



**Distribusi Geografis dan Tingkat Keparahan Pasien Karsinoma  
Hepatoseluler Etiologi Virus Hepatitis B di RS.Dr Kariadi**

**LAPORAN HASIL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai gelar  
sarjana Strata-1 Kedokteran Umum**

**MUHAMMAD NADHIM R P  
22010112140061**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2016**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH**

**Distribusi Geografis dan Tingkat Keparahan Pasien Karsinoma  
Hepatoseluler Etiologi Virus Hepatitis B di RS.Dr Kariadi**

Disusun oleh

**MUHAMMAD NADHIM R P**  
**22010112140061**

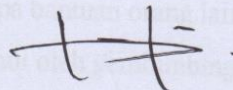
**Telah disetujui**  
Semarang, 24 Juni 2016

**Pembimbing 1**



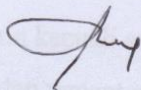
**Prof. dr. C. Suharti, Ph.D, Sp.PD-KHOM**  
**194711251974012001**

**Pembimbing 2**



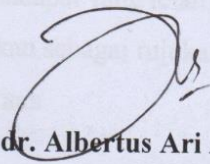
**Dr. dr. Hardian**  
**196304141990011001**

**Ketua Penguji**



**dr. Andreas Arie S., Sp.PD-KKV**  
**197206172008121001**

**Penguji**



**dr. Albertus Ari A., Sp.B-KBD**  
**196904222003121001**

**Mengetahui**  
**a.n Dekan,**  
**Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter**  
**Fakultas Kedokteran UNDIP**



**dr. Farah Hendara Ningrum, Sp.Rad(K)**  
**197806272009122001**

**LEMBAR  
PERNYATAAN KEASLIAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Muhammad Nadhim R P

NIM : 22010112140061

Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan  
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul KTI : Distribusi geografi dan tingkat keparahan pasien karsinoma  
hepatoseluler etiologi virus hepatitis b di RS.Dr Kariadi  
Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, Juni 2016  
Yang membuat pernyataan,

Muhammad Nadhim R P

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari sangatlah sulit untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Bersama ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Prof Dr H Yos Johan Utama, SH MHum selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro
2. Prof.Dr.dr Tri Nur Kristina selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik
3. Prof.dr. C. Suharti, PhD,Sp.PD-KHOM selaku dosen pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Dr.dr. Hardian selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

5. dr.Andreas Arie Setiawan,Sp.PD-KKV selaku ketua penguji yang telah memberikan masukan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. dr. Albertus Ari Adrianto, Sp.B.(K)BD selaku penguji yang telah memberikan masukan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Bapak Dr.dr Hery Djagat Sp.PD-KGEH dan Ibu Yuni Kusmila Dewi,SE selaku orang tua penulis beserta keluarga penulis yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
8. Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah membantu proses pengumpulan data penelitian.
8. Auliya Husein selaku rekan penelitian yang berjuang bersama untuk menyelesaikan penelitian ini.
9. Para sahabat Kelompok Belajar dan Radius teman sejawat Fakultas Kedokteran Undip angkatan 2012 yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah Ini,
10. Serta pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 29 Juni 2016

Penulis

Muhammad Nadhim R P

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Permasalahan Penelitian.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum Penelitian .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.5 Keaslian Penelitian.....	6
BAB II TINJUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Karsinoma Hepatoselular.....	7
2.1.1 Terminologi dan definisi .....	7
2.1.2 Epidemiologi.....	7
2.1.3 Etiologi dan Faktor resiko .....	13
2.1.4 Patogenesis.....	15
2.1.4.1 Mekanisme Patogenesis infeksi hepatitis virus B .....	17
2.1.4.2 Integrasi HBV dan Mutasi HBV yang bergubungan dengan KHS.....	17

2.1.4.2.1	Integrasi gene HBV .....	17
2.1.4.2.1	Mutasi gen HBV .....	18
2.1.4.3	Lingkungan mikro akibat injuri liver kronik dan perkembangan KHS .	19
2.1.4.3.1	Faktor inflamasi dan ROS.....	19
2.1.4.3.2	Disfungsi Imunitas bawaan terhadap HBV .....	20
2.1.4.3.3	Disfungsi Imunitas adaptif terhadap HBV .....	21
2.1.4.4	Dampak protein virus pada HBV-induksi KHS.....	21
2.1.4.5	HBX .....	22
2.1.4.6	Hepatitis B Surface Protein(HBs) .....	22
2.1.4.7	HBV Polymerase.....	23
2.1.4.8	Hepatitis B e antigen .....	23
2.1.5	Manifestasi Klinik.....	24
2.1.6	Diagnosis.....	27
2.1.6.1	Pemeriksaan laboratorium.....	27
2.1.6.2	Pencitraan .....	28
2.1.6.3	Biopsi .....	29
2.1.7	Pengelolaan .....	30
2.1.8	Prognosis .....	33
2.2	Kerangka Teori.....	35
2.3	Kerangka Konsep .....	36
2.4	Hipotesis.....	37
2.4.1	Hipotesis Mayor.....	37
2.4.2	Hipotesis Minor .....	37
BAB III METODE PENELITIAN.....		38
3.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	38



