

Literature Review Faktor Risiko Penyebab Terjadinya Hepatoseluler Karsinoma Akibat Hepatitis B

**Gitana Gezatania¹,
Suzanna Ndraha^{2,3},
Marcel Antoni⁴**

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Mata, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

³Departemen Mata, RSUD Koja, Jakarta Utara, Jakarta, Indonesia.

⁴Departemen Mata, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Hepatitis B merupakan infeksi hati yang diakibatkan oleh virus hepatitis B (HBV) yang berpotensi mengancam jiwa seseorang. Menurut World Health Organization (WHO), hepatitis B adalah masalah kesehatan global utama yang menyebabkan terjadinya infeksi akut dan kronis. Hepatitis B kronis memiliki risiko yang sangat tinggi terhadap kejadian hepatoseluler karsinoma. Tujuan penulisan literature review adalah untuk mengetahui faktor risiko terjadinya hepatoseluler karsinoma pada seseorang yang terinfeksi HBV. Metode pengumpulan data melalui situs Pubmed, Wiley Online Library, dan Spinger Link dari tahun 2012-2022, hasilnya ditemukan 10 jurnal untuk dianalisis. Dari 10 jurnal yang dianalisis dapat disimpulkan bahwa diabetes melitus tipe 2 pada seseorang yang terinfeksi HBV merupakan faktor risiko penting yang meningkatkan risiko terjadinya hepatoseluler karsinoma.

Kata Kunci: faktor risiko, hepatitis B, hepatoseluler karsinoma

Literature Review Risk Factors Caused Hepatocellular Carcinoma Due To Hepatitis B

***Corresponding Author :** Gitana Gezatania

Corresponding Email : gitana.102019054@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : March 23th, 2023

Revision date : July 20th, 2023

Accepted date : August 1st, 2023

Publish date : August 5th, 2023

Copyright (c) 2023 Gitana Gezatania, Suzanna Ndraha, Marcel Antoni



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Hepatitis B is a liver infection caused by the hepatitis B virus (HBV) which has the potential to threaten a person's life. According to World Health Organization (WHO), hepatitis B is a major global health problem that causes acute and chronic infections. Chronic hepatitis B has a very high risk of developing hepatocellular carcinoma. The purpose of writing this literature review is to determine the risk factors for the occurrence of hepatocellular carcinoma in someone who is infected with HBV. Methods of data collection through the Pubmed website, Wiley Online Library, and Springer Link from 2012-2022, 10 journals were found to be analyzed in writing this literature review. From the 10 journals analyzed, it can be concluded that type 2 diabetes mellitus in someone who is infected with HBV is an important risk factor that increases the risk of developing hepatocellular carcinoma.

Keywords: hepatitis B, hepatocellular carcinoma, risk factors

How to Cite

Gitana Gezatania, Suzanna Ndraha, & Marcel Antoni. Literature Review Risk Factors Caused Hepatocellular Carcinoma Due To Hepatitis B. *Jurnal MedScientiae*. *Jurnal MedScientiae*. 2023;2(2) : xxx DOI : <https://doi.org/10.36452/jmedscientiae.v2i2.2842> Link <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/ms/article/view/2817>

Pendahuluan

Hepatitis B merupakan infeksi global masalah kesehatan yang serius. Hepatitis B dapat memengaruhi terjadinya kanker hati. Berdasarkan data GLOBOCAN 2020, kanker hati termasuk ke dalam 10 peringkat utama kanker terbanyak berdasarkan insiden dan mortalitas. Penyakit ini sangat berkembang pesat dan sangat fatal karena bertanggung jawab terhadap 8,9% penyebab kematian akibat kanker.^{1,2}

Hepatoseluler karsinoma merupakan kanker hati primer karena berasal dari hati. Jenis kanker ini berasal dari sel hepatosit yang bersifat sangat agresif. Pada tahun 2018 terdapat 841.080 kasus baru di dunia yang banyak ditemukan pada laki-laki, dan perbandingannya dengan perempuan adalah 2-3:1. Kanker hati termasuk ke dalam kategori kasus terbanyak nomor dua pada laki-laki yaitu 12,4 per 100.000 penduduk di Indonesia.^{3,4} Hepatitis B disebabkan oleh virus hepatitis B (HBV). Hepatitis B ditularkan melalui darah, air mani, dan cairan vagina.⁵ HBV dapat menyebabkan terjadinya hepatitis B akut dan kronis. Hepatitis B akut terjadi dalam kurun waktu kurang dari 6 bulan. Individu yang mengalami hepatitis B akut dapat mengalami ikterus dan peningkatan kadar serum alanin transaminase. Pada hepatitis B kronis terjadi dalam kurun waktu lebih dari 6 bulan. Hepatitis B kronis meningkatkan risiko sirosis hati dan hepatoseluler karsinoma atau HCC.⁶ Hepatitis B kronis diperkirakan menginfeksi 296 juta orang hidup, dengan 1,5 juta infeksi baru setiap tahunnya.⁵

Hepatoseluler karsinoma jarang terjadi pada usia muda, kecuali pada wilayah yang mengalami endemi hepatitis B. Hepatitis B yang memiliki hubungan yang sangat erat dengan hepatoseluler karsinoma adalah hepatitis B kronis yang terbukti secara eksperimental, klinis, maupun epidemiologis. Umur dapat meningkatkan faktor risiko terjadinya kronisitas akibat infeksi HBV, khususnya terjadi pada usia dini. Terjadinya perubahan sel hepatosit pada kondisi inaktif menjadi aktif menyebabkan terjadinya karsinogenesis hati.⁷

Karakteristik klinis yang ditemukan selain nyeri pada abdomen adalah diare, konstipasi, kembung, dan anoreksia. Selain itu, sesak napas dapat terjadi akibat diafragma yang ditekan oleh tumor yang semakin membesar atau terjadinya metastasis pada organ paru.

