

INTISARI

Latar Belakang. Karsinoma hepatoseluler (KHS) adalah tumor paling sering pada tumor hepar primer, terhitung sekitar 85-90% dari seluruh keganasan hepar primer. Insidensi KHS di seluruh dunia semakin bertambah, menjadi tumor paling sering kelima di dunia. Diagnosis KHS biasanya dengan modalitas pencitraan, biopsi atau tumor marker Alfa Fetoprotein (AFP). Secara klinis kenaikan level serum AFP berkaitan dengan KHS. Beberapa penelitian masih kontroversi terhadap korelasi level serum AFP terhadap progresifitas tumor KHS.

Tujuan. Mengetahui adanya korelasi antara level serum AFP dengan ukuran dan jumlah tumor pasien KHS.

Bahan dan Metode. Subyek penelitian terdiri dari 33 citra *multislice computed tomography scanning* (MSCT scan) abdomen 4 fase mulai Januari 2016-Mei 2018 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Interpretasi dilakukan pada citra CT scan abdomen 4 fase yang didiagnosis dengan KHS, telah dibuktikan dengan pemeriksaan histopatologi disertai pemeriksaan level serum AFP. Uji korelasi dengan Spearman antara level serum AFP dengan ukuran tumor dan antara level serum AFP dengan jumlah tumor. Level serum AFP dibagi atas < 20 ng/mL, 20-399 ng/mL dan lebih dari atau sama dengan 400 ng/mL. Ukuran tumor dikelompokkan atas < 2 cm, 2-5 cm dan > 5 cm. Jumlah tumor hepar dikelompokkan atas 1 nodul, 2-3 nodul dan > 3 nodul.

Hasil. Dari 33 subyek penelitian didapatkan 24 (72,7%) laki-laki dan 9 (27,3%) perempuan dengan rerata usia 55,69 tahun mulai dari usia 25 tahun-79 tahun. Etiologi paling sering adalah infeksi virus hepatitis B yaitu 15 (45,5%), HCV 9 (27,3%) dan lain-lain 9 (27,3%). Nilai level AFP terbanyak 18 (39,4%) < 20 ng/mL. Tidak ada subyek yang masuk dalam ukuran < 2 cm, 1 (3%) berukuran 2-5 cm, dan 32 (97%) berukuran > 5 cm. Terdapat 15 (45,5%) soliter, 12 (36,4%) memiliki 2-5 nodul, dan 6 (18,2%) > 5 nodul.

Kesimpulan. Ada korelasi yang tidak signifikan antara level serum AFP dengan ukuran tumor ($p = 0,239$), serta ada korelasi yang tidak signifikan antara level serum AFP dengan jumlah tumor ($p = 0,808$).

Kata Kunci: Alfa Fetoprotein, Karsinoma Hepatoseluler, ukuran tumor, jumlah tumor hepar.

ABSTRACT

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary tumor, approximately 85-90% of all primary liver malignancies. The incidence of HCC is increasing, becoming the fifth most frequent tumor in the world. Diagnosis of HCC is usually with imaging modalities, biopsy or tumor markers of Alfa Fetoprotein (AFP). Clinically elevated serum AFP levels associated with HCC. Some studies are still controversial about the correlation of serum AFP levels to HCC tumor progression.

Objective: Determine the correlation between serum AFP levels and the size and number of tumors of HCC patients.

Material and Methods: The study subjects consisted of 33 multislices computed tomography scanning (MSCT scan) 4-phase abdominal images in January 2016-May 2018 at Dr. Sardjito general hospital, Yogyakarta. Interpretation is performed on 4-phase abdominal CT scan images diagnosed with HCC, has been proven by histopathological examination and accompanied by serum AFP level examination. Correlation test with Spearman between serum AFP level with tumor size and number of tumors. Serum AFP levels are divided into < 20 ng / mL, 20-399 ng / mL and lebih dari atau sama dengan 400 ng / mL. Tumor size is grouped < 2 cm, 2-5 cm and > 5 cm. Number of tumors grouped into 1 nodule, 2-3 nodules and > 3 nodules.

Results: 33 study subjects, there 24 (72.7%) were male and 9 (27.3%) female with a mean age of 55.69 years starting from the age of 25-79 years. The most etiologies were hepatitis B virus (HBV) infection of 15 (45.5%), 9 (27.3%) HCV and 9 (27.3%) others. At serum AFP, 13 (39.4%) < 20 ng/mL, 2 (6.1%) 20-399 ng/mL, and 18 (54.5%) lebih dari atau sama dengan 400 ng/mL. No subjects entered in size < 2 cm, 1 (3%) measuring 2-5 cm, and 32 (97%) measuring > 5 cm. There were 15 (45.5%) solitary, 12 (36.4%) had 2-5 nodules, and 6 (18.2%) > 5 nodules.

