

Disertasi

**KORELASI *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR), AFP,
DAN PIVKA-II DENGAN STADIUM KARSINOMA SEL HATI
DI RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



Febry Rahmayani

04013782227008

**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS II (Sp-2) ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
KESEMINATAN GASTROENTEROHEPATOLOGI
PALEMBANG**

2024

HALAMAN PENGESAHAN

**KORELASI NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR),
AFP, DAN PIVKA-II DENGAN STADIUM KARSINOMA SEL HATI
DI RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

FEBRY RAHMAYANI

Disetujui oleh:

PEMBIMBING I



dr. Suyata, SpPD, K-GEH
NIP. 196303101989111001

PEMBIMBING II



Dr. dr. Legiran, M.Kes
NIP. 197211181999031002

**KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021990041001

**KOORDINATOR PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER
SUBSPELIALIS PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD
NIP. 196907252000061001

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Febry Rahmayani

NIM : 04013782227008

Jurusan : Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam – Gastroenterohepatologi

Menyatakan bahwa naskah disertasi saya dengan judul:

"KORELASI NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR), AFP, DAN PIVKA-II DENGAN STADIUM KARSINOMA SEL HATI DI RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG"

Penulis: Febry Rahmayani

Belum pernah dipublikasikan dalam jurnal/prosiding/terbitan ilmiah lainnya dan bebas dari unsur plagiarisme.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Palembang, November 2024

Yang membuat pernyataan,


Febry Rahmayani

Abstrak

KORELASI *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* (NLR), AFP, DAN PIVKA-II DENGAN STADIUM KARSINOMA SEL HATI DI RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Febry Rahmayani¹, Suyata¹, Legiran²

¹Divisi Gastroenterohepatologi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran,
Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Sumatera Selatan

²Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Sumatera
Selatan

Latar Belakang : Karsinoma sel hati (KSH) merupakan tumor ganas yang berasal dari hepatosit dan merupakan tumor hati primer yang paling umum. Evaluasi stadium KSH melibatkan penilaian ukuran dan jumlah lesi tumor, fungsi hati, kinerja fisik, invasi tumor, metastase ekstrahepatik, dan gejala klinis. Beberapa biomarker seperti *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR), alfa fetoprotein (AFP), dan *protein induced by the absence of vitamin k or antagonist-II* (PIVKA-II) dapat digunakan sebagai penanda diagnostik dan prognostik untuk KSH. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi antara NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan stadium KSH.

Metode : Studi observasional ini dilakukan untuk menganalisis korelasi antara NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan stadium pada pasien KSH di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang, dari April hingga Juli 2024. Stadium KSH diklasifikasikan menggunakan sistem *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC). Pengukuran NLR, AFP, dan PIVKA-II dilakukan melalui metode ELISA dan spektrofotometer. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 26.

Hasil : Sebanyak 38 pasien KSH yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dalam penelitian. Analisis menunjukkan korelasi positif lemah bermakna antara NLR dengan stadium KSH ($r = 0,334$; $p = 0,040$), korelasi positif sedang bermakna antara AFP dengan stadium KSH ($r = 0,499$; $p = 0,001$), serta korelasi positif kuat bermakna antara PIVKA-II dengan stadium KSH ($r = 0,797$; $p = 0,000$). NLR tidak berpengaruh terhadap stadium KSH. Pengaruh signifikan secara berurutan terhadap stadium BCLC adalah PIVKA-II dan AFP.

Simpulan : Terdapat korelasi positif bermakna pada pemeriksaan NLR, AFP dan PIVKA-II dengan stadium KSH. PIVKA-II memiliki kekuatan korelasi paling tinggi dibandingkan dengan NLR dan AFP.

Kata Kunci : AFP, NLR, PIVKA-II, BCLC, KSH, Stadium

Abstract

CORRELATION OF *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* (NLR), AFP, AND PIVKA-II WITH HEPATOCELLULER CARCINOMA STAGING AT Dr. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG

Febry Rahmayani¹, Suyata¹, Legiran²

¹Division of Gastroenterohepatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University/Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang, South of Sumatera

²Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, South of Sumatera

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor originating from hepatocytes and is the most common primary liver tumor. In determining the stage of HCC, it is essential to assess the size and number of tumor lesions, liver function, physical performance, tumor invasion, extrahepatic metastasis, and clinical symptoms. Several biomarkers such as neutrophil lymphocyte ratio (NLR), alpha fetoprotein (AFP), and protein induced by the absence of vitamin k or antagonist-II (PIVKA-II) can be used as diagnostic and prognostic markers for HCC. This study aims to analyze the correlation between NLR, AFP, and PIVKA-II with the stages of HCC.

Methods: A observational study was conducted to analyze the correlation between NLR, AFP, and PIVKA-II with the stage of HCC patient stage at the Department of Internal Medicine, Dr. Mohammad Hoesin Hospital, Palembang, from April to July 2024. The HCC staging was classified based on the Barcelona clinic Liver cancer (BCLC) system. NLR, AFP, and PIVKA-II were assessed using ELISA and spectrophotometry. All data were analyzed using SPSS version 26.

Results: A total of 38 HCC patients who met the inclusion criteria were included in the study. There was a weak positive correlation between NLR and HCC stage ($r = 0.334$; $p = 0.040$), a moderate positive correlation between AFP and HCC stage ($r = 0.499$; $p = 0.001$), and a strong positive correlation between PIVKA-II and HCC stage ($r = 0.797$; $p = 0.000$). NLR had no effect on HCC stage, while PIVKA-II and AFP were found to have a significant sequential effect on BCLC stage.

Conclusion: There is a significant positive correlation between NLR, AFP and PIVKA-II with HCC stage. PIVKA-II has the highest strength compared to NLR and AFP.

Keywords: *AFP, NLR, PIVKA-II, BCLC, HCC, Staging*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah, puji dan syukur ke hadirat Allah Subhanawa Ta'ala atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Disertasi merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. dr. **Ali Ghanie**, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Kardiovaskuler. Beliau sebagai guru yang telah mengayomi kami selayaknya orang tua sendiri, terima kasih atas bimbingan ilmu pengetahuan, pengarahan, semangat, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. dr. **Eddy Mart Salim**, SpPD, K-AI, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Alergi-Imunologi. Beliau sebagai guru yang selalu mengayomi kami semua layaknya orang tua, terima kasih atas bimbingan ilmu dan akhlak serta menjadi panutan dan inspirasi penulis untuk menjadi insan yang beriman dan berilmu serta senantiasa beramal di jalan Allah SWT.