Paling sering ditemukan hepatomegali tanpa bruit hepatis, ikterus, asites, splenomegali, atrofi otot, serta demam. Selain diakibatkan oleh hepatitis B, hepatoseluler karsinoma juga dapat disebabkan oleh hepatitis C, sirosis hati, obesitas, diabetes melitus, alkohol, dan sebagainya.⁷

Hepatoseluler Karsinoma

Hepatoseluler karsinoma dapat dipengaruhi oleh dua virus utama yaitu hepatitis B dan hepatitis C. Pada perkembangan HCC ditemukan peningkatan kadar DNA HBV serum, dan terlihat keterlibatan langsung HBV dalam proses transformasi. Integrasi genom HBV telah dikaitkan dengan mikrodelesi DNA inang yang dapat menargetkan gen yang relevan dengan kanker termasuk TERT yang mengalami *copy number alterations* atau perubahan nomor salinan pada gen sehingga mengalami mutasi. TERT tidak ditemukan pada hepatosit normal. PDGFR β dan PDGF β (angiogenesis) dan MAPK1 (proliferasi dan kelangsungan hidup sel) mengalami perubahan jalur persinyalan pada sel. Selanjutnya, aktivitas aktivasi transkripsi HBx dapat mengubah ekspresi gen pengatur pertumbuhan. Hal ini mengakibatkan HBx dapat mengikat dan menonaktifkan penekan tumor p53 *in vitro*, sehingga meningkatkan proliferasi sel dan memengaruhi terjadinya kerusakan DNA.⁸

Beberapa mekanisme penting yang terjadi pada hepatoseluler karsinoma adalah hilangnya kontrol siklus sel yang menyebabkan terjadinya replikasi yang terus meningkat, hiperplasia, sehingga memengaruhi pembentukan tumor yang terus berlanjut. Hilangnya kontrol penuaan memengaruhi terjadinya proliferasi pada sel hati dan penurunan segmen telomer dan kerusakan DNA yang mengaktifkan jalur p53 yang menyebabkan terjadinya mutasi. Disregulasi apoptosis menyebabkan kematian sel akibat kerusakan hati yang terprogram atau teratur (apoptosis) dan secara patogenik (nekrosis). Respon imun yang dimediasi oleh protein virus menyebabkan kerusakan pada hati. Kejadian - *viral clearance* dapat melalui tiga mekanisme yang berbeda yaitu sel T membantu penghancuran sel hepatosit yang terinfeksi, partikel virus dihilangkan dari sirkulasi oleh respon antibodi, dan inaktivasi virus pada hepatosit yang terinfeksi oleh sitokin inflamasi.⁹

Mengingat risiko tersebut, hal yang penting diketahui adalah menggali faktor risiko yang terjadi pada penderita hepatitis B, sehingga dapat menyebabkan hepatoseluler karsinoma. Oleh karena itu, perlu untuk mencari jawaban atas pertanyaan-pertanyaan yang muncul dengan menggunakan metode *literature review*. Hal ini dilakukan oleh karena mengingat masih sedikitnya literatur yang tersedia di Indonesia yang membahas pengaruh hepatitis B terhadap hepatoseluler karsinoma.

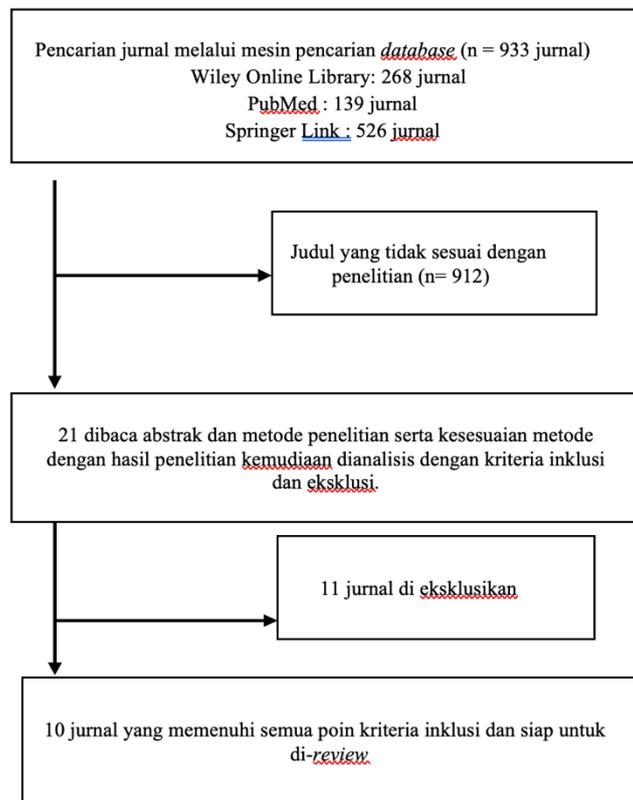
Tujuan dari penulisan artikel adalah untuk mengetahui faktor risiko seperti usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, obesitas, diabetes melitus tipe 2, sindroma metabolik, alkohol, merokok, HIV, serta bayi dengan ibu penderita HBV yang meningkatkan risiko terjadinya hepatoseluler karsinoma.