Conclusion: There was no significant correlation between serum AFP level and tumor size ($p = 0.239$), and there was no significant correlation between serum AFP level and tumor number ($p = 0.808$).

Keyword: Alpha Fetoprotein, Hepatocellular Carcinoma, tumor size, number of tumors.

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tumor hepar primer, baik jinak maupun ganas adalah tumor paling sering keenam, dan menjadi penyebab kematian kedua paling sering dari seluruh kejadian tumor di dunia. Insidensinya semakin meningkat, mencapai sekitar 782,000 kasus baru pada tahun 2012 (Jemal, Bray and Ferlay, 1999; Ferlay *et al.*, 2015). Salah satu tumor hepar primer yang paling sering adalah karsinoma hepatoseluler (KHS), terhitung antara 85-90% dari seluruh keganasan hepar primer. Insidensi kejadian KHS di seluruh dunia semakin bertambah dalam dekade terakhir, menjadi tumor paling sering kelima di dunia (Parkin *et al.*, 2002; El-Serag and Rudolph, 2007). Di negara berkembang, sekitar 30-40% yang dapat di diagnosis pada stadium awal, dan dapat bertahan hidup selama lebih kurang 5 tahun sekitar 50-75% dan sekitar 70% KHS di diagnosis pada stadium lanjut (Meza-Junco *et al.*, 2012).

Beberapa faktor risiko penyebab terjadinya KHS, infeksi virus hepatitis B dan C, serta konsumsi alkohol menjadi faktor risiko paling sering. Faktor-faktor risiko tersebut berbeda pada tiap negara. Di negara China, virus hepatitis B merupakan endemik, dan infeksi virus hepatitis B ini yang menjadi predomnan penyebab KHS (Javed, Un and Tayyab, 2015). Di United States, dimana infeksi hepatitis B jarang karena tingginya angka vaksinasi hepatitis B di negara tersebut, penyebab paling sering KHS adalah cirrhosis oleh karena penyalahgunaan konsumsi alkohol. Di Pakistan, penyebab paling sering adalah virus hepatitis C,

karena sekitar 6-7% populasi yang terkena cirrhosis disebabkan oleh virus hepatitis C (Javed, Un and Tayyab, 2015).

Seiring dengan peningkatan kejadian KHS yang erat kaitannya dengan penyakit kronik hepar, khususnya cirrhosis, pasien dengan cirrhosis biasanya menjalani pemeriksaan dengan pencitraan ultrasonografi dan CT scan, ditambah dengan pemeriksaan alfa fetoprotein (AFP) (Bai *et al.*, 2017). Diagnosis KHS biasanya dilakukan dengan modalitas pencitraan yang sensitif pada hepar, biopsi maupun marker tumor AFP. Modalitas pencitraan untuk diagnosis dapat dilakukan dengan *computed tomography scanning* (CT scan) maupun *magnetic resonance imaging* (MRI) dengan menggunakan bahan kontras, ditemukan fokal nodul ukuran 10 mm yang mengalami penyangatan pada fase arteri dan *washout* pada fase vena/*delayed*.

AFP adalah glikoprotein yang terdiri dari 590 asam amino, yang secara normal di produksi oleh fetal yolk sac dan hepar, dan secara klinis kenaikan level serum AFP berkaitan dengan KHS (Abbasi *et al.*, 2012; Javed, Un and Tayyab, 2015). Kenaikan level serum AFP telah ditemukan pada 60-70% pasien KHS, namun demikian, ada beberapa penyebab lain yang dapat meningkatkan level serum AFP seperti cirrhosis, tumor paru, tumor biliaris, tumor pankreas, terato-karsinoma testis, dan tyrosinemia (Abbasi *et al.*, 2012; Javed, Un and Tayyab, 2015). AFP telah digunakan sejak lama sebagai penanda serologi untuk mendeteksi KHS. Suatu penelitian menyebutkan bahwa peningkatan level penanda tumor seperti AFP pada KHS, memiliki korelasi terhadap perkembangan tumor KHS seperti pertambahan ukuran dan jumlah tumor, serta invasi ke

pembuluh darah sekitarnya (Toyoda *et al.*, 2015), meskipun hal ini masih kontroversi. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa ada keterkaitan yang sangat erat antara level serum AFP dan kejadian KHS.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut diatas dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. KHS merupakan masalah kesehatan yang penting karena insidensinya yang semakin meningkat serta memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi.
2. Level serum AFP dapat digunakan sebagai penanda tumor pada KHS.
3. Level serum AFP mungkin dapat berhubungan dengan ukuran dan jumlah tumor pada KHS.
4. Level serum AFP mungkin dapat digunakan sebagai prediktor terhadap prognosis pada KHS.

C. Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan, maka pertanyaan dalam penelitian ini adalah apakah ada korelasi antara level serum AFP dengan ukuran dan jumlah tumor pada pasien KHS?

D. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui adanya korelasi antara level serum AFP dengan ukuran dan jumlah tumor pada pasien KHS.

E. Keaslian Penelitian

Dari penelusuran kepustakaan yang peneliti lakukan, di Instalasi Radiologi RSUP Dr. Sardjito belum ditemukan penelitian yang sama dengan penelitian ini. Terdapat sejumlah penelitian yang berkaitan terhadap hubungan level serum AFP dengan ukuran dan jumlah tumor pada KHS. Penelitian-penelitian tersebut menjadi acuan dalam penulisan penelitian ini, tercantum dalam tabel 1.

Tabel 1. Penelitian terhadap korelasi serum AFP dengan ukuran dan jumlah tumor pada KHS.

Peneliti, Tahun	Subjek	Topik	Hasil
Sharieff <i>et al.</i> , 2001	201 pasien	Korelasi antara serum AFP dengan ukuran maksimum tumor pada KHS.	Tidak ada korelasi antara serum AFP dengan ukuran tumor pada KHS.
Abbasi <i>et al.</i> , 2012	98 pasien	Korelasi antara serum AFP dan ukuran tumor pada KHS.	Serum AFP memiliki korelasi yang signifikan dengan ukuran tumor. Level AFP bermanfaat untuk mendeteksi KHS dan membedakan antara KHS stadium awal dan lanjut.
Javed <i>et al.</i> , 2015	253 pasien	Menentukan apakah nilai level AFP memiliki makna untuk KHS.	Level AFP memiliki korelasi dengan KHS terutama pada ukuran tumor dan KHS stadium awal.
Stankeviciute <i>et al.</i> , 2015	149 pasien	Korelasi serum AFP dengan ukuran tumor dan jumlah tumor pada KHS	Serum AFP tidak memiliki korelasi yang signifikan dengan ukuran dan jumlah tumor pada KHS.

F. Manfaat Penelitian

1. Dari segi pasien

Diagnosis KHS dapat dilakukan dengan pemeriksaan CT scan abdomen 4 fase menggunakan bahan kontras. Dengan mengetahui korelasi antara level serum AFP dengan ukuran dan jumlah tumor pada KHS dapat membantu memprediksi prognosis pasien KHS.

2. Dari segi pelayanan kesehatan

Dengan diketahuinya korelasi antara level serum AFP dengan ukuran dan jumlah tumor pada KHS, dapat mendukung penatalaksanaan pasien secara lebih spesifik dan memberikan hasil terapi yang lebih baik.

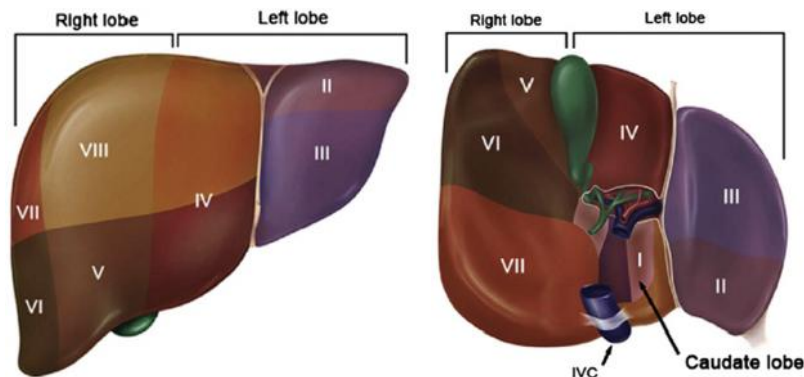
3. Dari segi pendidikan

Merupakan sarana proses pendidikan, penelitian dan pengembangan potensi diri. Penelitian ini diharapkan lebih meningkatkan kemampuan spesialis radiologi dan residen radiologi terhadap multi aspek yang berkaitan dengan KHS dan dapat mempengaruhi gambaran pencitraan radiologi khususnya CT hepar.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi Hepar

