

DISTRIBUSI GEOGRAFIS DAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN KARSINOMA HEPATOSELELULER ETIOLOGI VIRUS HEPATITIS B DI RS.DR KARIADI

Muhammad Nadhim RP.¹, Ch. Suharti², Hardian³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Staf Pengajar Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH, Tembalang-Semarang 50275, Telp.02476928010

ABSTRAK

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

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

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

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

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

Kata Kunci : Karsinoma hepatoseluler, Distribusi Geografis, Tingkat Keparahan

ABSTRACT

GEOGRAPHIC DISTRIBUTION AND SEVERITY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS WITH HEPATITIS B VIRUS ETIOLOGY IN RS.DR KARIADI

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

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

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

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

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

Key words : hepatocellular carcinoma, geographic distribution, severity index

PENDAHULUAN

Karsinoma Hepatoselluler (KHS) menduduki peringkat kelima dari seluruh keganasan dan menempati urutan ketiga sebagai penyebab kematian akibat keganasan di seluruh dunia. Berdasarkan analisis *Global Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2008, insiden KHS semakin meningkat pada dua dekade terakhir dengan insiden sangat tinggi (lebih dari 20 orang per 100.000) penduduk di Asia, Cina, Afrika Barat dan Timur. Sekita 748.300 kasus KHS baru dan 695.900 kematian karena KHS terjadi di seluruh dunia pada tahun 2008. Asia tenggara menduduki peringkat kedua dalam insiden tumor hepar di dunia dan Indonesia berada di peringkat ketiga setelah Vietnam, dan Thailand. Hal ini membuktikan insiden KHS di Indonesia memiliki porsi yang cukup besar. KHS merupakan 10-20% dari seluruh penyakit hepar di Indonesia. KHS paling banyak ditemukan pada usia 50-70 tahun dan lebih sering terjadi pada pria dibanding wanita dengan rasio insiden 2-4:1.¹

Faktor risiko utama karsinoma hepatoseluler di Indonesia adalah infeksi kronik virus hepatitis B, virus hepatitis C dan sirosis hati oleh berbagai sebab. Risiko juga dipengaruhi oleh ras, jenis kelamin dan usia. Faktor risiko utama tersebut dihubungkan dengan pemilihan populasi tertentu yang sebaiknya dilakukan *surveillance* untuk karsinoma hepatoseluler dan berpengaruh terhadap prognosis. Populasi terinfeksi virus hepatitis B yang berisiko tinggi mendapatkan karsinoma hepatoseluler adalah: laki-laki pembawa hepatitis B pada ras Asia setelah berusia 40 tahun, perempuan pembawa hepatitis B ras Asia setelah berusia 50 tahun, pembawa hepatitis B dengan riwayat keluarga karsinoma hepatoseluler, pasien hepatitis B ras negro, sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B. Populasi terinfeksi virus hepatitis C yang

digolongkan berisiko tinggi mendapatkan karsinoma hepatoseluler adalah sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis C. Semua sirosis hati apapun penyebabnya mempunyai risiko tinggi untuk mendapatkan karsinoma hepatoseluler.²

Karsinoma hepatoseluler mempunyai distribusi geografi yang tidak seragam di berbagai negara: pada negara dengan insiden KHS sedang sampai tinggi terjadi di negara Asia Tenggara dan Asia Timur, Sub Sahara, Afrika kulit hitam. Karakteristik pasien pada populasi negara ini mengenai usia muda, karena infeksi virus Hepatitis B merupakan penyebab utama pada populasi ini.³ Data distribusi geografi pasien karsinoma hepatoseluler di Jawa Tengah belum diketahui. Di RS Kariadi merupakan rujukan pusat untuk pelayanan kesehatan di Jawa Tengah. Dengan mengetahui data distribusi geografi pasien KHS diharapkan secara tidak langsung juga mengetahui distribusi geografi infeksi virus hepatitis B sehingga dapat dilakukan pengelolaan faktor penyebab secara lebih dini.

METODE

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

Penelitian yang digunakan adalah deskriptif analitik dengan rancangan penelitian *cross-sectional* yang dilakukan pada pasien karsinoma hepatoseluler etiologi virus Hepatitis B tahun 2013-2015 di Semarang. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah nilai pasien karsinoma hepatoseluler yang bukan disebabkan Virus Hepatitis B dan catatan medik pasien yang tidak lengkap.

Pegambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*, yaitu pasien karsinoma hepatoseluler etiologi virus Hepatitis B tahun 2013-2015 di Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, hingga sampel minimal terpenuhi. Berdasarkan rumus besar sampel pada setiap kelompok dibutuhkan 96 orang subjek penelitian. Jumlah sampel keseluruhan adalah 103 orang.

Variabel bebas penelitian ini adalah geografis asal pasien kota dan desa. Variabel terikat penelitian ini adalah klasifikasi Child-Pugh dan Staging BCLC. Variabel perancu penelitian ini adalah usia dan jenis kelamin.

HASIL

Pengumpulan data dilakukan selama 6 minggu pada bulan Maret-Juni 2016. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder dari catatan medik RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel yang dipilih adalah pasien RSUP Dr. Kariadi yang telah terdiagnosis karsinoma hepatoseluler dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dilakukan penelusuran catatan medik dari tahun 2013-2015 terhadap 205 sampel, ditemukan 103 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Jumlah tersebut memenuhi jumlah sampel minimal yang diperlukan yaitu 96 pasien.

Analisis Deskriptif

Sampel penelitian yang terkumpul, kemudian dianalisis untuk setiap variabel yang didapatkan

Tempat tinggal dan Daerah

Tabel 1. Frekuensi tempat tinggal sampel penelitian

Tempat Tinggal	N	n(%)
Desa	79	76,7
Kota	24	23,3
Total	103	100,0

Tabel 2. Frekuensi daerah asal sampel penelitian

Daerah Asal	N	n(%)
Batang	1	1,0
Blora	3	2,9
Boyolali	1	1,0
Brebes	8	7,8
Demak	23	22,3
Grobogan	15	14,6
Jakarta	1	1,0
Jepara	6	5,8

Daerah Asal	N	n(%)
Kendal	7	6,8
Kudus	3	2,9
Magelang	1	1,0
Pati	2	1,9
Pekalongan	2	1,9
Pemalang	5	4,9
Rembang	5	4,9
Semarang	18	17,5
Tegal	2	1,9
Total	103	100,0

Selama periode tahun 2013-2015, didapatkan sebanyak 103 pasien karsinoma hepatoseluler etiologi virus Hepatitis B yang dirawat di instalasi rawat inap penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang . Terdapat 79 (76%) pasien yang berasal dari desa di daerah Batang 1 (1%), Blora 3 (2,9%), Boyolali 1 (1%), Brebes 8 (7,8%), Demak 23 (22,3%), Grobogan 15 (14,6%), Jepara 6 (5,8%), Kendal 7 (6,8%), Kudus 3 (2,9%), Pati 2 (1,9%), Pemalang 5 (4,9%), dan Rembang 5 (4,9%). Sedangkan dari kota terdapat 24 (23,3%) pasien di daerah Magelang 1 (1%), Pekalongan 2 (1,9%), Semarang 18 (17,5%), Tegal 2 (1,9%), dan Jakarta 1 (1%).

Jenis Kelamin

Tabel 3. Frekuensi jenis kelamin sampel penelitian

Jenis Kelamin	N	n(%)
Laki-Laki	84	81,6
Perempuan	19	18,4
Total	103	100,0

Pasien karsinoma hepatoseluler etiologi virus Hepatitis B berjenis kelamin laki-laki memiliki jumlah lebih banyak dibanding perempuan yaitu sebesar 84 (81,6%) penderita, sedangkan pasien yang berjenis kelamin perempuan berjumlah 19 (18,4%) penderita.

Klasifikasi Child-Pugh

Tabel 4. Klasifikasi child pugh pada sampel penelitian

Klasifikasi Child-Pugh	N	n(%)
A	14	13,6
B	54	52,4
C	35	34,0
Total	103	100,0

Dari 103 sampel pasien karsinoma hepatoseluler etiologi virus hepatitis b didapatkan sebanyak 14 (13,6%) penderita dengan Child-Pugh A, 54 (52,4%) penderita dengan Child-Pugh B, dan sisanya sebanyak 35 (34,0%) penderita dengan Child-Pugh C.