Metodologi

Metode yang digunakan adalah *literature review*, yaitu mengkaji mengenai

faktor risiko hepatitis B terhadap hepatoseluler karsinoma. Data yang digunakan adalah data sekunder yang didapatkan dari publikasi ilmiah seperti artikel, jurnal, buku, ataupun media internet baik internasional atau nasional melalui *database*. Pencarian *database* yang digunakan yaitu *PubMed*, *Springer Link*, dan *Wiley Online Library*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel adalah faktor risiko, hepatitis B, dan hepatoseluler karsinoma. Data yang diperoleh, selanjutnya akan dianalisis secara deskriptif dengan cara menguraikan dan membandingkan hasil penelitian terkait pengaruh faktor risiko lain yang memengaruhi hepatitis B terhadap kejadian hepatoseluler karsinoma.

Setelah dilakukan pencarian, maka terpilih 10 artikel yang dapat dianalisa berdasarkan kesesuaian terhadap faktor intrinsik yaitu kesesuaian topik, metode yang digunakan, sampel, serta hasil.



Gambar 1. Metode *Literature Review*

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil *literature review*

No	Peneliti	Judul	Metode	Subjek	Hasil
1	Yip et al. (2017) ¹⁰	Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance.	Mengidentifikasi pasien dengan hepatitis B kronis pada Januari 2000 hingga Agustus 2016 untuk dilihat perkembangan HCC terhadap usia dan jenis kelamin.	Semua pasien penderita hepatitis B kronik yang telah melakukan seroclearance HBsAg.	Sebanyak 4.568 pasien dengan seroclearance HBsAg diidentifikasi; Usia di atas 50 tahun dan jenis kelamin laki-laki adalah dua faktor risiko independen HCC. Pasien perempuan berusia >50 tahun memiliki risiko HCC nol dalam waktu 5 tahun masa tindak lanjut. Pasien laki-laki berusia <50 tahun, pasien perempuan berusia >50 tahun, dan pasien laki-laki berusia >50 tahun memiliki kejadian kumulatif HCC selama 5 tahun masing-masing sebesar 0,7%; 1,0% dan 2,5%. Pasien perempuan berusia 50 tahun ke bawah memiliki risiko HCC nol setelah seroclearance HBsAg, sedangkan pasien perempuan berusia di atas 50 tahun dan semua pasien laki-laki masih berisiko terkena HCC.
2	Fu et al. (2015) ¹¹	Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with new onset diabetes: A nationwide cohort study	Mengumpulkan data yang berasal dari database penelitian asuransi kesehatan nasional di Taiwan, dengan menggunakan studi kohort hepatitis B kronis dengan diabetes onset baru dengan rasio 1:1 usia, jenis kelamin, dan titik awal (tanggal onset diabetes) serta nondiabetes yang cocok yang ditindaklanjuti dari titik awal hingga pengembangan HCC, lalu penarikan dari asuransi atau sampai pada bulan Desember 2009.	Terdapat 14.523 pasien hepatitis B kronis yang di diagnosis pada tahun 1997-2009. Data diabetes onset baru pasien yang didiagnosa pada tahun 1999-2009.	Pasien dengan diabetes onset baru memiliki insidensi HCC yang sangat tinggi secara signifikan dibandingkan dengan dengan pasien nondiabetes. Terdapat pengaruh faktor risiko lain seperti jenis kelamin, obesitas, diabetes, hiperlipidemia, pengobatan hepatitis B kronis, terapi statin dan sirosis yang memengaruhi terjadinya hepatoseluler karsinoma.
3	Shen et al. (2015) ¹²	Identifying patients with chronic hepatitis B at high	Menggunakan studi cross-sectional di Nantong Third's	1783 pasien CHB, di antaranya 207 pasien	Pasien dengan durasi CHB yang lebih lama (≥ 15 tahun) dan steatosis alkoholik menunjukkan