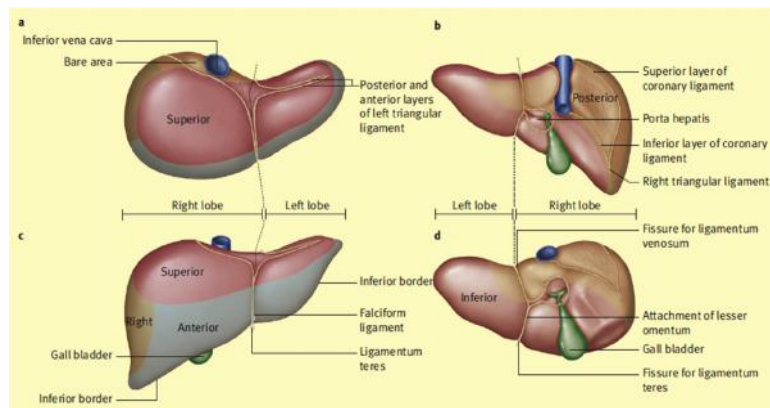
Hepar adalah organ paling besar didalam tubuh manusia, terhitung sekitar 2-3% dari rata-rata berat tubuh. Hepar memiliki 2 lobus dan terbagi atas 8 segmen, yang memiliki pasokan darah dan aliran ductus biliaris masing-masing (gambar 1), (Abdel-Misih and Bloomston, 2010). Hepar berlokasi di kuadran kanan atas, dibawah hemidiafragma kanan, yang dilindungi oleh costae dan mempertahankan posisinya di dalam peritoneal dengan perlekatan ligamentum.



Gambar 1. Gambaran hepar aspek anterior dan posterior yang terbagi atas lobus kanan dan kiri (Abdel-Misih and Bloomston, 2010).

Hepar aspek superior dibagi oleh ligamentum falciforme menjadi lobus kanan dan kiri. Aspek postero-inferior membentuk susunan huruf H, yakni aspek anterior lobus kanan oleh fossa vesica fellea, aspek posterior oleh *groove* vena cava inferior, aspek anterior lobus kiri oleh *groove* ligamentum teres, aspek posterior lobus kiri oleh fissura ligamentum venosum, dan yang menyilang pada bentuk H adalah portal hepatis (gambar 2). Struktur triad yang melewati portal

hepatis adalah ductus hepaticus dextra dan sinistra yang bergabung membentuk ductus hepaticus communis di aspek anterior kanan, arteri hepatica yang bercabang ke kanan dan kiri di aspek posterior kiri, vena portal yang bercabang ke kanan dan kiri di aspek posterior (gambar 3).

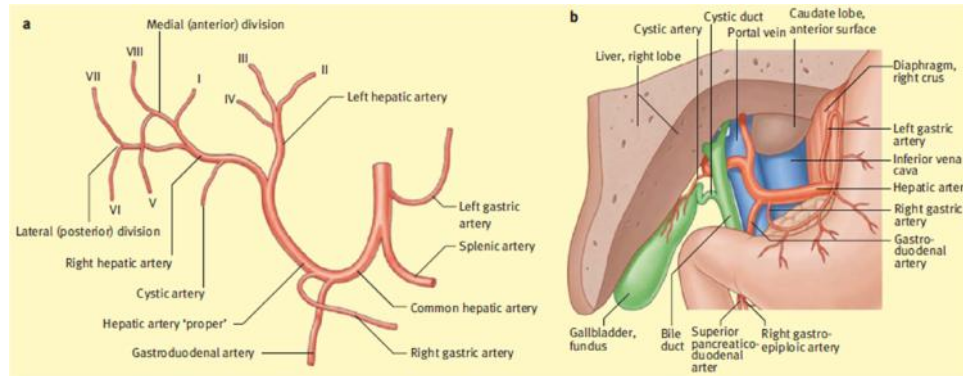


Gambar 2. Tampilan hepar, perlekatan peritoneal dan ligamentum hepar (Ellis, 2011).

Hepar adalah organ yang memiliki vaskularisasi yang banyak dan pada saat istirahat menerima lebih dari 25% total *cardiac output*. Hepar mendapat pasokan darah dari arteri hepatica sekitar 25-30% dan vena portal sekitar 70-75% (Ellis, 2011). Aliran darah balik arteri hepatica dan vena portal ke vena cava inferior melalui vena hepatica. Vena hepatica berjalan ke vena cava inferior di aspek postero-superior hepar (gambar 4).