Staging BCLC

Tabel 5. Staging BCLC pada sampel penelitian

Staging BCLC	N	n(%)
A	7	6,8
B	41	39,8
C	21	20,4
D	34	33,0
Total	103	100,0

Dari 103 sampel pasien karsinoma hepatoseluler etiologi virus hepatitis B hanya 7 (6,8%) pasien yang memiliki derajat BCLC A (early stage). Pada BCLC B (*intermediate stage*) memiliki jumlah terbanyak yaitu 41 (39,8%) pasien. Sementara pada BCLC C (*advanced stage*) memiliki jumlah sebanyak 21 (20,4%) pasien. Sisanya sejumlah 34(33%) pasien karsinoma hepatoseluler etiologi virus hepatitis B dikatakan BCLC D (*terminal stage*) atau stadium akhir.

Tabel 6. Karakteristik klinik pasien karsinoma hepatoseluler hepatitis B

	Rerata±SB (min-max)	N
Usia	47,07±12,81 (15-76)	103
Bilirubin	3,41±4,29 (0,33-25,15)	103
Albumin	3,03±0,76 (1,50- 6,37)	103
PPT	14,84± 3,61 (10,20-40,70)	103
PPT control	11,36±1,18 (9-14,90)	103
PPT selisih	3,48±3,24 (0,10-27,60)	103

Distribusi Kadar AFP

Didapatkan 54 pasien KHS etiologi virus hepatitis B yang diperiksa kadar AFP dari 103 pasien. Distribusi frekuensi kadar AFP sebagai berikut : AFP >400 IU/mL pada 39 pasien (72,2%), AFP 200-400 IU/mL pada 3 pasien (5,5%), AFP<200 IU/mL pada 12 pasien (22,2%).

Perbedaan karakteristik klinik KHS berdasarkan geografis

Perbandingan usia pasien KHS etiologi Hepatitis Virus B yang berasal dari desa dan kota

Tabel 7. Perbandingan Usia KHS yang berasal dari desa dan kota

	Tempat Tinggal	N	Rerata	Standar Deviasi	P	Uji
Usia	Desa	79	46,39	12,568	<0,334	T Berpasangan
	Kota	24	49,29	13,614		

Dari hasil di atas diperoleh nilai p=0,334 yang berarti p>0,05 sehingga secara statistik perbandingan usia desa dan kota tidak bermakna.

Tabel 8. Karakteristik Jenis kelamin pasien KHS berdasarkan geografis

			Desa	Kota	Total	P	Uji
Jenis Kelamin	Laki – laki	Jumlah(% tempat tinggal)	62(78,5%)	22(91,7)	84(81,6%)	<0,229	Uji Chi-Square
	Perempuan	Jumlah(% tempat tinggal)	17(21,5%)	2(8,3%)	19(18,4%)		
Total		Jumlah(% tempat tinggal)	79(100%)	24(100%)	103(100%)		

Dari hasil di atas diperoleh nilai $p=0,229$ yang berarti $p>0,05$ sehingga secara statistik perbandingan usia desa dan kota tidak bermakna.

Tabel 9. Perbandingan skor Child Pugh KHS yang berasal dari desa dan kota

Skor			A	B	C	Total	P	Uji
Tempat tinggal	Desa	Jumlah (% CP)	12(85,7%)	40(74,1%)	27 (77,1%)	79 (76,7%)	<0,654	Uji Chi-Square
	Kota	Jumlah (% CP)	2 (14,3%)	14(25,9%)	8 (22,9%)	24 (23,3%)		
Total		Jumlah (% CP)	14 (100%)	54 (100%)	35 (100%)	103 (100%)		

Dari hasil di atas diperoleh nilai $p=0,654$ yang berarti $p>0,05$ sehingga secara statistik perbandingan skor Child Pugh di desa dan kota tidak bermakna.

Tabel 10. Perbandingan staging BCLC KHS yang berasal dari desa dan kota

		Grade	A	B	C	D	Total	P	Uji
Tempat tinggal	Desa	Jumlah (%BCLC)	7 (100%)	31 (75,6%)	15 (71,4%)	26 (76,5%)	79 (76,7%)	<0,479	Uji Chi-Square
	Kota	Jumlah (%BCLC)	0 (0%)	10 (24,4%)	6 (28,6%)	8 (23,5%)	24 (23,3%)		
Total			7 (100%)	41 (100%)	21 (100%)	34 (100%)	103 (100%)		

Dari hasil di atas diperoleh nilai $p=0,479$ yang berarti $p>0,05$ sehingga secara statistik perbandingan skor Child Pugh di desa dan kota tidak bermakna.