		risk of type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study with pair-matched controls	People's Hospital, Cina yang dimulai dari Januari 2008 sampai Desember 2012.	dengan DMT2 terdaftar sebagai kasus dan 207 pasien non-DM dengan jenis kelamin dan usia sebagai kontrol.	kemungkinan DMT2 tertinggi. tiga faktor terkait CHB, yaitu viral load yang tinggi, durasi penyakit yang lama, dan adanya sirosis, berkontribusi secara substansial meningkatkan kemungkinan DMT2, di samping lima faktor risiko lainnya termasuk riwayat keluarga DM, tingkat pendidikan rendah, peningkatan trigliserida (TG), tingkat gamma-glutamyl transferase (GGT), dan adanya steatosis alkoholik. DMT2 memiliki hubungan terjadinya hepatoseluler karsinoma pada CHB.
4	Assi et al. (2018) ¹³	Are Metabolic Signatures Mediating the Relationship between Lifestyle Factors and Hepatocellular Carcinoma Risk? Results from a Nested Case-Control Study in EPIC	Menganalisa gaya hidup dan data metabolisme dari 147 kasus HCC insiden dan 147 kontrol yang cocok. Analisis PLS terkait BMI, merokok, penggunaan alkohol seumur hidup, diabetes. Analisis dilakukan untuk mengevaluasi profil metabolik yang memengaruhi hubungan antara setiap paparan gaya hidup dan risiko HCC.	Lebih dari 520.000 laki-laki dan perempuan sehat berusia 25-85 terdaftar antara tahun 1992 dan 2000 di 23 pusat administrasi EPIC di 10 negara Eropa termasuk Denmark, Prancis, Jerman, Yunani, Italia, Belanda, Norwegia, Spanyol, Swedia, dan Inggris.	Komponen metabolisme terkait indeks massa tubuh (BMI) berhubungan positif dengan HCC seperti asam glutamat, tirosin, PC aaC38:3, dan skor fungsi hati dan negatif terhadap lisoPC aC17:0 dan aC18:2. Pasien dengan obesitas metabolit yang berkontribusi adalah heksosa, fenilalanin, dan LysoPCs. Metabolit ini selanjutnya dikaitkan dengan resistensi insulin dan terlibat dalam glikolisis dan glukoneogenesis, dan perubahan metabolismenya dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes. Pada penggunaan alkohol seumur hidup memiliki muatan negatif pada sfingomielin (SM C16:1, C18:1, SM(OH) C14:1, C16:1 dan C22:2). Pada seseorang yang merokok didapatkan daftar metabolit yang terkait dengan merokok termasuk serin, SM(OH) C22:2 dan PC aaC36:1 menghasilkan tanda metabolik yang menangkap fitur metabolik terkait merokok yang lebih prediktif terhadap HCC dibandingkan penggunaan alkohol seumur hidup. Kedua eksposur dikaitkan dengan peningkatan HCC dengan efek total (TE) = 1,23 (interval kepercayaan 95% = 0,93-1,62) dan 1,40 (1,14-1,72).
5	Li et al. (2012) ¹⁴	Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A case-control study in	Studi case control dengan mengambil data di rumah sakit untuk mengevaluasi peranan diabetes tipe 2	Pada kelompok kasus terdapat 1.105 pasien terkait HBV dengan HCC, sedangkan pada	Terdapat hubungan jenis kelamin terkait diabetes tipe 2 dengan HCC. Pada perempuan terdapat hubungan yang signifikan antara diabetes tipe 2 dan risiko HCC dengan nilai AOR 1,9. Sedangkan

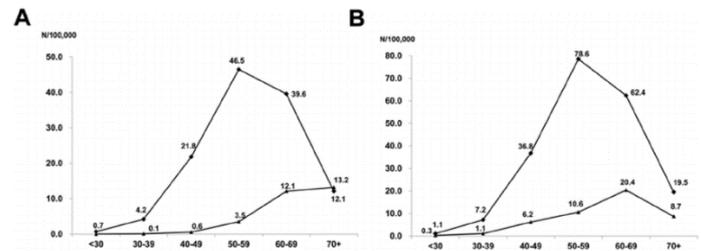
		patients with chronic hepatitis B	terhadap HCC pada pasien CHB.	kelompok kontrol terdapat 5.170 pasien terkait HBV tanpa HCC.	pada subkelompok laki-laki tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara diabetes tipe 2 dengan HCC. Diabetes mellitus tipe 2 lebih banyak ditemukan pada perempuan yang memiliki faktor risiko terhadap hepatoseluler karsinoma.
6	Sun et al. (2021) ¹⁵	Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Risk Among Persons With HIV in the US and Canada, 1996-2015	Menggunakan data dari studi North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD), yang dilakukan antara tahun 1996 dan 2015. NA-ACCORD mengumpulkan data tingkat individu dari 22 kohort klinis HIV dan interval PWH (people with HIV) di AS dan Kanada.	ODHA berusia 18 tahun atau lebih dengan jumlah CD4 yang tersedia dan data RNA HIV didaftarkan. Infeksi HBV dideteksi dengan HBV antigen, HBV e antigen, dan serum HBV DNA.	109.283 PWH dari 723.441 orang yang telah di follow up, didapatkan 93.071 laki-laki, 44.752 kulit putih, 44.322 kulit hitam, 6.348 dengan infeksi HBV; 451 orang didiagnosa HCC di tahun 2015. Terdapat peningkatan HCC IR dari 0.28 sampai 0.75 kasus 1000/tahun, di era cART awal (1996-2000) dan modern (2006-2015). HCC IR tetap memiliki hasil konstan pada orang dengan monoinfeksi HIV atau koinfeksi HBV. Level HIV RNA yang meningkat atau sama dengan 500 copies/mL, CD4 yang menurun atau 500 cells/uL berhubungan dengan peningkatan terjadi risiko HCC. Seseorang yang menyuntikkan narkoba mengalami peningkatan risiko terhadap terjadinya HCC dilihat dari koinfeksi HBV.
7	Janicko et al. (2014) ¹⁶	Association between metabolic syndrome and hepatitis B virus infection in the Roma population in Eastern Slovakia: A population based study.	Menggunakan data pada tahun 2011 dari HepaMeta corss-sectional. Mengukur adanya sindroma metabolik, kadar HDL dan LDL, kadar kolesterol total, trigliserida dan apolipoprotein100, serta kadar anti-HBc IgG dan CHB HBsAg.	452 pasien diskriming	52,8% pasien ditemukan memiliki antibodi IgG anti-HBc. Pada pasien hepatitis B kronik memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah, kolesterol total, dan apolipoprotein B100. Sedangkan pada pasien hepatitis B kronis dengan sindroma metabolik memiliki beban DNA HBV yang lebih tinggi dibandingkan hepatitis B kronis tanpa sindroma metabolik.
8	Bayo et al. (2014) ¹⁷	High prevalence of hepatitis B virus infection among pregnant women attending antenatal care: A cross-sectional study in two hospitals in northern Uganda	Melakukan studi cross-sectional pada 2 rumah sakit yaitu Gulu dan Lacor. Unsur intrinsik adalah perempuan hamil yang melakukan ANC dari September 2012 sampai Januari 2013, usia kehamilan >28 minggu yang telah dikonfirmasi oleh	Terdapat 402 perempuan hamil yang dipilih, 5 diantaranya mengundurkan diri karena alasan pribadi. Data yang dianalisa 397 peserta.	Didapatkan hasil dari 397 ibu hamil, 11,8% positif HBsAg dan 14,9% positif HbeAg. HBsAg memiliki tingkat kepositifan paling tinggi pada perempuan hamil berusia 20 tahun atau kurang dibandingkan pada perempuan hamil yang berusia >20 tahun. Sejumlah besar perempuan hamil memiliki kadar HBeAg yang tinggi, sehingga meningkatkan risiko kepada bayi yang masih didalam kandungan. Juga