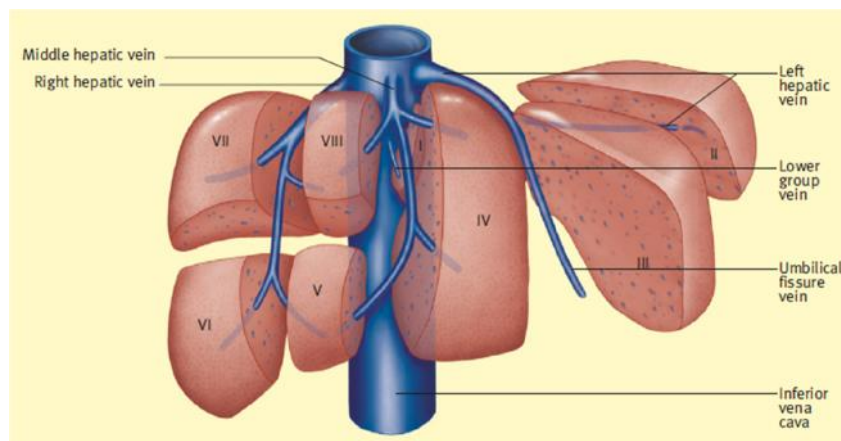
Arteri hepatica communis berasal dari trunkus coeliacus, yang bercabang menjadi arteri hepatica proper dan arteri gastroduodenale. Arteri gastroduodenale berjalan ke caudal untuk memasok darah ke pylorus dan duodenum proksimal, dan beberapa cabang ke pankreas. Arteri hepatica proper berjalan ke aspek medial

ligamentum hepatoduodenale dan portal hepatis hepar dan bercabang menjadi arteri hepatica dextra dan sinistra.



Gambar 3. Triad portal (Ellis, 2011).

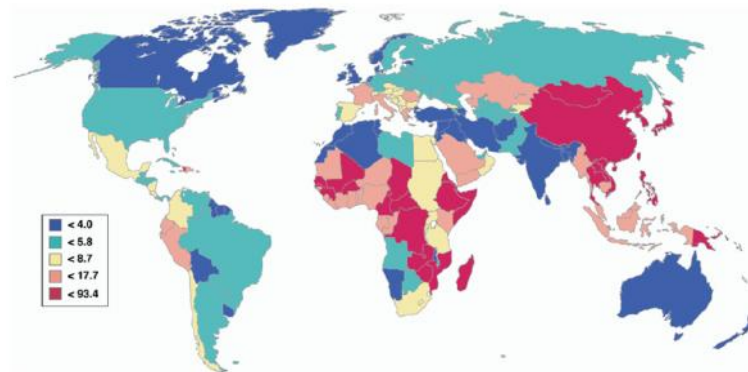
Vena portal terbentuk dari gabungan vena mesenterica superior dan vena lienalis. Cabang-cabang vena lain yang mengalir ke vena portal adalah vena gastrica sinistra, vena cysticus, vena gastrica dextra dan vena pancreaticoduodenale.



Gambar 4. Vena hepar (Ellis, 2011).

B. Epidemiologi

Tumor hepar primer adalah tumor paling sering keenam di dunia dan menjadi penyebab kematian kedua tersering. KHS adalah tumor hepar primer paling sering, terhitung antara 85-90% dari kejadian tumor hepar primer. Tumor hepar tidak tersebar merata di dunia, kasus KHS (>80%) terjadi di Afrika dan Asia Timur (gambar 5). Di China sendiri terhitung sekitar 50% kasus yang terjadi di dunia (usia insidensi rata-rata laki-laki 35.2/100,000; wanita 13.3/100,000). Insidensi di negara Senegal mencapai sekitar >20/100,000 (laki-laki 28.47/100,000 dan wanita 12.2/100,000), Gambia (laki-laki 39.67/100,000 dan wanita 14.6/100,000), dan Korea Selatan (laki-laki 48.8/100,000 dan wanita 11.6/100,000) (El-Serag and Rudolph, 2007; Schütte, Schulz and Malfertheiner, 2014; Grandhi *et al.*, 2016).



Gambar 5. Distribusi wilayah dengan angka kematian KHS yang dikategorikan berdasarkan usia, dilaporkan 100,000 orang (El-Serag and Rudolph, 2007).

Insidensi KHS sangat bervariasi diantara populasi yang berbeda di wilayah yang sama. Sebagai contoh etnis India, China dan Malaysia yang tinggal di Singapura memiliki angka kejadian HCC sekitar 21.21/100,000 laki-laki etnis China dan 7.86/100,000 laki-laki etnis India pada tahun 1993-1997. Perbandingan

wanita etnis China sekitar 5.13/100,000 sedangkan wanita etnis India sekitar 1.77/100,000. Pada semua populasi, kejadian pada laki-laki lebih tinggi daripada wanita dengan rasio 2:1 hingga 4:1. Pada populasi Asia dengan risiko tinggi seperti Hongkong dan Shanghai maupun populasi yang risiko rendah seperti Amerika, Canada dan Inggris, puncak usia mencapai 75 tahun atau lebih. Berbeda dengan populasi Afrika mencapai puncaknya pada usia 60-65 tahun (El-Serag and Rudolph, 2007).