Prof. dr. **Hermansyah**, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang Staf Divisi Reumatologi yang selalu tampil penuh semangat dan telah memberikan inspirasi serta bimbingan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. dr. **Radiyah Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM, Wakil Rektor III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni UNSRI, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan Ketua Divisi Reumatologi, yang selalu memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan dan pengarahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Legiran**, M.Kes, pembimbing metodologi penelitian ini. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, bimbingan, dan petunjuk serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan terutama saat melakukan penelitian.

dr. **Suyata**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Ketua Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus pembimbing I disertasi ini yang banyak mengarahkan kami untuk berpikir kritis, selalu memberi semangat, bimbingan, dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih telah mengayomi kami layaknya orang tua dan memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan terutama saat melakukan penelitian.

Dr. Dr. **Zulhair Ali**, SpPD, K-GH, FINASIM, Ketua Staf Medik Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi, dan sekaligus penguji penelitian ini. Terima kasih telah membimbing dan memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Taufik Indrajaya**, SpPD, K-KV, FINASIM, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, mantan Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2019-2023, dan Ketua Divisi Kardiovaskular. Terima kasih telah membimbing, mendidik, mengayomi, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, dan motivasi, serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **A. Fuad Bakry**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus tim penguji penelitian ini yang selalu memberikan semangat pada kami semua, bimbingan dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih telah mengayomi kami semua layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Syadra Bardiman**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi yang selalu memberikan semangat pada kami semua, bimbingan dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih telah mengayomi kami semua layaknya orang tua, memberikan kami

kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Mediarty Syahrir**, SpPD, K-HOM, FINASIM, mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2019-2023, staf Divisi Hematologi dan Onkologi-Medik, guru dan orang tua yang sangat keibuan dan perhatian, selalu memberikan nasihat, dorongan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2023-2027, Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes dan sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Norman Djamaluddin**, SpPD, K-HOM, FINASIM, staf Divisi Hematologi dan Onkologi-Medik, sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Vidi Orba Busro**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Imam Suprianto**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi dan dosen pembimbing akademik penulis. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Muhammad Ayus Astoni**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Anjab Akmal Sya'roni**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi. Terima kasih telah memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan memotivasi selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Nova Kurniati**, SpPD, K-AI, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (Sp1) Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Alergi Imunologi, serta dosen pembimbing akademik saat penulis menempuh Sp1, serta sekaligus penguji usulan penelitian ini. Terima kasih atas bimbingan, ilmu, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Zen Ahmad**, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua PAPDI Sumatera Selatan dan Ketua Divisi Pulmonologi. Terima kasih telah menjadi guru kami selayaknya orang tua yang banyak mendidik penulis, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan untuk berfikir runut dan sistematis serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Ratna Maila Dewi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Sekertaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, staf Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, terima kasih atas semangat, perhatian dan pendidikan akhlak pada kami semua.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk bisa menjadi seorang internis yang baik: dr. **Ian Effendi**, SpPD, K-GH, FINASIM; dr. **Ahmad Rasyid**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **Alwi Shahab**, SpPD, K-EMD FINASIM; Dr. dr. **Joni Anwar**, SpP; dr. **Yenny Dian Andayani**, SpPD, K-HOM, FINASIM; Dr. dr. **Erwin Sukandi**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Ferry Usnizar**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr.

Syamsu Indra, SpPD, K-KV, FINASIM, MARS, PhD, dr. *Djunaidi AR*, SpPD (rahimahullah), FINASIM; dr. *Novadian*, SpPD, K-GH, FINASIM; dr. *Harun Hudari*, SpPD K-PTI, FINASIM; dr. *Sudarto*, SpPD, K-P FINASIM; dr. *Erwin Azmar*, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. *Surya Darma*, SpPD, K-R, FINASIM; dr. *Yuniza*, SpPD, K-AI, FINASIM; dr. *Suprapti*, SpPD, K-GH, FINASIM; Dr. dr. *Nur Riviati*, SpPD, K-Ger FINASIM; dr. *Rukiah Chodilawati*, SpPD, K- KV FINASIM; dr. *Imran Soleh*, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. *Muhammad Ali Apriansyah*, SpPD, K-Psi (rahimahullah); dr. *MegaPermata*, SpPD, K-PTI; dr. *RA. Linda Andriani*, SpPD, K-P, FINASIM; dr. *NeldaAprilia Salim*, SpPD, FINASIM; dr. *Muhammad Reagan*, SpPD, K-R, FINASIM; dr. *Rouly Pola Pasaribu*, SpPD, K-P, FINASIM; dr. *Muhammad Ayus Astoni*, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. *Natalie Duyen*, SpP (K); dr. *Dini Rizkie Wijayanti*, SpP; dr. *Yudhie Tanta*, SpPD, K-KV; dr. *Erty Sundarita*, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. *Aisyah Wirdah*, SpPD, K-HOM; dr. *Ridzqie Dibyantari*, SpPD, K-Ger; dr. *Mita Adriani*, SpPD, K-HOM yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan serta kebersamaan selama penulis menjalani Pendidikan.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI yang telah menyelesaikan pengabdianya : dr. H. *Ardaya*, SpPD, K-GH ; dr. *Budi Mulyono*, SpPD, K-HOM; dr. H. *Soerasmo*, SpPD, K-EMD (rahimahullah); Prof. dr. *Akmal Sya'roni*, SpPD, K-PTIDTM&H FINASIM (rahimahullah); dr. *F. Hadi Halim*, SpPD, K-P; dan Dr. H. *Edwar Oemar*, SpPD (rahimahullah) atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan *Direksi RS Mohammad Hoesin Palembang* yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI/RSMH Palembang. Juga kepada rekan Sp2 angkatan Juli 2022, dr. *Nelila Pasmah Fitriani Siregar*, SpPD, FINASIM, dr. *Rizki Aliana Agustina*, SpPD, FINASIM, dr. *Novandra Abdillah Pratama*, SpPD, dr. *M. Alif Fathur Rahman*, SpPD, dr. *Merylla FS Filianty*, SpPD, FINASIM, Dr. dr. *Elfiani*, SpPD, FINASIM, dan dr. *Rery TF Yuniarti*, SpPD, FINASIM. Terima kasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak awal

pendidikan. Terima kasih juga kepada senior-senior dr. *Della Fitri Cana*, SpPD, KEMD, FINASIM dan dr. *Ardianto*, SpPD, KEMD, FINASIM, dr. *Herleni Kartika*, SpPD, KGH, dr. *Kgs. Muhammad Yusuf Arief Akbar*, SpPD, dr. *Syahpri Putra Wangsa*, SpPD, FINASIM, dr. *Deddy Primadona Mulia*, SpPD FINASIM, dr. *Dwi Indira Setyorini*, SpPD, FINASIM, dan dr. *Putri Muthia*, SpPD, FINASIM. terimakasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak awal pendidikan.