			pemeriksaan dan pemindaian USG.			ditemukan 3 ibu hamil positif HBsAg dan HBeAg sehingga meningkatkan risiko kepada bayi. Bayi yang belum lahir memiliki risiko terkena hepatitis B kronik dan memiliki risiko menjadi hepatoseluler karsinoma di masa mendatang.
9	Zenebe et al. (2014)18	Sero-prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection among pregnant women in Bahir Dar city, Northwest Ethiopia: Cross sectional study	Melakukan studi cross-sectional pada Maret 2013 sampai April 2013. HBsAg dapat dideteksi menggunakan metode ELISA dan infeksi HIV dapat dideteksi menggunakan algoritma tes HIV. Hasil penelitian dianalisa menggunakan statistik deskriptif dan regresi logistik binner. Data diperoleh dari kuisioner dan wawancara tatap muka.	Terdapat 318 ibu hamil yang terdaftar		Sebanyak 21/318 dan 12/318 ibu hamil positif HIV dan HBsAg. Terdapat 4 penyebab koinfeksi HIV/HBV yaitu riwayat transfusi darah sebelumnya, tato tubuh, riwayat operasi, dan injeksi yang tidak aman. Pada infeksi HBV. Sedangkan pada HIV disebabkan oleh adanya riwayat meniskus dengan benda tajam dan Riwayat aborsi. Adanya infeksi HIV dan HBV pada ibu hamil meningkatkan risiko terjadinya hepatoseluler karsinoma pada bayi di masa mendatang.
10	Anaedobe et al. (2015)19	Prevalence, socio-demographic features and risk factors of Hepatitis B virus infection among pregnant women in Southwestern Nigeria	Melakukan studi cross-sectional dari Maret 2013 sampai Agustus 2013 yang diuji pada HBsAg dengan menggunakan metode ELISA. Data diperoleh dengan metode kuisioner.	Terdapat 180 perempuan hamil yang terdaftar		Sebanyak 8,7% seroprevalensi HBsAg, 26,7% positif HBeAg dan 53,3% positif HBeAb, dan 20% tidak memiliki HBeAg dan HBeAb. Angka infeksi HBsAg tertinggi pada rentan usia 25-29 tahun. Pengobatan Ibu hamil dan imunoprofilaksis pada bayi baru lahir membantu untuk mencegah terjadi hepatitis B kronis di masa mendatang yang memiliki faktor risiko terjadinya hepatoseluler karsinoma.

Pembahasan

HBV kronis memiliki kontribusi yang sangat besar terhadap kejadian hepatoseluler karsinoma. Menurut EASL 2017, sebagai pedoman praktis klinis yang telah di perbarui, terjadi interaksi antara HBV, hepatosit, dan sel imun manusia yang memengaruhi terjadinya HBV kronis. Terdapat dua fase pada infeksi HBV kronis. Fase pertama terdapat peningkatan serum HBeAg, level HBV DNA, dan ALT. Pada fase kedua selain ada peningkatan serum HBeAg, level HBV DNA dan ALT ditemukan adanya nekroinflamasi pada hati dan perkembangan fibrosis yang sangat cepat.²⁰ Ketika respon imun tubuh melawan pada fase pertama, menyebabkan peningkatan ALT diakibatkan hepatosit yang terinfeksi oleh HBV dihancurkan. Namun, ketika replikasi virus terus berlanjut dan masuk ke dalam fase kedua, maka risiko terjadi hepatoseluler karsinoma semakin meningkat. Kadar DNA HBV serum yang meningkat hingga 10.000 (*copies/mL*) menjadi prediktor risiko hepatoseluler karsinoma terlepas dari kadar ALT serum, HBeAg, dan sirosis hati.²¹

