektis, badan lemah, sehingga tampak adanya benjolan di perut atas.

Pada penelitian ini hepatoma yang terinfeksi kronis VHB ditemukan 20 kasus (54,1 %) dengan type multinoduler dan 8 kasus (21,6 %) dengan type massive, sedangkan 5 kasus (71,4 %) hepatoma yang terinfeksi kronis VHC dengan type multinoduler. Ada 3 type tumor secara makroskopis yaitu multinoduler, massive, dan diffus. Type multinoduler adalah nodules tumor pada jaringan ikat seluruh parenkima hati, dan biasanya dikaitkan dengan sirosis. Sedangkan type massive adalah massa tumor soliter yang menempati parenkima hati normal.¹⁴ Berdasarkan penelitian Shiratori yang menyatakan bahwa ukuran tumor hepatoma yang terinfeksi VHB signifikan lebih besar daripada hepatoma dengan VHC, dan multicentric tumor adalah karakteristik hepatoma dengan VHC. Sekitar 20-50 % hepatoma yang terinfeksi VHB tidak didahului dengan sirosis hati, tetapi kebanyakan hepatoma yang terinfeksi VHC didahului dengan sirosis.

Hal ini menggambarkan mekanisme yang berbeda dalam proses karsinogenesis pada virus hepatitis B dengan virus hepatitis C.⁵

Penderita yang terinfeksi kronis VHB dapat menjadi hepatoma tidak harus menunggu kapasitas fungsi hati yang jelek (Child-Pugh C), sedangkan penderita yang terinfeksi kronis VHC untuk menjadi hepatoma disertai kapasitas fungsi hati yang jelek (Child-Pugh C). Hal ini berkaitan ada tidaknya sirosis hati sebelumnya. Pada penelitian ini penderita hepatoma dengan VHB ditemukan Child-Pugh A+B = 18 kasus (78,3 %) dan Child-Pugh C = 5 kasus (21,7 %), sedangkan penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHC dengan Child-Pugh C = 3 kasus (42,9 %) dan Child-Pugh A+B = 4 kasus (57,1 %). Pasien hepatoma dengan angka ketahanan hidup tinggi (lebih dari 10 tahun) dipresentasi dengan fungsi hati baik dan lesi tumor yang ukuran kecil. Selain itu pilihan terapi ditetapkan berdasarkan atas ada tidaknya sirosis, jumlah dan ukuran tumor, serta derajat pemburukan hepatic.^(3,5)

Pengukuran kadar bilirubin serum, aminotransferase, alkali fosfatase, gamma-GT dan albumin sering disebut sebagai tes fungsi hati. Pada tumor hati kelainan yang sering ditemukan adalah peninggian fosfatase alkali dan gamma-GT. Kadar enzim SGOT dan SGPT pada karsinoma hepatoseluler stadium awal tidak memperlihatkan kenaikan kecuali apabila penyakit dasarnya adalah sirosis hati. Apabila tumor makin besar dan kerusakan hati makin hebat dapat pula ditemukan peninggian SGOT dan SGPT.¹⁵ Pada penelitian ini rerata kadar enzim alkali fosfatase dan gamma-GT baik hepatoma yang terinfeksi VHB maupun VHC mempunyai kadar yang tinggi dibandingkan enzim hati lainnya.

Pada tabel SGOT dan SGPT kebanyakan kasus hepatoma terdapat peningkatan kadar enzim melebihi normal. Peningkatan enzim ini berhubungan dengan kerusakan integritas sel hepatoseluler melalui nekroinflamasi persisten. SGPT merupakan enzim yang lebih sensitif dan spesifik untuk adanya kerusakan hepatoseluler akut, sedangkan kenaikan aktivitas SGOT biasanya lebih tinggi pada kerusakan hati kronik. Maka pada inflamasi dimana hanya terdapat kebocoran enzim sitoplasma kedalam peredaran darah, aktivitas SGPT meningkat lebih tinggi dari SGOT. Tapi bila terdapat nekrosis jaringan yang luas, aktivitas enzim SGOT meningkat lebih tinggi dari SGPT. Menurut De Ritis penentuan rasio SGOT dan SGPT dapat memberi petunjuk nekrosis jaringan hati yang sesuai dengan penentuan aktivitas isoenzim mitokondria dan sitoplasma.¹⁶

Karsinoma hepatoseluler dapat menyebabkan terjadinya obstruksi saluran empedu oleh karena penekanan massa tumor atau karena invasi sel tumor hingga terjadi gangguan hati yang tampak pada kelainan alkali fosfatase, gamma-GT dan bilirubin serum.⁴ Tes faal hati lainnya dapat berubah bila pada penderita disertai sirosis hati, yaitu kadar albumin menurun.⁶

Pada hepatoma yang terinfeksi kronis VHB maupun VHC mempunyai proporsi yang lebih besar peningkatan kadar SGOT > 3X NBA (Nilai Batas Atas) dibandingkan SGPT > 3X NBA. Hal ini menggambarkan bahwa tumor di hati berada dalam konteks kejadian cedera kronik (*chronic injury*) yang menyebabkan nekrosis jaringan hati luas dan persisten.