Tidak lupa pula seluruh peserta Sp2 Ilmu Penyakit Dalam tanpa terkecuali, dr. *Ety Febriyanti*, SpPD, FINASIM, dr. *Ninda Septia Yuspar*, SpPD, FINASIM, dr. *Desy Hariyanti*, SpPD, FINASIM, dr. *Anton Purnomo*, SpPD, FINASIM, dr. *Zulfikar Abadi*, SpPD, FINASIM, dr. *Chairil Makky*, SpPD FINASIM, dr. *Edy Nur Rachman*, SpPD FINASIM, dr. *Eva Julita*, SpPD, FINASIM, dr. *Eunike*, SpPD, dr. *Teguh Setiadi*, SpPD, dr. *Rita Sriwulandari*, SpPD, FINASIM, dr. *A. Khaeril*, SpPD FINASIM, dr. *Zakky A*, SpPD, dr. *Kurniawan Ade Saputra*, SpPD, dr. *Lian Lubis*, SpPD, FINASIM, dr. *Zainal Fahmi*, SpPD, FINASIM, dr. *Aprizal*, SpPD, FINASIM, dr. *A Fachri Indra P*, SpPD, FINASIM, dr. *Mohammad Topan*, SpPD FINASIM, dr. *Sartika Sadikin*, SpPD, FINASIM, dr. *Zulaika* SpPD, FINASIM, dr. *Nadia Karimah*, SpPD, FINASIM, dr. *Rostika*, SpPD, FINASIM, dr. *Ida Trikandiani*, SpPD, FINASIM, terima kasih atas dukungan selama penulis menjalani pendidikan subspesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI.

Terima kasih juga yang sebesar-besarnya kepada para peserta dan keluarga penelitian serta para perawat Bagian Gastroenterohepatologi dan Laboratorium RSMH Palembang atas keikhlasan dalam berpartisipasi dan bekerja sama dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Sembah sujud dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada orang tua kami, ayahanda Drs. H. *Rahman* dan ibunda Hj. *Sasriyani S*, Amd.Pd. yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasannya telah mengasuh, membesarkan, mendidik, memberi nasihat, motivasi dan doa yang tiada henti serta kesempatan yang luas kepada kami untuk meraih pendidikan yang diinginkan. Juga kepada seluruh saudara dan keluarga kami yang tercinta terima kasih atas kasih sayang, doa, juga bantuan moril dan materil selama penulis menjalani pendidikan ini.

Semoga Allah membalas dengan kebaikan yang berlipat ganda. Peluk sayang untuk ananda tercinta *Marchando Aflah Tidaro* yang penuh pengertian, memahami keterbatasan bunda sebagai orang tua, memberi semangat serta menghibur selama bunda menjalani proses pendidikan.

Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala terbaik kepada semua pihak atas bantuan selama penulis menjalani pendidikan dan disertasi ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin ya rabbal alamin.

Palembang, 5 Oktober 2024

Penulis

Febry Rahmayani

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Abstrak	iii
Abstract	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi.....	xii
Daftar Singkatan.....	xv
Daftar Gambar.....	xviii
Daftar Tabel.....	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan Umum	4
1.4.2 Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Akademis.....	4
1.5.2 Klinis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Karsinoma Sel Hati (KSH).....	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Patogenesis	7
a. Patogenesis Molekular Karsinoma Sel Hati.....	8
b. Faktor Risiko KSH pada Virus Hepatitis B	9
c. Mekanisme Onkogenik Virus Hepatitis B	10
d. Lingkungan Mikro Karsinoma Sel Hati.....	12
2.1.5 Manifestasi Klinis	15

2.1.6	Diagnosis.....	16
2.1.7	Penatalaksanaan.....	20
2.1.8	Prognosis	21
2.2	<i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i> (NLR).....	22
2.2.1	Definisi.....	22
2.2.2	Peran <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i> (NLR) dalam Karsinoma Sel Hati.....	22
2.3	Alfa Fetoprotein (AFP).....	25
2.3.1	Definisi.....	25
2.3.2	Biologi Alfa Fetoprotein (AFP)	25
2.3.3	Peran Serum Alfa Fetoprotein (AFP) dalam Karsinoma Sel Hati.....	26
2.4	<i>Prothrombin Induced by the Absence of Vitamin K or Antagonist-II (PIVKA-II)</i>	29
2.4.1	Definisi.....	29
2.4.2	Struktur PIVKA-II	29
2.4.3	Peran PIVKA-II dalam Karsinoma Sel Hati	30
2.5	Kerangka Teori	34
2.6	Kerangka Konsep	35
	BAB III METODE PENELITIAN	36
3.1	Jenis Penelitian	36
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	36
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	36
3.3.1	Populasi Penelitian	36
3.3.2	Subjek Penelitian	36
3.3.3	Besaran Sampel	37
3.3.4	Teknik Pengambilan Sampel	37
3.4	Variabel Penelitian	37
3.4.1	Variabel <i>Independent</i>	37
3.4.2	Variabel <i>Dependen</i>	37
3.4.3	Variabel Perancu	37
3.5	Definisi Operasional	38
3.6	Cara Kerja	36
3.6.1	Prosedur Pemeriksaan AFP	36
3.6.2	Prosedur Pemeriksaan PIVKA-II	41

3.7 Alur Penelitian.....	43
3.8 Pengolahan/Analisis Data.....	44
3.9 Etika Penelitian	44
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	45
4.1 Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian.....	45
4.2 Karakteristik Tumor dan Hematologi Subjek Penelitian	46
4.3 Perbandingan NLR, AFP, dan PIVKA-II berdasarkan Stadium BCLC.....	48
4.4 Korelasi antara NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan Stadium BCLC	49
4.5 Pengaruh NLR, AFP, dan PIVKA-II terhadap Stadium BCLC	50
BAB V PEMBAHASAN	51
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	56
6.1 Simpulan	56
6.2 Saran.....	56
Daftar Pustaka	57
Lampiran	65