3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	38
3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	38
3.4 Populasi dan Sampel .....	38
3.4.1 Populasi Target.....	38
3.4.2 Populasi Terjangkau.....	38
3.4.3 Subjek Penelitian.....	39
3.4.4.1 Kriteria Inklusi .....	39
3.4.4.2 Kriteria Eksklusi.....	39
3.4.4.3 Cara Pemilihan Subjek Penelitian .....	39
3.5 Besar Sampel.....	39
3.6 Variabel Penelitian .....	40
3.6.1 Variabel Bebas .....	40
3.6.2 Variabel Terikat .....	40
3.6.3 Variabel Perancu .....	40
3.7 Definisi Operasional.....	41
3.8 Cara Pengumpulan Data.....	42
3.8.1 Bahan .....	42
3.8.2 Alat.....	42
3.8.3 Jenis Data .....	42
3.8.4 Pengumpulan Data .....	43
3.9 Alur Penelitian .....	43
3.10. Analisis Data.....	43
3.11 Etika Penelitian.....	45
3.12 Jadwal Penelitian.....	45

BAB IV HASIL PENELITIAN .....	47
4.1 Analisis Sampel.....	47
4.2 Analisis Deskriptif .....	47
4.2.1 Tempat tinggal dan Daerah .....	47
4.2.2 Jenis Kelamin.....	49
4.2.3 Klasifikasi Child-Pugh.....	49
4.2.4 Staging BCLC .....	50
4.2.5 Distribusi Kadar AFP.....	51
4.3 Perbedaan Karakteristik Klinik KHS berdasarkan geografis.....	51
4.3.1 Perbandingan usia pasien KHS etiologi Hepatitis Virus B yang berasal dari desa dan kota.....	51
BAB V PEMBAHASAN .....	54
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	58
6.1 Simpulan .....	58
6.2 Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA .....	59
LAMPIRAN.....	63

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1</b> Keaslian Penelitian .....	6
<b>Tabel 2</b> Angka Insidensi Penyakit Karsinoma Hepatoseluler Berdasarkan Jenis Kelamin dan Wilayah Geografis .....	9
<b>Tabel 3</b> Hubungan antara HBN dengan Karsinoma Hepatoseluler.....	11
<b>Tabel 4</b> Angka insiden pertahun pasien karsinoma hepatoseluler dengan sirosis. menurut etiologi penyebab .....	12
Tabel 5 Kelompok berisiko yang perlu mendapatkan pengawasan .....	14
Tabel 6 Frekuensi tempat tinggal sampel penelitian.....	47
Tabel 7 Frekuensi daerah asal sampel penelitian.....	46
Tabel 8 Frekuensi jenis kelamin sampel penelitian .....	48
Tabel 9 Klasifikasi Child-pugh pada sampel penelitian .....	49
Tabel 10 Staging BCLC pada sampel penelitian .....	50
Tabel 11 Karakteristik klinik pasien karsinoma hepatoseluler hepatitis B .....	51
Tabel 12 Perbandingan Usia KHS yang berasal dari desa dan kota .....	51
Tabel 13 Karakteristik Jenis kelamin pasien KHS berdasarkan geografis .....	52
Tabel 14 Perbandingan skor Child-pugh KHS yang berasal dari desa dan kota	52
Tabel 15 Perbandingan staging BCLC KHS yang berasal dari desa dan kota ...	53
Tabel 16 Perbandingan staging Kadar AFP KHS dari desa dan kota .....	53

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Klasifikasi Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) .....	31
Gambar 2 Klasifikasi Child Pugh .....	33
Gambar 3 Kerangka Teori.....	35
Gambar 4 Kerangka Konsep .....	33
Gambar 5 Alur Penelitian.....	35

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil analisis statistik .....	63
Lampiran 2. Ethical Cleareance .....	87
Lampiran 3. Surat izin penelitian .....	88
Lampiran 4. Data rekam medik.....	89
Lampiran 5. Biodata mahasiswa .....	92