Dari tabel 10 dapat dilihat bahwa profil klinik yang memperlihatkan perbedaan bermakna antara penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB

dengan VHC hanya umur, dimana penderita hepatoma dengan VHB 10 tahun lebih muda daripada hepatoma dengan VHC. Perbedaan rerata umur insiden hepatoma berkaitan dengan rute transmisi dan mekanisme proses karsinogenesis yang berbeda dari kedua virus. Virus hepatitis C banyak ditularkan melalui darah (*Intravena Drugs User*, resipien produk darah) dan hepatoma terjadi 30 tahun setelah infeksi VHC. Sedangkan virus hepatitis B banyak melalui transmisi maternal-neonatal, neonatal-infant. Sekitar 90 % neonatus dengan HbSAg positif akan berkembang menjadi hepatitis kronis dan viremia yang persisten, dengan interval rata-rata antara infeksi VHB dan kejadian hepatoma adalah 50 tahun.^(2,5,12)

Infeksi virus hepatitis B merupakan faktor risiko untuk terjadinya KHS. Infeksi VHB akan berkembang menjadi KHS tanpa sirosis hepatis sebelumnya. Patogenesis VHB sebagai penyebab perubahan keganasan tidak sepenuhnya dimengerti. HBx, sebuah protein VHB merupakan activator proses transkripsi yang terlibat dalam hepatocarcinogenesis. Kebanyakan kanker pada manusia didasarkan dengan mutasi gen p53, gen suppresor tumor, yang berperan dalam pertumbuhan dan pembelahan sel. HBx akan menginaktivasi fungsi p53, yang akhirnya akan memicu terjadinya KHS.⁹

Berbeda dengan VHB, VHC adalah virus RNA yang tidak berintegrasi di dalam genome manusia, karena ketiadaan enzyme *reverse transcriptase*. Proses terjadinya keganasan pada pasien yang terinfeksi VHC tidak jelas, tetapi diperkirakan melalui sirosis. Sirosis merupakan faktor resiko kuat untuk perkembangan KHS, hal ini ditandai dengan necroinflamasi persistent dan regenerasi subsequent yang mungkin terlibat dalam karsinogenesis.⁵

Perbedaan hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC dari tes faal hati terdapat pada kadar enzim SGPT. Penderita hepatitis B kronis berkembang menjadi hepatoma kadang-kadang dengan hati normal atau stadium ringan fibrosis hati atau pasien dengan kadar SGPT yang normal. Sedangkan penderita hepatitis C kronis berkembang menjadi hepatoma kebanyakan dengan sirosis hati sebelumnya. Dari perbedaan itu didapatkan kadar SGPT dalam serum hepatoma dengan VHC signifikan lebih tinggi daripada hepatoma dengan VHB.⁵ Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna dengan pemeriksaan enzim SGPT pada hepatoma yang terinfeksi kronis VHB maupun VHC. Ada beberapa alasan hasil penelitian tidak berbeda bermakna, diantaranya jumlah kasus sedikit, pada pasien hepatoma jarang dilakukan pemeriksaan HbSAg dan Anti HCV sehingga tidak diketahui ada/tidaknya koinfeksi atau superinfeksi kedua virus yang akan mempengaruhi hasil penelitian. Penderita hepatoma dengan HbSAg dan Anti HCV positif dilaporkan mempunyai efek sinergis, mempercepat terjadinya hepatoma. Pada pasien superinfeksi tidak didapatkan kadar SGPT yang lebih tinggi daripada infeksi kronik VHB atau VHC.⁸

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan, dapat disimpulkan hal-hal mengenai perbedaan profil klinik penderita hepatoma yang terinfeksi kronis VHB dengan VHC di bagian rawat inap penyakit dalam RS Dr. Kariadi Semarang tahun 1998 – 2000, yaitu :

1. Proporsi kejadian pada laki-laki untuk hepatoma dengan VHB relatif lebih banyak daripada hepatoma dengan VHC.
2. Rerata usia penderita hepatoma dengan VHB pada onset 48 tahun dan hepatoma dengan VHC pada onset 61 tahun.
3. Penderita hepatoma dengan VHB lebih banyak type massive daripada hepatoma dengan VHC.
4. Penderita hepatoma dengan VHB banyak tergolong Child Pugh A+B, sedangkan hepatoma dengan VHC banyak tergolong Child Pugh C.
5. Umur merupakan profil klinik yang menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik antara hepatoma terinfeksi kronis VHB dengan VHC. Di mana onset hepatoma dengan VHB 10 tahun lebih muda daripada hepatoma dengan VHC.