DAFTAR SINGKATAN

AFP	alfa fetoprotein
ATP	Adenosine triphosphate
BAMBI	BMP and activin receptor membrane bound inhibitor
BP	binding protein
CAN	copy number alteration
cccDNA	covalently closed circular DNA
CCL2	CC-chemokine ligand 2
CCR2	CC-chemokine receptor 2
CD	cluster of differentiation
CSC	cancer stem cell
CTL4	cytotoxic T-lymphocyte 4
CXCL5	C-X-C motif chemokine ligand 5
CXCR4	CXC chemokine receptor 4
DC	dendritic cells
DCL1	dicer-like 1
DCP	Des-g -carboxy-protrombin
DNA	deoxyribonucleic acid
EBRT	external beam radiation therapy
ECM	extracellular matrix
EGF	epidermal growth factor
EMT	epithelial mesenchymal transition
EpCAM	epithelial cell adhesion molecule
FGF	fibroblast growth factor
FISH	fluorescence in situ
FOXP3	forkhead box P3
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GPCR	G protein-coupled receptor
GSK3 β	glycogen synthase kinase 3 β
HAIC	hepatic arterial infusion chemotherapy
HAVCR2	hepatitis A virus cellular receptor 2
HBcAg	hepatitis B core antigen
HBeAg	hepatitis B envelope antigen
HBs	hepatitis B surface
HBV	hepatitis B virus
HBx	hepatitis B viral protein
HCC	hepatocellular carcinoma
HCV	hepatitis C virus
HGF	hepatocyte growth factor
HIF	hypoxia-inducible factors
HLA	human leukocyte antigen
HPD	hyper progressive disease
ICC	intrahepatic cholangiocarcinoma
IFN	interferon
IGF	insulin-like growth factor
INR	international normalized ratio
IL	interleukin

JAK	<i>janus kinase</i>
K1F1B	<i>kinesin-like protein 1B</i>
KDR	<i>Kinase insert domain receptor</i>
KSH	<i>karsinoma sel hati</i>
LAG3	<i>lymphocyte activation gene 3</i>
LPS	<i>lipopolisakarida</i>
MAPK	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
MDM2	<i>mouse double minute 2 homolog</i>
MET	<i>mesenchymal epithelial transition</i>
MMP	<i>matrix metalloproteinase</i>
MPTP	<i>1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydroptiridine</i>
MTHFR	<i>metylene tetrahydroxifolate reductase</i>
NASH	<i>non-alcoholic steatohepatitis</i>
NET	<i>neutrophil extracellular trap</i>
NF- κ B	<i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated β cells</i>
NK	<i>natural killer</i>
NLR	<i>neutrophil lymphocyte ratio</i>
NLRP3	<i>NLR family pyrin domain containing 3</i>
OS	<i>overall survival</i>
PD-1	<i>programmed cell death-1</i>
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
PD-L1	<i>programmed cell death ligand-1</i>
PFS	<i>progression-free survival</i>
PGD	<i>phosphogluconate dehydrogenase</i>
PHAS	<i>poly-hydroxy acids</i>
PIAS	<i>protein inhibitors of activated STATs</i>
PIVKA-II	<i>prothrombin induced by the absence of vitamin K or antagonist-II</i>
PRR	<i>pattern-recognition receptor</i>
PTEN	<i>phosphatase and tensin homolog</i>
Raf	<i>rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
RET	<i>rearranged during transfection</i>
RNS	<i>reactive nitrogen species</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
SBRT	<i>stereotactic body radiation therapy</i>
SHP	<i>SH2-containing phosphatases</i>
SIRT	<i>selective internal radiation therapy</i>
SNPs	<i>single nucleotide polymorphisms</i>
SOCS	<i>suppressors of cytokine signaling</i>
STAT	<i>signal transducer and activator of transcription</i>
STV	<i>structural variation</i>
TACE	<i>transcatheter arterial chemoembolization</i>
TAN	<i>tumor associated neutrophil</i>
TERT	<i>telomerase reverse transcriptase</i>
TGF- β 1	<i>transforming growth factor beta-1</i>
TIMP	<i>tissue inhibitors of metalloproteinase</i>
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TPTE	<i>transmembrane phosphorinositide 3-phoshatase and tensin homolog</i>
TRAIL	<i>tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand</i>
Treg	<i>T regulator</i>
TRM	<i>T cells resident memory</i>

UBEB4	<i>ubiquitination factor E4B</i>
VDAC	<i>voltage-dependent anion channel</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
XRCC3	<i>X-ray repair cross-complementing group</i>
α SMA	<i>α smooth muscle actin</i>

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tingkat kejadian kanker hati global berdasarkan usia pada tahun 2020	6
Gambar 2. Skema molekular patogenesis KSH	8
Gambar 3. Mekanisme KSH melalui patogenesis infeksi HBV.....	10
Gambar 4. Mekanisme hepatokarsinogenesis terkait HBV.....	11
Gambar 5. Peran sel imun pada KSH.....	13
Gambar 6. Lingkungan mikro immunosupresif pada KSH.....	14
Gambar 7. Regulasi sel imun pada KSH.....	15
Gambar 8. Sistem <i>staging Barcelona Cancer Liver Cancer</i> (BCLC).....	19
Gambar 9. Algoritma tatalaksana KSH.....	21
Gambar 10. Peran neutrofil pada KSH.....	24
Gambar 11. Mekanisme AFP pada KSH.....	27
Gambar 12. Peran AFP dalam KSH.....	28
Gambar 13. Struktur PIVKA-II.....	30
Gambar 14. Mekanisme sintesis protrombin dan PIVKA-II.....	31
Gambar 15. Mekanisme PIVKA-II pada KSH.....	32
Gambar 16. Jalur pensinyalan PIVKA-II pada pasien KSH	33
Gambar 17. Kerangka Teori.....	34
Gambar 18. Kerangka Konsep	35
Gambar 19. Alur Penelitian.....	43
Gambar 20. Kadar NLR, AFP, dan PIVKA-II berdasarkan stadium BCLC.....	49
Gambar 21. Grafik korelasi antara NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan stadium BCLC.....	50