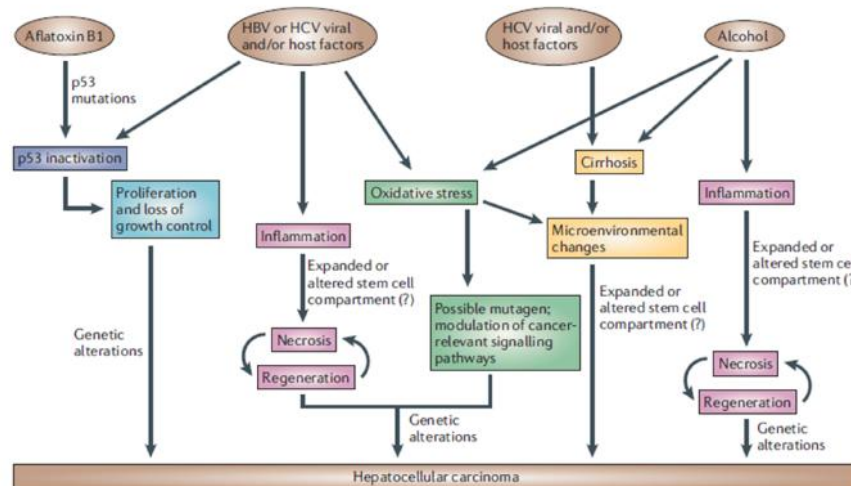
C. Etiologi

Sekitar 70-90% pasien KHS memiliki latar belakang penyakit hepar kronik dan cirrhosis, dengan faktor risiko paling sering adalah infeksi kronik hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), alkohol, atau non alkohol steatohepatitis (Sanyal, Yoon and Lencioni, 2010; Waller, Deshpande and Prysopoulos, 2015). Faktor risiko lain juga dapat disebabkan oleh paparan aflatoxin, diabetes, obesitas, dan hemokromatosis.

Penyebab KHS paling sering adalah cirrhosis, paling sering disebabkan oleh infeksi HBV sekitar 50% dan HCV sekitar 25% (Sanyal, Yoon and Lencioni, 2010). Cirrhosis berkembang dari penyakit hepar kronik yang ditandai oleh penurunan proliferasi hepatocyte dan kemampuan regenerasi hepar menurun. Selanjutnya menyebabkan peningkatan jaringan fibrosis dan kerusakan sel-sel hepar, dan akhirnya berkembang nodul-nodul tumor.

Hepatokarsinogenesis yang disebabkan HBV dapat melibatkan serangkaian proses, termasuk interaksi *host-viral*, dengan gen target yang terkait

dengan tumor, termasuk *telomerase reverse transcriptase*, *platelet derived growth factor receptor*, dan mitogen yang mengaktivasi protein kinase 1, selanjutnya aktivitas transkripsi HBx dapat merubah ekspresi gen *growth-control*, yang dapat berikatan dan menginaktifkan supresor tumor p53, menyebabkan peningkatan proliferasi dan kerusakan DNA. Respon imun karena infeksi virus dapat berkontribusi terjadinya nekrosis hepatocyte, inflamasi, dan regenerasi, akhirnya menyebabkan karsinogenesis. Mekanisme lain HBV dapat menimbulkan hepatokarsinogenesis adalah interaksi virus dengan retikulum endoplasma yang menyebabkan terjadinya stres pada retikulum endoplasma dan akhirnya terjadi stress oksidatif, menstimulasi sel-sel pertumbuhan, menyebabkan mutasi (gambar 6).

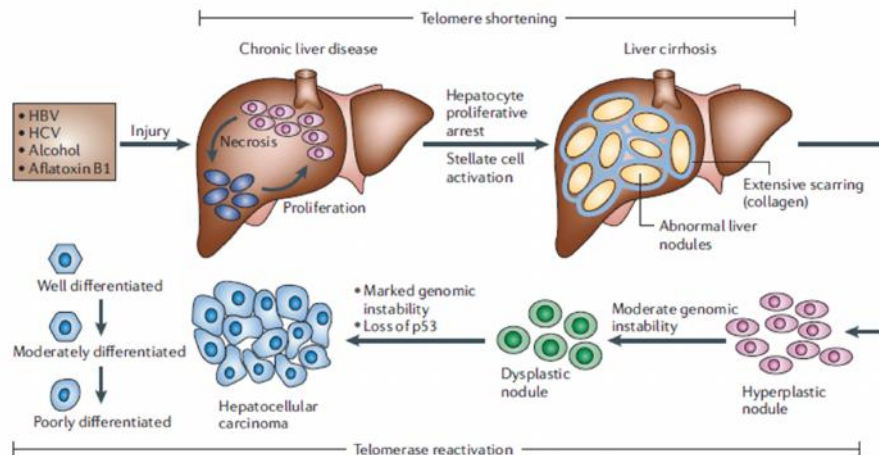


Gambar 6. Mekanisme hepatokarsinogenesis. Beberapa mekanisme yang mungkin terjadi pada hepatokarsinogenesis dari berbagai faktor risiko. Proses yang sama diberi warna yang sama., hepatitis B (HBV) dan aflatoxin B1 memiliki karakter berpengaruh pada genome-HBV dapat berintegrasi pada genome host dan aflatoxin B1 adalah mutagen. HCV, virus hepatitis C (Farazi and DePinho, 2006).