Hasilnya didapatkan bahwa usia dan jenis kelamin yang memiliki faktor risiko terhadap terjadinya hepatoseluler karsinoma. Secara garis besar, semakin bertambahnya usia menyebabkan sel-sel dalam tubuh menjadi semakin rusak. Sel-sel yang rusak dapat diakibatkan oleh paparan dari lingkungan (contoh: zat kimia, asap rokok, dan sinar UV). Paparan dari lingkungan dapat menyebabkan sel-sel menjadi rusak, kebanyakan sel yang rusak dapat menumpuk sehingga dapat berubah menjadi kanker.²² Sedangkan berdasarkan jenis kelamin, penyebab terjadinya hepatoseluler karsinoma pada laki-laki dipengaruhi oleh kadar testosteron serum yang tinggi. Selain itu, ditemukan kadar androgen yang memiliki efek onkogenik pada penderita HBV. Pada perempuan, kadar estrogen dapat melindungi terhadap perkembangan infeksi HBV, termasuk perkembangan HCC terkait HBV, dengan menurunkan transkripsi RNA HBV dan tingkat sitokin inflamasi.²³



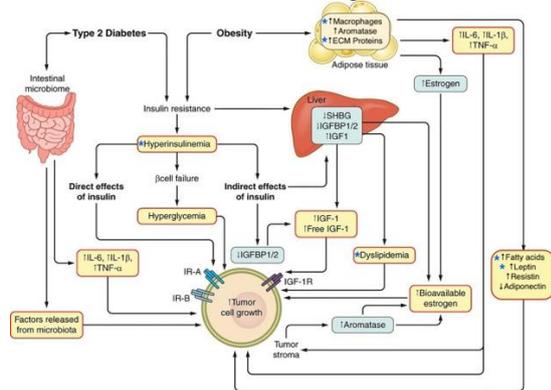
Gambar 2. Tingkat Kejadian HCC pada HBV²³

Tingkat kejadian HCC spesifik usia berdasarkan etiologi (A), dan berdasarkan jenis kelamin pada HCC terkait HBV (B). tingkat kejadian HCC terkait HBV setiap tahunnya memuncak pada kelompok usia 50-59 tahun. Kecenderungan serupa diamati setelah dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, meskipun tingkat kejadian tahunan rata-rata puncak diamati pada 50-59 tahun pada laki-laki dan pada 60-69 tahun pada perempuan di HCC terkait HBV (B).²⁴

Faktor risiko berikutnya adalah berat badan berlebih dan obesitas terhadap kejadian hepatoseluler karsinoma. Adanya kenaikan berat badan ($\geq 0,45$ kg per tahun) selama 14 tahun meningkatkan risiko kanker sebesar 38% dibandingkan berat badan yang konstan terus-menerus. Organisasi Kesehatan Dunia menentukan berat badan berlebih dan obesitas dihitung dari nilai BMI. Pada berat badan berlebih dianggap BMI 25-29,9 kg/m² dan obesitas dianggap BMI ≥ 30 kg/m².^{25,26} Pada seseorang yang mengalami berat badan berlebih dan obesitas terjadi akumulasi lipid di dalam hepatosit yang menyebabkan terjadinya peradangan yang melibatkan adipokin dan sitokin. Hiperinsulinemia terjadi akibat adanya pelepasan sitokin pro-inflamasi sehingga menghambat sitokin anti-inflamasi yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Terjadi hiperinsulinemia yang meningkatkan kadar IGF-1. IGF-1 meningkatkan produksi faktor pertumbuhan endotel vaskular, yang memengaruhi terjadinya proliferasi sel kanker.²⁷

Faktor risiko berikutnya adalah sindroma metabolik dan diabetes melitus tipe 2 terhadap kejadian hepatoseluler karsinoma. Pada keadaan ini terjadi resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia endogen terjadi untuk mengkompensasi resistensi insulin agar tetap di tahap euglikemia.²⁵ ketika hiperinsulinemia endogen tidak dapat mengkompensasi resistensi insulin maka terjadi

hiperglikemia yang dapat meningkatkan proliferasi sel tumor pada diabetes melitus tipe 2. Pada perkembangan kanker juga dapat dipengaruhi oleh sitokin inflamasi yang diproduksi oleh jaringan adiposa seperti PAI-1, MCP-1, dan IL-6.²⁸ Resistensi insulin menyebabkan stress oksidatif dan hepatosteatosi yang memengaruhi terjadinya peradangan hati dan fibrosis akibat adanya akumulasi lemak di dalam hepatosit.²⁹



Gambar 3. Hubungan Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Obesitas terhadap Hepatoseluler karsinoma²⁹