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Perbandingan pemeriksaan radiologi.....	17
Tabel 2. Kriteria diagnostik karsinoma sel hati.....	18
Tabel 3. Definisi operasional.....	38
Tabel 4. Konsentrasi kalibrator	39
Tabel 5. Karakteristik sosiodemografi subjek penelitian	46
Tabel 6. Karakteristik tumor dan klinis subjek penelitian.....	47
Tabel 7. Karakteristik hematologi subjek penelitian.....	47
Tabel 8. Perbandingan NLR, AFP, dan PIVKA-II berdasarkan stadium BCLC .	48
Tabel 9. Korelasi antara NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan stadium BCLC.....	49
Tabel 10. Pengaruh NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan stadium BCLC.....	50

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma sel hati (KSH) adalah tumor ganas yang berasal dari hepatosit dan merupakan tumor hati primer yang paling umum.¹ KSH menyumbang 90% dari seluruh kasus kanker hati primer dan hampir 800.000 kasus baru setiap tahunnya. Insidensi KSH tertinggi terjadi di Asia dan Afrika Sub-Sahara karena tingginya prevalensi infeksi virus hepatitis B atau *hepatitis B virus* (HBV).^{1,2} Berdasarkan data Globocan 2020, KSH menempati peringkat keenam kasus baru (4,7%) dan peringkat ketiga (8,3%) sebagai penyebab kematian terkait kanker di dunia. Di Indonesia, insidensi KSH tahun 2020 sebesar 21.392 jiwa (5,4%) dengan mortalitas sebesar 20.920 jiwa (8,9%) menempati peringkat keempat.³

Penyakit ini seringkali tidak terlihat secara klinis pada stadium awal dan sering terdiagnosis pada stadium lanjut atau diameter tumor melebihi 10 cm. Diagnosis KSH pada tahap awal sangat penting untuk meningkatkan hasil klinis pasien.¹ Diagnosis dini dengan pengawasan secara konsisten menunjukkan hasil yang lebih unggul dibandingkan diagnosis berdasarkan gejala, dengan tingkat kelangsungan hidup 3 tahun masing-masing sebesar 50,8% dan 27,9%.⁴

Stadium KSH berdasarkan BCLC ditentukan oleh beban tumor (*tumor burden*), fungsi hati, dan status kinerja pasien. Beban tumor ditentukan melalui pemeriksaan pencitraan (CT scan atau MRI tiga fase) tetapi tidak semua fasilitas kesehatan dapat melakukan pemeriksaan ini karena mahal. Beban tumor adalah jumlah, ukuran, invasi vaskuler dan metastasis tumor, yang dipengaruhi oleh peran respon imun salah satunya peran neutrofil. Saat ini penelitian *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) terbatas pada penentuan diagnosis dan prognosis pada KSH belum menghubungkan dengan stadium.⁵⁻⁸

Peradangan sistemik dan biologi tumor telah terbukti berhubungan dengan berbagai jenis kanker termasuk KSH. Respon peradangan sistemik dapat mendorong angiogenesis, kerusakan DNA, dan invasi tumor melalui peningkatan regulasi sitokin. Rasio neutrofil terhadap limfosit atau *neutrophil lymphocyte ratio*

(NLR) sebagai indikator respon inflamasi sistemik menunjukkan hubungan dengan stadium pada berbagai keganasan.⁹ NLR menunjukkan peningkatan yang signifikan pada stadium lanjut KSH dibandingkan dengan stadium awal KSH.⁷ Meta analisis yang dilakukan Lin *et al.*, tahun 2021 yang melibatkan 9 penelitian yang berisi total 3.862 pasien KSH menyimpulkan bahwa NLR menentukan tingkat keparahan pada pasien KSH terutama yang berasal dari populasi Asia Timur dengan insiden KSH yang tinggi.¹⁰ Penelitian Tan *et al.*, tahun 2018 menyimpulkan bahwa NLR sebesar 2,2 ditentukan sebagai nilai batas optimal (area di bawah kurva = 0,855, $p < 0,001$), di mana $NLR \geq 2.2$ menunjukkan keparahan KSH.¹¹ Penelitian Tausigg *et al.*, tahun 2017 melaporkan bahwa pasien dengan NLR awal lebih besar dari 3 memiliki risiko penyakit progresif yang jauh lebih besar setelah pengobatan intra-arteri dibandingkan dengan pasien dengan NLR kurang dari 3.¹²

Alfa fetoprotein telah lama digunakan sebagai biomarker untuk KSH tetapi sensitivitas dan spesifisitasnya masih terbatas, terutama pada stadium awal penyakit. Peningkatan ekspresi AFP yang terus-menerus merupakan faktor risiko perkembangan KSH.¹³ Penelitian yang dilakukan Ramadhini tahun 2022 menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif dan signifikan antara kadar AFP dengan stadium *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) ($r=0.23$, $p=0.01$). Kadar AFP berkorelasi positif lemah bermakna dengan keparahan KSH berdasarkan kriteria staging BCLC.¹⁴ Penelitian Yao *et al.*, menunjukkan korelasi yang signifikan antara AFP dan stadium klinis ($p=0,03$). Korelasi ini menunjukkan bahwa AFP serum mungkin mencerminkan faktor patologis dari invasi tumor KSH dan mungkin mengindikasikan prognosis yang buruk pada pasien dengan AFP yang lebih tinggi.¹⁵ AFP adalah prediktor independen stadium TNM-7 (OR, 2,794; 95% CI, 2,407–3,242; $p < 0,001$). Tumor dengan TNM-7 stadium I/II secara signifikan lebih banyak terjadi pada kelompok AFP negatif sedangkan pasien dengan TNM-7 stadium III/IV memiliki proporsi tumor terkait AFP positif yang lebih tinggi ($p < 0,001$).¹⁶

Biomarker lain yang digunakan sebagai penanda diagnostik dan prognostik untuk KSH selain NLR dan AFP adalah *prothrombin induced by the absence of vitamin K or antagonist-II* (PIVKA-II). PIVKA-II, juga dikenal sebagai *Des-g* -

carboxy-protrombin (DCP) adalah protein abnormal yang diproduksi oleh KSH. Peningkatan PIVKA-II dikaitkan dengan perilaku tumor yang buruk dalam hal proliferasi, metastasis, dan invasi. Pengukuran kadar PIVKA-II sebelum dan sesudah pengobatan KSH berguna untuk memantau hasil pengobatan. PIVKA-II meningkat secara signifikan pada pasien KSH dibandingkan dengan pasien dengan penyakit hati kronis.^{17,18} Penelitian yang dilakukan Weibo *et al.*, tahun 2021 melaporkan bahwa tingkat ekspresi PIVKA-II pada kelompok KSH stadium lanjut secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada pasien KSH jinak dan kelompok kontrol ($p < 0,05$) dan ekspresi PIVKA-II yang tinggi pada pasien KSH stadium lanjut berkorelasi dengan stadium ($p < 0,05$).¹⁹