## DAFTAR SINGKATAN

KHS	: Karsinoma Hepatoselluler
AFP	: <i>Alfafetoprotein</i>
BCLC	: <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
NAFLD	: <i>non-alcoholic fatty liver disease</i>
HBV	: <i>Hepatitis B Virus</i>
HCV	: <i>Hepatitis C Virus</i>
HbsAg	: <i>Hepatitis B surface antigen</i>
NASH	: <i>Nonalcoholic steatohepatitis</i>
DNA	: <i>Deoxyribose Nucleic Acid</i>
WHO	: World Health Organization
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
MRA	: <i>Magnetic Resonance Angiography</i>

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Karsinoma hepatoseluler (KHS) menduduki peringkat kelima dari seluruh keganasan di seluruh dunia. KHS merupakan 10-20% dari seluruh penyakit hepar di Indonesia. Belum terdapat data distribusi geografis pasien KHS etiologi virus Hepatitis B di Jawa Tengah.

**Tujuan:** Mengetahui distribusi geografis dan hubungan lokasi asal pasien dengan tingkat keparahan KHS etiologi virus Hepatitis B di RSUP Dr Kariadi Semarang.

**Metode:** Penelitian retrospektif melalui rekam medis pasien KHS yang dirawat di RSUP Dr Kariadi Semarang tahun 2013-2015. Variabel yang dianalisis meliputi Distribusi tempat tinggal pasien (desa/kota), Karakteristik Klinik : usia, jenis kelamin, ,Tingkat keparahan: skor Child-Pugh, Staging BCLC, dan kadar AFP . Data diolah menggunakan program SPSS, tingkat kemaknaan  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Didapatkan 103 pasien KHS dengan distribusi geografis asal pasien terbanyak dari Demak (22,3%), Semarang (17,5%), Grobogan (14,6%). Rasio laki-laki : perempuan 4,4 : 1, rerata umur  $47 \pm 12,8$ , Child-Pugh A, 14 (13,6%) , Child-Pugh B, 54 (52,4%), Child-Pugh C 35 (34,0%) , 7 (6,8%) BCLC A (early stage), BCLC B (*intermediate stage*) 41 (39,8%) . BCLC C (*advanced stage*) 21 (20,4%) . 34(33%) BCLC D (*terminal stage*) atau stadium akhir. AFP 70% > 400. Tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara distribusi geografi pasien (desa/kota) dengan karakteristik klinik dan tingkat keparahan.

**Simpulan:** Didapatkan gambaran distribusi geografis pasien dengan KHS yang berobat di RSUP Dr Kariadi dengan urutan 3 terbanyak adalah Demak , Semarang, Grobogan. Tidak didapatkan hubungan antara distribusi geografis pasien dengan karakteristik klinik dan tingkat keparahan KHS ( Usia, Jenis Kelamin, Staging BCLC , Kadar Child-Pugh dan Kadar AFP).

**Kata Kunci:** Karsinoma hepatoseluler, Distribusi Geografis, Tingkat Keparahan

## ABSTRACT

**Background:** Hepatocellular carcinoma is ranked fifth in all malignancy worldwide. HCC is 10-20% of all liver disease in Indonesia. There is no geographic distribution data of HCC patients with Hepatitis B virus as etiology in Central Java.

**Objective:** Analyzing geographic distribution and the correlation between patient's place of origin with severity index of HCC with Hepatitis B virus as etiology in RSUP Dr Kariadi Semarang,

**Methods:** Retrospective study using RSUP Dr Kariadi HCC patient's medical record within 2013-2015. Analyzed variables were geographic distribution of the patients (urban/rural), clinical characteristic: age, sex, severity: child-pugh score, BCLC staging, and AFP level. The data was processed with SPSS program, with significant value  $p < 0,05$ .

**Results:** There were 103 HCC patients with most place of origin included Demak (22,3%), Semarang (17,5%), Grobogan (14,6%). Male : female ratio 4,4 : 1, Group age mean  $47 \pm 12,8$ , Child-Pugh A, 14 (13,6%) , Child-Pugh B, 54 (52,4%), Child-Pugh C 35 (34,0%) , 7 (6,8%) BCLC A (early stage), BCLC B (intermediate stage) 41 (39,8%) . BCLC C (advanced stage) 21 (20,4%) . 34(33%) BCLC D (terminal stage). AFP 70%  $> 400$ . There was no significant correlation between geographic distribution with clinical characteristic and severity.

**Conclusion:** There was no significant correlation between geographic distribution with clinical characteristic and HCC's severity (age, sex, BCLC staging, Child-Pugh level, and AFP level).

**Key words:** hepatocellular carcinoma, geographic distribution, severity index