SARAN

1. Perlunya pengelolaan yang baik pada penderita risiko tinggi hepatoma (hepatitis kronis, sirosis hepatis) untuk mengurangi insiden hepatoma.
2. Penegakan diagnosis hepatoma secara lengkap berdasarkan pemeriksaan imaging, biopsi hati, dan AFP menurut standar internasional.
3. Penderita hepatoma sebaiknya diperiksa kedua seromarker hepatitis (HbSAg dan Anti HCV).
4. Untuk hasil lebih baik perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami sampaikan pada dr. Hery Djagat P yang telah meluangkan waktunya untuk senantiasa memberikan bimbingan dalam menyelesaikan penelitian ini, petugas catatan medik rawat inap yang selalu memberikan bantuan selama pengambilan data dan Dr. Suhartono yang membantu dalam membahas metode penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Isselbacher KJ, Dienstag JL. Tumors of the liver and biliary tract. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. Harrison's principles in internal medicine. 16th ed. New York : Mc Graw Hill; 2005. p. 533-36.
2. Engstrom PF, Sigurdson E, Evans AA. Primary neoplasms of the liver. In : Frei E, Holland JF, editors. Cancer medicine. 5th ed. London : B.C.Decker inc; 2000. p. 1391-401.
3. Budihusodo U. Karsinoma Hati. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed 4. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006. hal. 457-62.
4. Siregar GA. Penatalaksanaan non bedah dari karsinoma hati. *Universa Medica*. 2005;24:35-42.
5. Shiratori Y, Yoshida H, Omata M. Different clinicopathological features of hepatocellular carcinoma in relation to causative agents. *J Gastroenterol*. 2001;36: 73-78.
6. Hadi S. *Gastroenterologi*. Ed 7. Bandung : PT Alumni; 2002. hal. 694-738.
7. Sherlock S. Tumor hati. Dalam: *Penyakit hati dan sistem saluran empedu*, alih bahasa Petrus Andrianto. Jakarta : Widya Medika; 1990. hal. 597-626.
8. Huang YH, Wu JC, Chau GY, Tsay SH, King KL, Sheng WY, Lui WY, Lee SD. Detection of serum hepatitis B, C, and D viral nucleic acids and its

- implications in hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol.* 1998;33: 512-16.
9. Okita K. Management of hepatocellular carcinoma in japan. *J Gastroenterol.* 2006;41:100-06.
 10. Hasan I. Epidemiology of hepatitis B. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* 2005;37(4): 231-34.
 11. Carr BI, Flickinger JC, Lotze MT. Hepatobiliary Cancers. In : Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer : Principles and Practice of Oncology.* 5th ed. Philadelphia : Lipincott – Raven Publishers; 1997. p.1087-106.
 12. Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2005; 3: 27.
 13. Dewantoro O, Gani RA, Akbar N. Hepatocarsinogenesis in viral hepatitis B infection : the role of HBx and p53. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* 2006;38(3): 154-59.
 14. Fletcher, Christopher DM. *Diagnostic histopathology of tumors.* 2nd ed. Philadelphia : Churchill Livingstone; 2002. p. 416-28.
 15. Akbar N. Kelainan Enzim Pada Penyakit Hati. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* Ed 4. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006. hal. 426-28.

16. Latu J. Biokimia Penyakit Hati. Dalam : Sulaiman A, Daldiyono, Akbar N, Rani A, editor. Gastroenterologi Hepatologi. Jakarta : CV. Sagung Seto; 1997. hal. 50-68.
17. Dahlan S. Statistika untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta : PT Arkans;2004.
18. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. ed 2. Jakarta : CV Sagung Seto;2002.
19. Profil Kesehatan Jawa Tengah Tahun 2005.

Definisi Operasional

Penderita KHS : penderita yang didiagnosa karsinoma hepatoseluler dengan riwayat VHB/VHC yang dipastikan dari pemeriksaan imaging (USG), Biopsi hati, AFP, seromarker hepatitis dan data-data klinik.

Jenis kelamin : Identitas seksual penderita yang terbagi atas laki dan perempuan.

Umur : Usia penderita dalam tahun.

Faktor risiko : Faktor yang mempermudah terjadinya Karsinoma Hepatoseluler oleh infeksi kronik VHB atau VHC.

Gambaran USG : Gambaran KHS dengan pemeriksaan penunjang USG berupa bentuk multinoduler, massive dan difus.

Rasa nyeri : keluhan nyeri di perut kanan atas, di epigastrium atau pada kedua tempat epigastrium dan hipokhondrium kanan.

Benjolan di perut : adanya benjolan di perut kanan atas atau di epigastrium tanpa di sertai rasa nyeri.

Berak darah : tinja yang berwarna hitam dengan bau yang khas.

Muntah darah : perdarahan dari saluran cerna bagian atas, proksimal dari ligamentum Treitz.

Tes faal hati : pengukuran kadar bilirubin serum, aminotransferase, alkali fosfatase, gamma GT dan albumin.

Child – Pugh : Suatu parameter untuk mengetahui kapasitas fungsi hati yang variabelnya meliputi kadar bilirubin, albumin, ada tidaknya asites, ensefalopati dan status nutrisi/Prothrombin Time.