Tantangan utama yang dihadapi studi-studi sebelumnya adalah rendahnya sensitivitas AFP dan PIVKA-II dalam mendeteksi KSH pada stadium awal. Banyak pasien dengan KSH tahap awal menunjukkan kadar AFP yang rendah sehingga sulit untuk mendeteksi penyakit lebih awal menggunakan AFP saja. PIVKA-II menunjukkan lebih sensitif pada beberapa kasus dengan kadar AFP normal namun kombinasi AFP dan PIVKA-II masih memiliki keterbatasan pada tahap awal KSH. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk memperbaiki model deteksi stadium awal dengan menggabungkan NLR. Akan tetapi, saat ini belum ada panduan klinis yang disepakati untuk penggunaan NLR sebagai marker standar dalam evaluasi stadium KSH.

Penelitian yang menganalisis korelasi antara NLR, AFP dan PIVKA-II dengan stadium KSH masih sangat sedikit. Penelitian ini akan memberikan wawasan lebih lanjut mengenai peran ketiga biomarker ini dalam memahami perkembangan KSH dan dapat membantu dalam pengembangan strategi pengelolaan yang lebih efektif bagi pasien. Berdasarkan pemaparan di atas, maka peneliti akan meneliti lebih lanjut korelasi antara NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan stadium pada pasien KSH di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana korelasi antara NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan stadium KSH?

1.3 Hipotesis

1. Terdapat korelasi positif bermakna antara NLR dan stadium KSH.
2. Terdapat korelasi positif bermakna antara AFP dan stadium KSH.
3. Terdapat korelasi positif bermakna antara PIVKA-II dan stadium KSH.
4. Terdapat korelasi positif bermakna antara NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan stadium KSH.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui korelasi antara NLR dan stadium KSH.
2. Mengetahui korelasi antara AFP dan stadium KSH.
3. Mengetahui korelasi antara PIVKA-II dan stadium KSH.
4. Mengetahui korelasi antara NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan stadium KSH.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien berdasarkan stadium KSH.
2. Mengetahui distribusi nilai hasil pemeriksaan NLR, AFP, dan PIVKA-II pada pasien KSH.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Akademis

Memberikan informasi dan bukti ilmiah tentang korelasi antara NLR, AFP, dan PIVKA-II dengan stadium KSH.

1.5.2 Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu pertimbangan klinisi dalam memprediksi stadium KSH melalui nilai NLR, AFP, dan PIVKA-II.

DAFTAR PUSTAKA

1. Motola-Kuba D, Zamora-Valdés D, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Hepatocellular carcinoma. An overview. *Ann Hepatol.* 2006;5(1):16–24.
2. Sia D, Villanueva A, Friedman SL, Llovet JM. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology.* 2017 Mar;152(4):745–61.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49.
4. Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular Carcinoma: New Developments. Vol. 27, *Clinics in Liver Disease.* W.B. Saunders; 2023. p. 85–102.
5. An S, Zhan X, Liu M, Li L, Wu J. Diagnostic and Prognostic Nomograms for Hepatocellular Carcinoma Based on PIVKA-II and Serum Biomarkers. *Diagnostics (Basel).* 2023 Apr 17;13(8).
6. Kobeissy A, Merza N, Al-Hillan A, Boujemaa S, Ahmed Z, Nawras M, et al. Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II Versus Alpha-Fetoprotein in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Clin Med Res.* 2023 Jul;15(7):343–59.
7. He C, Mao Y, Lao X, Li S, Lin X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts overall survival of patients with combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Oncol Lett.* 2018 Jan 26;
8. Xu C, Wu F, Du L, Dong Y, Lin S. Significant association between high neutrophil-lymphocyte ratio and poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023 Sep 21;14.
9. Dai T, Lin G, Deng M, Zhu S, Li H, Yao J, et al. The prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio at different time points in patients with hepatocellular carcinoma receiving liver resection. *Transl Cancer Res.* 2020 Feb 1;9(2):441–57.
10. Lin S, Hu S, Ran Y, Wu F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Vol. 10, *Translational Cancer Research.* AME Publishing Company; 2021. p. 1667–78.
11. Tan W, Sun W, Li X, Zhao L, Wang C, Zang A, et al. Preablation neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent prognostic factor in locally advanced hepatocellular carcinoma patients following radiofrequency ablation. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(1):84–9.
12. Taussig MD, Irene Koran ME, Mouli SK, Ahmad A, Geevarghese S, Baker JC, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts disease progression following intra-arterial therapy of hepatocellular carcinoma. *HPB.* 2017 May 1;19(5):458–64.

13. Li W, Liu K, Chen Y, Zhu M, Li M. Role of Alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma Drug Resistance. *Curr Med Chem*. 2020 Jul 30;28(6):1126–42.
14. Ramadhini AS, Ratnasari N, Sofia NA, Indrarti F. Korelasi Serum Alfa-Fetoprotein (AFP) dengan Tingkat Keparahan Karsinoma Hepatoseluler Berdasarkan Sistem Staging Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta [Internet]. 2022. Available from: <http://etd.repository.ugm.ac.id/>
15. Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chow NH, Lin PW, Chang YC, et al. Clinicopathologic Correlation of Serum Tissue Polypeptide Specific Antigen in Hepatocellular Carcinoma [Internet]. Vol. 61, *Laboratory / Clinical Translational Research Oncology*. 2001. Available from: www.karger.com/journals/ocl
16. Bai DS, Zhang C, Chen P, Jin SJ, Jiang GQ. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
17. Yang Y, Li G, Lu Z, Liu Y, Kong J, Liu J. Progression of Prothrombin Induced by Vitamin K Absence-II in Hepatocellular Carcinoma. Vol. 11, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
18. Wang SY, Su TH, Chen B bin, Liu CJ, Liu CH, Yang HC, et al. Prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) predicts complete responses of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022 Aug 1;121(8):1579–87.
19. Weibo B, Jibao I, Jun C, Xiangping T, Yong Z, Chaochun Y, et al. Expression of serum PIVKA-II in advanced hepatocellular carcinoma and its relationship with prognosis. *The Journal of Practical Medicine*. 2021;37(23):3036–40.
20. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul 1;69(1):182–236.
21. Koulouris A, Tsagkaris C, Spyrou V, Pappa E, Troullinou A, Nikolaou M. Hepatocellular Carcinoma: An Overview of the Changing Landscape of Treatment Options. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021 May;Volume 8:387–401.
22. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. In: *Advances in Cancer Research*. Academic Press Inc.; 2021. p. 1–61.
23. Valderrama-Treviño AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic metastases from colorectal cancers. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017 Dec;7(2):166–75.
24. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 589–604.
25. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2019 Jan 1;156(2):477-491.e1.

26. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
27. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology*. 2018 Feb 1;67(2):600–11.
28. Golabi P, Fazel S, Otgonsuren M, Sayiner M, Locklear CT, Younossi ZM. Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. *Medicine (United States)*. 2017 Mar 1;96(9).
29. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer*. 2020 Jul 15;147(2):317–30.
30. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. Vol. 73, *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 4–13.
31. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and Predictors of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(8).
32. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1683–91.
33. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology*. 2016 Sep 1;151(3):472–480.e1.
34. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. Vol. 4, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2018.
35. Tunissiolli NM, Castanhole-Nunes MMU, Biselli-Chicote PM, Pavarino ÉC, da Silva RF, da Silva R de CMA, et al. Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review of biomarkers, clinical aspects, and therapy. Vol. 18, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; 2017. p. 863–72.
36. Dhanasekaran R, Bandoh S, Roberts LR. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances. Vol. 5, *F1000Research*. Faculty of 1000 Ltd; 2016.
37. Ho DWH, Lo RCL, Chan LK, Ng IOL. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. Vol. 5, *Liver Cancer*. S. Karger AG; 2016. p. 290–302.
38. Xu W, Yu J, Wong VWS. Mechanism and prediction of HCC development in HBV infection. Vol. 31, *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. Bailliere Tindall Ltd; 2017. p. 291–8.
39. Li YT, Wu HL, Liu CJ. Molecular mechanisms and animal models of HBV-related hepatocellular carcinoma: With emphasis on metastatic tumor antigen 1. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.

40. Hoshida Y, editor. *Hepatocellular Carcinoma*. 1st ed. Cham: Springer International Publishing; 2019. XV–36.
41. Perisetti A, Goyal H, Yendala R, Thandassery RB, Giorgakis E. Non-cirrhotic hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Current insights and advancements. *World J Gastroenterol*. 2021 Jun 28;27(24):3466–82.
42. Kotsari M, Dimopoulou V, Koskinas J, Armakolas A. Immune System and Hepatocellular Carcinoma (HCC): New Insights into HCC Progression. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
43. Hong GQ, Cai D, Gong JP, Lai X. Innate immune cells and their interaction with T cells in hepatocellular carcinoma (Review). Vol. 21, *Oncology Letters*. Spandidos Publications; 2021.
44. Chen S, Zhang L, Chen Y, Zhang X, Ma Y. Chronic Inflammatory and Immune Microenvironment Promote Hepatocellular Carcinoma Evolution. Vol. 16, *Journal of Inflammation Research*. Dove Medical Press Ltd; 2023. p. 5287–98.
45. Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Vol. 7, *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Group Co; 2015. p. 1632–51.
46. Shin J, Lee S, Bae H, Chung YE, Choi J, Huh YM, et al. Contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system for diagnosing hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver International*. 2020 Oct 1;40(10):2345–52.
47. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Karsinoma Sel Hati pada Dewasa.
48. Singal AG, Parikh ND, Rich NE, John B V, Pillai A. Hepatocellular Carcinoma Surveillance and Staging. In: Hoshida Y, editor. *Hepatocellular Carcinoma: Translational Precision Medicine Approaches*. Cham (CH): Humana Press; 2019.
49. Torres MCP, Lai Q, Piscaglia F, Caturelli E, Cabibbo G, Biasini E, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with immune checkpoint inhibitors and applicability of first-line atezolizumab/bevacizumab in a real-life setting. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
50. Perhimpunan Hati Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia, Perkumpulan Subspesialis Radiologi Abdomen Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Digestif Indonesia. *Konsensus Nasional Penatalaksanaan Karsinoma Sel Hati 2017*. Hasan I, Loho IM, editors. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2017. xiv–80.
51. Coleman WB, Tsongalis GJ. *Molecular and Translational Medicine Series Editors* [Internet]. Available from: <http://www.springer.com/series/8176>
52. Selçuk H. Prognostic factors and staging systems in hepatocellular carcinoma. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2017 Mar 1;15:45–9.
53. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment

- recommendation: The 2022 update. Vol. 76, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2022. p. 681–93.
54. Syahrini H, Fadjari TH, Dalimoenthe NZ. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Lymphocyte-Monocyte Ratio (LMR) as Covid-19 Screening Parameters. *Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology*. 2022 Apr 28;4(1):10–23.
 55. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
 56. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on neutrophil function in severe inflammation. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
 57. Li Y, Wang W, Yang F, Xu Y, Feng C, Zhao Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. Vol. 17, *Cell Communication and Signaling*. BioMed Central Ltd.; 2019.
 58. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. Vol. 76, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2022. p. 681–93.
 59. Terashima T, Yamashita T, Iida N, Yamashita T, Nakagawa H, Arai K, et al. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *Hepatology Research*. 2015 Sep 1;45(9):949–59.
 60. Kim CG, Kim C, Yoon SE, Kim KH, Choi SJ, Kang B, et al. Hyperprogressive disease during PD-1 blockade in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2021 Feb 1;74(2):350–9.
 61. Xiao WK, Chen D, Li SQ, Fu SJ, Peng BG, Liang LJ. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014 Feb 14;14(1).
 62. Xu C, Wu F, Du L, Dong Y, Lin S. Significant association between high neutrophil-lymphocyte ratio and poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA; 2023.
 63. Liu K, Wang FS, Xu R. Neutrophils in liver diseases: pathogenesis and therapeutic targets. Vol. 18, *Cellular and Molecular Immunology*. Springer Nature; 2021. p. 38–44.
 64. Zhou SL, Yin D, Hu ZQ, Luo C Bin, Zhou ZJ, Xin HY, et al. A Positive Feedback Loop Between Cancer Stem-Like Cells and Tumor-Associated Neutrophils Controls Hepatocellular Carcinoma Progression. *Hepatology*. 2019 Oct 1;70(4):1214–30.
 65. He G, Zhang H, Zhou J, Wang B, Chen Y, Kong Y, et al. Peritumoural neutrophils negatively regulate adaptive immunity via the PD-L1/PD-1 signalling pathway in hepatocellular carcinoma. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2015 Nov 18;34(1).