Tabel 11. Perbandingan staging Kadar AFP KHS yang berasal dari desa dan kota

		Daerah asal	Desa	Kota	Total	P	Uji
Kadar AFP	<200	Jumlah(%Tempat tinggal)	8(18,2%)	4(40,0)	12(22,2%)	<0,221	Uji T Berpasangan
	200-400	Jumlah(%Tempat tinggal)	2 (4,5%)	1(10%)	3(5,6%)		
	>400	Jumlah(%Tempat tinggal)	34(77,3%)	5(50%)	39(72,2%)		
	Total	Jumlah(%Tempat tinggal)	44(100%)	10(100%)	54(100%)		

Dari hasil di atas diperoleh nilai $p=0,221$ yang berarti $p>0,05$ sehingga secara statistik perbandingan skor Kadar AFP di desa dan kota tidak bermakna.

PEMBAHASAN

Karsinoma hepatoseluler mempunyai distribusi geografi yang tidak seragam di berbagai negara: pada negara dengan insiden KHS sedang sampai tinggi terjadi di negara Asia Tenggara dan Asia timur, Sub sahara, Afrika kulit hitam. Karakteristik pasien pada populasi negara ini mengenai usia muda, karena infeksi virus Hepatitis B merupakan penyebab utama pada populasi ini.³ Data distribusi geografi pasien KHS di RSUP dr Kariadi belum diketahui.

Dari hasil penelitian yang dilakukan, didapatkan sebanyak 103 pasien dari jumlah besar sampel minimal 96 pasien yang terdiagnosis karsinoma hepatoseluler etiologi virus hepatitis B di RSUP Dr. Kariadi selama 3 periode tahun, yaitu tahun 2013-2015.

Pada penelitian ini didapatkan 3 kota/desa terbanyak yang paling prevalensi untuk Karsinoma Hepatoseluler etiologi virus Hepatitis B yang berobat di rumah sakit kariadi secara berurutan yaitu Demak (23orang) , Semarang(18orang) , Grobogan(15orang). Tingginya frekuensi kejadian KHS di Demak tampaknya sesuai dengan penelitian sejenis di penduduk kulit hitam Afrika tenggara, dimana penduduk yang tinggal di pedesaan frekuensi kejadian KHS di perkiraan 4 kali lipat lebih tinggi daripada penduduk yang tinggal didaerah kota.³

Hasil studi ini menunjukkan rerata umur pasien KHS di RS Kariadi sekitar usia 40 tahun, hal ini sesuai dengan laporan penelitian di beberapa negara dengan insidensi yang tinggi kejadian KHS rerata umurnya juga sekitar 40 tahun misalnya negara China, Afrika sub sahara dan beberapa negara di Asia.³

Berdasarkan jenis kelamin kejadian KHS pada penelitian kami lebih dominan laki-laki daripada perempuan dengan rasio 4,4 : 1. Hal ini sesuai dengan laporan studi di berbagai negara, dan penelitian sejenis di rumah sakit dr Kariadi tahun 2010-2012 yang menunjukkan bahwa pada negara dengan prevalensi KHS yang sedang sampai tinggi jenis kelamin laki-laki lebih dominan daripada perempuan dengan rasio 3:1 atau 4:1.³

Sebagian besar pasien KHS yang datang di RS Kariadi sudah stadium lanjut Child-Pugh B atau C dan staging BCLC C atau D. Hal ini disebabkan oleh karena ketidaktahuan pasien akan gejala awal dan adanya infeksi kronik hepatitis B, terbukti dari penelitian sebelumnya oleh Intan,2010 menunjukkan bahwa pasien KHS yang datang di RS Kariadi

keluhan utama adalah perut membesar, benjolan di perut dan nyeri perut yang sudah berjalan lebih dari 1bulan. Penelitian Korosh khalilia dkk tahun 2014 pada jurnal can J Gastroenterol Hepatol VOL28 no 3 March 2014 melaporkan penelitian perbedaan karakteristik tingkat keparahan KHS berdasarkan BCLC antara pasien yang tinggal di metropolitan (kota) dan desa, tidak didapatkan hasil yang bermakna.