HCV cenderung lebih sering menyebabkan cirrhosis hepatis bila dibandingkan dengan HBV. Sekitar 5-10% pasien yang terinfeksi HCV berkembang menjadi cirrhosis hepatis setelah 10 tahun terinfeksi, lebih sering 10-20 kali lipat bila dibanding dengan HBV. Salah satu teori yang menjelaskan tentang keterlibatan HCV pada karsinogenesis adalah karena respon imun terhadap infeksi kronik menyebabkan kerusakan hepatocyte, selanjutnya regenerasi terus berlanjut, terakumulasi dan terjadi mutasi. HCV bergabung dengan retikulum endoplasma dan menjadi bagian dari proses replikasi, menyebabkan stres retikulum endoplasma karena efek pro karsinogen. NS5A (non struktural 5A) dapat menonaktifkan p53, sehingga mempengaruhi regulasi p53 yang berperan mengendalikan siklus sel, kelangsungan hidup sel, respon terhadap hipoksia dan genotipik, dan tumor angiogenesis (gambar 7).

Konsumsi alkohol jangka panjang dapat menyebabkan produksi pro inflamasi cytokines teraktivasi, sel-sel Kupffer mengeluarkan *chemokines* dan *cytokines* (termasuk TNF, interleukin-1, IL6 dan prostaglandin E₂) yang merugikan bagi hepatocyte. Paparan terhadap etanol yang lama, hepatocyte menjadi lebih sensitif terhadap efek sitotoksik oleh TNF, yang menyebabkan kerusakan kronik hepatocyte, aktivasi sel stellate, cirrhosis dan akhirnya KHS. Alkohol juga merusak hepar melalui mekanisme stres oksidatif, berkontribusi pada hepatokarsinogenesis.

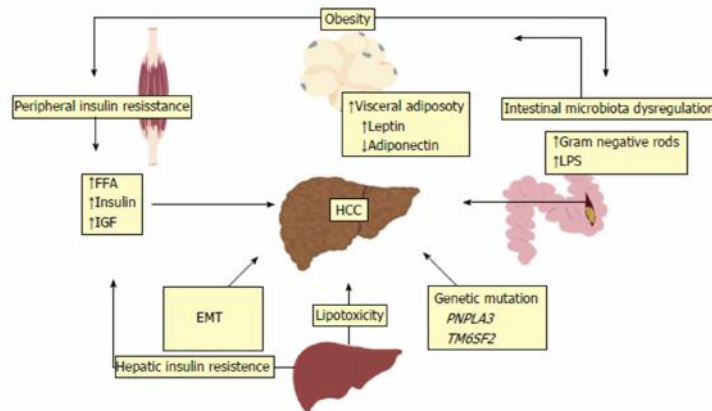
Racun aflatoxin B1 yang tertelan dapat meningkatkan risiko KHS. Aflatoxin B1 memiliki fungsi sebagai mutagen dan spesifik terhadap mutasi p53, dan mampu mengaktifkan onkogen.



Gambar 7. Tampilan molekuler dan histopatologi KHS. Setelah infeksi hepar terjadi oleh beberapa faktor diantaranya HBV, HCV, alkohol dan aflatoxin B1, terjadi nekrosis diikuti oleh proliferasi hepatocyte. Kerusakan yang terjadi secara terus menerus-proses menyebabkan penyakit hepar kronik yang berujung pada cirrhosis hepar. Cirrhosis ditandai dengan terbentuknya nodul yang dikelilingi oleh kolagen dan jaringan parut hepar. Selanjutnya, tampak nodul hiperplastik, nodul displastik dan akhirnya KHS, yang dikelompokkan dalam *well differentiated*, *moderately* dan *poorly differentiated* tumor yang akhirnya menjadi bentuk malignan KHS primer. Pemendekan telomerase merupakan gambaran penyakit hepar kronik dan cirrhosis. Reaktivasi telomerase terkait dengan hepatokarsinogenesis. Kehilangan atau mutasi p53 dan instabilitas genom juga merupakan gambaran hepatokarsinogenesis. Kehilangan atau mutasi p53 tampak pada progresifitas KHS, dimana kehilangan dan mutasi p53 dapat juga terjadi pada stadium awal hepatokarsinogenesis (Farazi and DePinho, 2006).