66. Cedervall J, Zhang Y, Olsson AK. Tumor-induced NETosis as a risk factor for metastasis and organ failure. Vol. 76, *Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2016. p. 4311–5.
67. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 2018 Apr 11;10(436).
68. Pak VN. The use of alpha-fetoprotein for the treatment of autoimmune diseases and cancer. Vol. 9, *Therapeutic Delivery*. Newlands Press Ltd; 2018. p. 37–46.
69. Favresse JLY c and JG, Yolanda L, Gras J. Evaluation of a Capillary Electrophoresis System for the Separation of Proteins. *Capillary System Evaluation*. 2021;1–7.
70. Wong RJ, Ahmed A, Gish RG. Elevated Alpha-Fetoprotein: Differential Diagnosis - Hepatocellular Carcinoma and Other Disorders. Vol. 19, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2015. p. 309–23.
71. Hanif H, Ali MJ, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, Tan-Yeung Lau D, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. Vol. 28, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2022. p. 216–29.
72. Murray MJ, Nicholson JC. α -Fetoprotein. Vol. 96, *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*. 2011. p. 141–7.
73. Wang X, Wang Q. Alpha-fetoprotein and hepatocellular carcinoma immunity. Vol. 2018, *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Hindawi Limited; 2018.
74. Sauzay C, Petit A, Bourgeois AM, Barbare JC, Chauffert B, Galmiche A, et al. Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma. Vol. 463, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2016. p. 39–44.
75. Samban SS, Hari A, Nair B, Kumar AR, Meyer BS, Valsan A, et al. An Insight Into the Role of Alpha-Fetoprotein (AFP) in the Development and Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Biotechnology*. Springer; 2023.
76. Xu Y, Guo Q, Wei L. The emerging influences of alpha-fetoprotein in the tumorigenesis and progression of hepatocellular carcinoma. Vol. 13, *Cancers*. MDPI; 2021.
77. Park H, Park JY. Clinical significance of AFP and PIVKA-II responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int*. 2013;2013.
78. Park WH, Shim JH, Han SB, Won HJ, Shin YM, Kim KM, et al. Clinical utility of des- γ -carboxyprothrombin kinetics as a complement to radiologic response in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2012 Jul;23(7):927–36.
79. Yu R, Tan Z, Xiang X, Dan Y, Deng G. Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data. *BMC Cancer*. 2017 Sep 1;17(1).

80. Pozzi N, Chen Z, Gohara DW, Niu W, Heyduk T, Di Cera E. Crystal structure of prothrombin reveals conformational flexibility and mechanism of activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2013 Aug 2;288(31):22734–44.
81. Naraki T, Kohno N, Saito H, Fujimoto Y, Ohhira M, Morita T, et al. Q-Carboxyglutamic acid content of hepatocellular carcinoma-associated des-Q-carboxy prothrombin [Internet]. Available from: www.bba-direct.com
82. Xing H, Yan C, Cheng L, Wang N, Dai S, Yuan J, et al. Clinical application of protein induced by vitamin K antagonist-II as a biomarker in hepatocellular carcinoma. Vol. 37, *Tumor Biology*. Springer Science and Business Media B.V.; 2016. p. 15447–56.
83. Zakhary NI, Khodeer SM, Shafik HE, Abdel Malak CA. Impact of PIVKA-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Adv Res*. 2013 Nov;4(6):539–46.
84. Biosciences E. Alpha Fetoprotein (AFP) Elisa Assay Kit.
85. MyBioSource. Human protein induced vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) ELISA Kit Catalog Number: MBS700977.
86. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May;74(3):229–63.
87. Nevola R, Tortorella G, Rosato V, Rinaldi L, Imbriani S, Perillo P, et al. Gender Differences in the Pathogenesis and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma. Vol. 12, *Biology*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
88. Chen J, Wang X, Ye W. Prognostic analysis of sex and age in hepatocellular carcinoma: A SEER study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024 May 1;36(5):646–51.
89. Liou WL, Tan TJY, Chen K, Goh GBB, Chang JPE, Tan CK. Gender survival differences in hepatocellular carcinoma: Is it all due to adherence to surveillance? A study of 1716 patients over three decades. *JGH Open*. 2023 May 1;7(5):377–86.
90. Wu EM, Wong LL, Hernandez BY, Ji JF, Jia W, Kwee SA, et al. Gender differences in hepatocellular cancer: disparities in nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and liver transplantation. *Hepatoma Res*. 2018 Oct 18;4(10):66.
91. Iyer JK, Kalra M, Kaul A, Payton ME, Kaul R. Estrogen receptor expression in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2017 Oct 7;23(37):6802–16.
92. Le PH, Kuo CJ, Hsieh YC, Chen TH, Lin CL, Yeh CT, et al. Ages of hepatocellular carcinoma occurrence and life expectancy are associated with a UGT2B28 genomic variation. *BMC Cancer*. 2019 Dec 5;19(1).
93. Ali AAK, Gamal S El, Anwar R, Elzahaf E, Eskandere D. Assessment of clinico-epidemiological profile of Hepatocellular carcinoma in the last two decades. *Egypt J Intern Med*. 2023 Mar 13;35(1).
94. Macias RIR, Monte MJ, Serrano MA, Santiago JMG, Arribas IM, Simao ALS, et al. Impact of aging on primary liver cancer: epidemiology,

pathogenesis and therapeutics. *Aging* [Internet]. 2021 [cited 2024 Aug 25];13 No.19:23416–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34633987/>

95. El-Domiaty N, Saliba F, Karam V, Sobesky R, Ibrahim W, Vibert E, et al. Impact of body mass index on hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation through long-term follow-up. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021 Oct;10(5):598–609.
96. Zhang H, Gao C, Fang L, Yao SK. Increased international normalized ratio level in hepatocellular carcinoma patients with diabetes mellitus. *World J Gastroenterol.* 2013 Apr 21;19(15):2395–403.
97. Wang C, Wang M, Zhang X, Zhao S, Hu J, Han G, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictive factor for the survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Ann Transl Med.* 2020 Apr;8(8):541–541.