Kadar AFP meningkat >400 pada kasus pasien KHS di RS Kariadi 72,2%. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian sejenis oleh Intan,2010. Nilai kadar AFP dengan cutoff lebih dari 20ng/ml dapat digunakan sebagai bio marka untuk deteksi adanya KHS dengan sensitifitas 41% - 65% dan spesifisitas sebesar 80% - 94%.⁴ Menurut penelitian Kew dan Maccrollo ditemukan bahwa sel KHS mensekresi lebih banyak serum AFP pada pasien usia muda daripada usia tua, hal ini diduga terdapat perbedaan heterogenitas biologi sel kanker berdasarkan usia pasien.⁵

Tidak adanya perbedaan yang signifikan berdasarkan usia pada penelitian kami antara desa dan kota disebabkan oleh karena sebagian besar pasien KHS diduga mendapatkan infeksi hepatitis B pada usia bayi.anak-anak karena tranmisi vertikal(dari ibu ke anak pada saat persalinan).⁶

Jenis kelamin laki-laki merupakan faktor dominan untuk terjadinya KHS tanpa dipengaruhi oleh perbedaan tempat tinggal pasien. Hal ini menunjukkan bahwa pasien KHS yang disebabkan Hepatitis B sejak lahir hingga dewasa tidak banyak melakukan perpindahan dari desa ke kota atau sebaliknya. ⁶

Tingkat keparahan berdasarkan BCLC dan Child Pugh pada penelitian kami tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara desa dan kota diduga penyebab KHS pada kedua kelompok mempunyai genotip virus hepatitis B yang sama. Secara teori tingkat keparahan dan progresi penyakit ditentukan oleh genotip virus Hepatitis B. Virus dengan genotip B mempunyai tingkat progresivitas penyakit dan prognosis yang lebih baik, perkembangan menjadi KHS lebih lambat, resiko progresi fibrosis lanjut dibandingkan virus dengan genotip C. ⁷

Berbagai faktor lain yang menentukan resiko dan perkembangan KHS adalah faktor demografi: (Jenis kelamin laki- laki , usia lanjut, riwayat keluarga), Lama yang terkena infeksi ada tidaknya komorbiditas, kadar virus, lama, koinfeksi dengan HIV , HCV , HDV, ada tanda klinik sirosis dan faktor lingkungan (paparan alfatoksin, minum alkohol dan merokok. Berbagai faktor tersebut diatas pada penelitian ini belum di explore secara baik.⁷

Tidak ada perbedaan signifikan kadar AFP pasien KHS didesa maupun dikota, hal ini sesuai dengan penelitian sejenis oleh Kew.mc , dengan hipotesis yang menjelaskan kondisi ini adalah bahwa re ekspresi gen AFP pada KHS berhubungan dengan gen dan etiologi patogenesis tumor.⁸

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

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

Saran

Saran yang dapat peneliti berikan adalah sebagai berikut :

1. Penelitian di komunitas untuk mencari penyebab KHS etiologi virus Hepatitis B di Demak , Semarang , Grobogan
2. Perlu dilakukan screening untuk deteksi dini ada nya infeksi Hepatitis B di Demak , Semarang , Grobogan
3. Perbaiki metode pengisian rekam medik di RSUP dr Kariadi lebih lengkap dan teliti.
4. Penelitian lebih mendalam dengan meliputi variabel genotip , kadar virus , dan variabel lain yang menentukan progresivitas infeksi virus hepatitis B menjadi KHS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, BRAY F, Melissa M, et al. Global Cancer Statistics. *A Cancer J Clin.* 2011:61-90.
2. Feldman B. *Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th ed. (Elsevier S, ed.). Canada; 2010.
3. Kew MC. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and riskfactor. *J Hepatocellular Carcinoma.* 2014:115-125.
4. Kenwal K, Richardson P, El serag H. A new laboratory based algorithm to predict developmentof hepatocellular carcinoma patients with hepatic and chirosis. *Gastroenterology.* 2014;146:1249-1255.
5. Namieno T, Kawata A, Sato N, Kondo Y, Uchino J. Age-Related, Different Clineopathologic Features of Hepatocellular Carcinoma Patients. 2005;24:256-259.

6. Kew MC. Hepatitis B virus infection : the burden of disease south Africa. *shoutern African J Epidemiol Infect.* 2008;1:4-8.
7. Hajime S, Osamu Y, Seki N, Arai M, Imzaeki F. Influence of Hepatitis B virus Genotypes on the Progression of Chronic Type B Liver Disease. 2003.
8. Gastroenterol T. Serum alpha-fetoprotein concentrations in urban and rural southern african blacks with hepatocellular carcinoma. 2002;16:11-15.