Faktor risiko keempat adalah alkohol terjadi metabolisme oleh CYP2E1 dan alkohol dehidrogenasi yang diubah menjadi asetaldehid. CYP2E1 memiliki pengaruh terhadap berkembangnya hepatoseluler karsinoma karena CYP2E1 yang selanjutnya dapat menyebabkan kematian sel/kerusakan pada DNA. Asetaldehida juga memiliki efek karsinogen. Studi di Jepang menemukan bahwa seseorang yang mengkonsumsi alkohol memiliki alkohol dehidrogenase yang rendah dan asetaldehida yang tinggi memengaruhi terjadinya hepatoseluler karsinoma.³⁰ Pada perokok memiliki faktor risiko terhadap terjadinya hepatoseluler karsinoma, asap rokok memiliki kandungan berbagai macam zat beracun, salah satunya adalah nitrosamin keton (NNK). Nitrosamin keton berasal dari nikotin yang meningkatkan risiko terjadinya hepatoseluler karsinoma. Zat ini menginduksi perubahan genetik dan epigenetik yang memengaruhi perkembangan kanker secara *in vitro* dan *in vivo*. Paparan dari asap rokok juga meningkatkan stress oksidatif dan produksi sitokin proinflamasi yang bersifat karsinogenesis dan mengakibatkan perkembangan kanker hati.³¹

HIV juga berperan penting pada terjadinya hepatoseluler karsinoma. Selain

dipengaruhi oleh HIV, perkembangan hepatoseluler karsinoma semakin cepat pada seseorang yang berusia >35 tahun dengan HIV. Agen infeksius ini menyebabkan terjadinya peradangan akut pada hati sehingga meningkatkan risiko transformasi neoplastik hepatosit. Peradangan hati yang persisten dapat berkembang menjadi kanker hati. Pada peradangan hati ditemukan adanya peningkatan dari transaminase hati, alanin, dan aspartat. ALT dan AST yang tinggi meningkatkan predisposisi terjadinya hepatoseluler karsinoma. Selain itu, CD4⁺ yang rendah dapat bermanifestasi menjadi immunosupresi yang berat yang memiliki risiko terhadap kejadian hepatoseluler karsinoma.³² Pada ibu hamil memiliki faktor risiko terjadinya hepatoseluler karsinoma yang diderita oleh bayinya. Hepatitis B kronis 90% terjadi pada bayi yang terpapar HBV dari ibunya. Penularan infeksi HBV dapat terjadi selama persalinan. Bayi dapat tertular terutama dari mikrotransfusi maternofetal selama persalinan atau kontak dengan sekret infeksius di jalan lahir. Risiko penularan 70% sampai 90% pada perempuan dengan seropositif HBsAg dan HBeAg.³³ HBeAg positif, *viral load* >20.000IU/mL, dan ALT >19 IU/mL dapat ditemukan pada ibu hamil yang terinfeksi HBV. Karena hepatitis B kronis sangat berisiko pada bayi yang di kandung, maka sesaat setelah dilahirkan bayi perlu diberi vaksinasi HBV dan HBIG. Hepatitis B kronis yang tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan hepatoseluler karsinoma pada bayi di masa mendatang.³⁴

Simpulan

Dapat disimpulkan bahwa faktor risiko terjadinya hepatoseluler karsinoma pada seseorang yang mengidap hepatitis B kronis lebih banyak terjadi pada diabetes melitus tipe 2. Faktor risiko usia dan jenis kelamin pada penderita hepatitis B memiliki pengaruh terhadap kejadian hepatoseluler karsinoma yang diakibatkan semakin banyak sel yang bertambah rusak dan hormon yang mempengaruhi terjadinya hepatoseluler karsinoma. Faktor risiko indeks massa tubuh dan obesitas pada penderita hepatitis B mengalami hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Faktor risiko diabetes melitus tipe 2 dan sindroma metabolik pada penderita hepatitis B hiperinsulinemia untuk mempertahankan euglikemia. Faktor risiko alkohol dan merokok pada penderita hepatitis B mempengaruhi

CYP2E1 dan asetaldehida serta adanya kandungan nitrosamin keton yang meningkatkan risiko hepatoseluler karsinoma. Faktor risiko HIV pada penderita hepatitis menurunkan nilai CD4⁺ yang menunjukkan kerusakan pada hati. Faktor risiko pada bayi dengan ibu penderita hepatitis B yang memiliki kadar HBV DNA serum yang meningkat, *viral load* yang tinggi, serta positif HBeAg meningkatkan risiko hepatoseluler karsinoma pada bayi di masa mendatang.