Selama dua dekade terakhir, beberapa penelitian telah mencoba untuk menentukan hubungan antara *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), cirrhosis dan KHS. Obesitas dan diabetes terlibat dalam mekanisme perkembangan KHS pada NAFLD, termasuk diantaranya respon inflamasi sistemik kronik yang rendah, peningkatan kadar lipid dan lipotoksitas, disbiosis usus dengan kadar lipopolisakarida yang meningkat (LPS) dan hiperinsulinemia dengan resisten insulin dan peningkatan

level IGF. KHS pada NAFLD secara umum memiliki fenotip pada usia tua, kurang agresif bila dibandingkan KHS yang disebabkan oleh hepatitis virus. Faktor lain seperti polimorfisme genetik dan peningkatan penyerapan zat besi di hepar dapat menyebabkan KHS pada NASH (gambar 8).



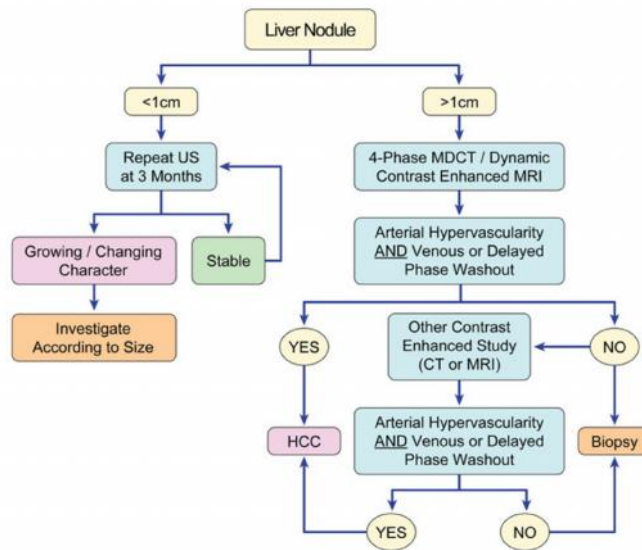
Gambar 8. Faktor-faktor risiko dan mekanisme *non-alcoholic fatty liver disease* dan *non-alcoholic* steatohepatitis terkait KHS. Perkembangan NAFLD dan NASH menjadi KHS disebabkan oleh multifaktor. Mekanisme patogenesis bisa disebabkan oleh obesitas, resisten insulin perifer dan hepatic pada diabetes tipe 2, peningkatan akumulasi lipid hepar dan lipotoxicity, EMT, mutase gen, dan disregulasi microbiota usus. HCC: *Hepatocellular carcinoma*, EMT: Epithelial to mesenchymal transition, NAFLD: *Non-alcoholic fatty liver disease*, NASH: *Non-alcoholic steatohepatitis*, FFA: *Free fatty liver*, IGF: *Insulin-like growth factor*, LPS: *Lipopolysaccharide*, PNPLA3: *Patatin-like phospholipase domain-containing 3*, TM6SF2: *Transmembrane 6 superfamily member 2* (Gouripur and Kaliwal, 2013).

D. Diagnosis KHS

Cirrhosis hepatis paling sering menjadi penyebab terjadinya KHS, khususnya cirrhosis hepatis oleh karena infeksi HCV dan HBV. Gambaran klinis pasien KHS diantaranya nyeri perut kanan atas, berat badan menurun, gangguan pada enzim hepar. Gambaran klinis yang jarang adalah akut abdomen karena

ruptur KHS disertai perdarahan intraabdominal atau manifestasi *extra hepatic* seperti hiperkalsemia, hipoglikemia, tirotoksikosis. Pada cirrhosis hepatis dapat ditemukan jaundice, palmar erythema, ginekomastia dan hipertensi portal (El-Serag *et al.*, 2008).

Diagnosis KHS sebaiknya berdasarkan pada pencitraan dan/atau biopsi (Bruix and Sherman, 2011). Pendekatan diagnosis KHS bisa dilakukan jika (1) ditemukan massa fokal hepar > 2 cm dengan karakteristik kontras menyangat pada fase arteri dan *washout* pada fase vena pada pemeriksaan MRI atau CT scan; (2) jika ditemukan massa fokal hepar yang atipikal (tidak ada penyangatan pada fase arteri dengan *washout*), atau ditemukan nodul hepar pada *noncirrhotic*, harus dilanjutkan biopsi (El-Serag *et al.*, 2008).



Gambar 9. Algoritma diagnosis KHS menurut AASLD. CT, *computed tomography*; MDCT, *multidetector CT*; MRI, *magnetic resonance imaging*; US, *ultrasound* (Bruix and Sherman, 2011).