Daftar Pustaka

- de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015;62(4):1190–200
- Globocan. Cancer incident in Indonesia. *Int Agency Res Cancer*. 2020;858:1–2.
- Putra RP, Kusuma IF, Handoko. Adelia. Faktor prediktor mortalitas pasien penderita karsinoma Hepatoseluler di RSD dr. Soebandi Jember tahun 2018-2020. *J Agromedicine Med Sci*. 2022;8(1):18–24.
- Ali Sulaiman H, Akbar HN, Lesmana LA, Sjaifoellah Noer HM, *et al*. Buku ajar ilmu penyakit Hati. Jakarta: Sagung Seto;2012. Hal.482-488.
- Tripathi N, Mousa O. Hepatitis B. Disitasi pada tanggal 21 Juli 2022, diunduh dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555945/>
- Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis b: Screening, prevention, diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2019;99(5):314–23.
- WHO. Hepatitis B. Disitasi pada tanggal 24 Juli 2022, Diunduh dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- Ho DWH, Lo RCL, Chan LK, Ng IOL. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2016;5(4):290–302.
- Singh AK, Kumar R, Pandey AK. Hepatocellular carcinoma: Causes, mechanism of progression and biomarkers. *Curr Chem Genomics Transl Med*. 2018;12(1):9–26.
- Yip TCF, Chan HLY, Wong VWS, Tse YK, Lam KLY, Wong GLH. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *Journal of Hepatology*, 2017;67(5), 902–908.
- Fu SC, Huang YW, Wang TC, Hu JT, Chen DS, Yang SS. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with new onset diabetes: A nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1200–9.
- Shen Y, Zhang J, Cai H, Shao JG, Zhang YY, Liu YM, *et al*. Identifying patients with chronic hepatitis B at high risk of type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study with pair-matched controls. *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1):1–8.
- Assi N, Thomas DC, Leitzmann M, Stepien M, Philip T, Vineis P, *et al*. Are metabolic signatures mediating the relationship between lifestyle factors and hepatocellular carcinoma risk? Results from a Nested Case-Control Study in EPIC. 2018;27(5):531–540.
- Li Q, Li WW, Yang X, Fan WB, Yu JH, Xie SS, *et al*. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A case-control study in patients with chronic hepatitis B. *Int J Cancer*. 2012;131(5):1197–202.
- Sun J, Althoff K, Jing Y, Horberg M, Buchacz K, Gill M, *et al*. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and risk among persons with HIV in the US and Canada, 1996-2015. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e2037512.
- Janicko M, Senajova G, Drazilova S, Veseliny E, Fedacko J, Siegfried L, *et al*. Association between metabolic syndrome and hepatitis B virus infection in the Roma population in Eastern Slovakia: A population-based study. *Cent Eur J Public Health [Internet]*. 2014;22(88):S37–42.
- Bayo P, Ochola E, Oleo C, Mwaka AD. High prevalence of hepatitis B virus infection among pregnant women attending antenatal care: A cross-sectional study in two hospitals in northern Uganda. *BMJ Open*. 2014;4(11):1–7.
- Zenebe Y, Mulu W, Yimer M, Abera B. Sero-prevalence and risk factors of

- hepatitis B virus infection among pregnant women in Bahir Dar city, Northwest Ethiopia: Cross sectional study. *Pan Afr Med J.* 2014;21:1–7.
19. Anaedobe CG, Fowotade A, Omoruyi CE, Bakare RA. Prevalence, socio-demographic features and risk factors of Hepatitis B virus infection among pregnant women in Southwestern Nigeria. *Pan Afr Med J.* 2015;20:1–11.
 20. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, *et al.* EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–98.
 21. Noverati N, Bashir-Hamidu R, Halegoua-Demarzio D, Hann HW. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma and chronic stress. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7).
 22. Cancer Research UK. Age and cancer. Disitasi pada tanggal 8 Desember 2022. Diunduh dari: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/age-and-cancer>
 23. Hamidu RB, Chalikonda DM, Hann HW. Gender disparity in host responses to hepatitis b-related hepatocellular carcinoma: A case series. *Vaccines.* 2021;9(8):1–9.
 24. Sinn DH, Gwak GY, Cho J, Paik SW, Yoo BC. Comparison of clinical manifestations and outcomes between hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: Analysis of a nationwide cohort. *PLoS One.* 2014;9(11).
 25. Scully T, Ettela A, LeRoith D, Gallagher EJ. Obesity, Type 2 diabetes, and cancer risk. *Front Oncol.* 2021;10(February):1–20.
 26. Rong X, Wei F, Geng Q, Ruan J, Shen H, Li A, *et al.* The association between body mass index and the prognosis and postoperative complications of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Med (United States).* 2015;94(31):1–7.
 27. Kew MC. Obesity as a cause of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol.* 2015;14(3):299–303.
 28. Sasazuki S, Charvat H, Hara A, Wakai K, Nagata C, Nakamura K, *et al.* Diabetes mellitus and cancer risk: Pooled analysis of eight cohort studies in Japan. *Cancer Sci.* 2013;104(11):1499–507.
 29. Tan Y, Wei S, Zhang W, Yang J, Yang J, Yan L. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma in subjects with chronic hepatitis B virus infection: A meta-analysis and systematic review. *Cancer Manag Res.* 2019;11:705–13
 30. Liu X, Li T, Kong D, You H, Kong F, Tang R. Prognostic implications of alcohol dehydrogenases in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1–13.
 31. Shih WL, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Chen PJ, *et al.* Influences of tobacco and alcohol use on hepatocellular carcinoma survival. *Int J Cancer.* 2012;131(11):2612–21.
 32. Otedo A, Simbiri KO, Were V, Ongati O, Estambale BA. Risk factors for liver Cancer in HIV endemic areas of Western Kenya. *Infect Agent Cancer.* 2018;13(1):1–9.
 33. Tesini BL. Neonatal hepatitis B virus (HBV) infection - pediatrics. Merck Manuals Professional Edition. Disitasi pada tanggal 8 Desember 2022. Diunduh dari: <https://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-hepatitis-b-virus-hbv-infection>
 34. Ayoub WS, Cohen E. Hepatitis b management in the pregnant patient: An update. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(3):241–7.