

Risk of Liver Cancer in Patients with Liver Disease (BPJS Sample Data Analysis 2019-2021)

Risiko Kanker Hati pada Pasien dengan Penyakit Hati (Analisis Data Sampel BPJS Tahun 2019-2021)

Ridwan Meidiansyah^{1*}, Milla Herdayati²

^{1,2}Departemen Biostatistika dan Ilmu Kependudukan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia

*Korespondensi : E-mail: ridwan.meidiansyah01@gmail.com Phone: +62-81318518164

ABSTRACT

Liver cancer is a condition when cells in the liver grow out of control. In 2020, liver cancer is the fourth cancer with the highest number of new cases and deaths in Indonesia. The main risk factor for liver cancer is chronic liver disease. The aim of this research is to determine the risk of liver disease developing into liver cancer in participants with and without liver disease in Indonesia in 2019-2021. This study used BPJS Health Sample Data for 2019-2021 with a retrospective cohort design and obtained a weighted sample size of 824,592. Analysis uses the Cox Proportional Hazard test. The results showed that participants with liver disease had a higher probability and risk of liver cancer than participants who did not have liver disease (CEP 1.61%; 95% CI 0.08% – 3.14%; AHR 98.5; 95% CI 40.6 – 239.4). Based on the type and amount of liver disease, participants with chronic hepatitis (AHR 153.9; 95% CI 32.3 – 690.7) and suffering from more than 2 types of liver disease (AHR 140.1; 95% CI 18.5 – 1061.7) has the highest risk of liver cancer compared to other categories. The study results concluded that people with liver disease, especially chronic hepatitis, have a very high risk of developing liver cancer. For this reason, national liver cancer surveillance is needed in this population group to prevent liver disease from developing into liver cancer.

Keywords: hepatitis, liver cancer, liver disease, survival

ABSTRAK

Kanker hati adalah kondisi ketika sel-sel dalam hati tumbuh di luar kendali. Pada tahun 2020, kanker hati menempati urutan keempat kanker dengan jumlah kasus baru dan kematian tertinggi di Indonesia. Faktor risiko utama kanker hati adalah penyakit hati kronis. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui risiko penyakit hati berkembang menjadi kanker hati pada peserta dengan dan tanpa penyakit hati di Indonesia tahun 2019-2021. Penelitian ini menggunakan Data Sampel BPJS Kesehatan tahun 2019-2021 dengan desain kohort retrospektif dan didapatkan jumlah sampel 824.592 terbobot. Analisis menggunakan uji Cox Proportional Hazard. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peserta dengan penyakit hati memiliki probabilitas dan risiko kanker hati yang lebih tinggi dibandingkan peserta yang tidak memiliki penyakit hati (CEP 1,61%; 95% CI 0,08% – 3,14%; AHR 98,5; 95% CI 40,6 – 239,4). Berdasarkan jenis dan jumlah penyakit hatinya, peserta dengan hepatitis kronis (AHR 153,9; 95% CI 32,3 – 690,7) dan menderita lebih dari 2 jenis penyakit hati (AHR 140,1; 95% CI 18,5 – 1061,7) memiliki risiko kanker hati paling tinggi dibandingkan kategori lainnya. Hasil studi menyimpulkan bahwa penderita penyakit hati, terutama hepatitis kronis, memiliki risiko sangat tinggi mengalami kanker hati. Untuk itu, perlu surveilans kanker hati secara nasional pada kelompok penduduk tersebut guna mencegah penyakit hati berkembang menjadi kanker hati.

Kata kunci: hepatitis, kanker hati, penyakit hati, survival

1. PENDAHULUAN

Selama beberapa dekade terakhir, dunia telah mengalami transisi epidemiologi, yang ditandai dengan adanya peningkatan morbiditas dan mortalitas penyakit degeneratif yang terjadi di berbagai negara, termasuk Indonesia¹. Salah satu penyakit tidak menular dengan insidens yang terus meningkat adalah kanker, dimana berdasarkan data dari World Cancer Research Fund (WCRF) International, diperkirakan terdapat 18,1 juta kasus kanker di seluruh dunia pada tahun 2020². Kanker juga menjadi salah satu penyebab kematian terbesar di dunia, dengan hampir 10 juta kematian pada tahun 2020 disebabkan oleh kanker³. Di Indonesia, kanker juga menjadi salah satu tantangan kesehatan masyarakat. Pada tahun 2020, diperkirakan terdapat 396.914 kasus kanker baru di Indonesia, dengan total 234.511 kematian akibat kanker⁴.

Kanker hati merupakan satu dari enam kanker dengan kasus tertinggi dan penyebab paling umum ketiga kematian akibat kanker di dunia². Diperkirakan 905.700 orang didiagnosis kanker hati

dan 830.200 orang meninggal akibat kanker hati di seluruh dunia pada tahun 2020 atau setara dengan total *age standardized ratio* (ASR) untuk kasus baru dan kematian kanker hati masing-masing 9,5 dan 8,7 per 100.000 orang. Lebih dari separuh estimasi kasus dan kematian akibat kanker hati di dunia terjadi di Asia Timur, diikuti Afrika Utara dan Asia Tenggara⁵. Jumlah kasus baru kanker hati juga diprediksi akan meningkat di antara tahun 2020 dan 2040 sebesar 55,0% atau sekitar 1,4 juta diagnosis baru, sementara kematian akibat kanker hati diprediksi akan meningkat sebesar 56,4% atau 1,3 juta kematian⁵. Kanker hati di Indonesia menempati urutan keempat kanker dengan jumlah kasus baru dan kematian tertinggi, yaitu sebesar 21.392 kasus baru dan total 20.920 kematian atau sekitar 8.9% dari seluruh kematian akibat kanker pada tahun 2020⁴.

Faktor risiko utama dari kanker hati meliputi penyakit hati kronis (infeksi kronis virus hepatitis B atau virus hepatitis C dan sirosis), faktor metabolik (berat badan berlebih atau diabetes melitus tipe 2), serta faktor perilaku lainnya seperti asupan alkohol yang tinggi, kebiasaan merokok, dan paparan aflatoksin. Namun, kecenderungan tiap faktor risiko bervariasi di masing-masing wilayah negara^{6,7}. Pada sebagian besar wilayah dengan risiko kanker hati yang tinggi (Cina, Republik Korea, dan Afrika sub-Sahara), infeksi hepatitis B virus (HBV) kronis masih menjadi faktor risiko utamanya, diikuti paparan aflatoksin, atau keduanya; sedangkan di negara lainnya (Jepang, Italia, dan Mesir), infeksi HCV kemungkinan merupakan penyebab utamanya. Di Mongolia, infeksi HBV dan HCV serta koinfeksi pembawa HBV dengan virus HCV atau hepatitis delta, serta konsumsi alkohol, semuanya berkontribusi pada angka kanker hati yang tinggi (6). Sebuah studi telaah sistematis dari lima puluh negara menunjukkan bahwa dari 770.000 kasus kanker hati di dunia pada tahun 2012, 56% di antaranya disebabkan oleh virus hepatitis B dan 20% lainnya oleh virus hepatitis C⁸. Studi lain di Korea Selatan menunjukkan keberadaan penyakit hati, terutama sirosis dan hepatitis B, merupakan faktor risiko kanker hati yang penting, baik pada orang yang lebih muda maupun lansia⁹. Faktor metabolik, seperti sindrom metabolik, obesitas, dan penyakit hati berlemak non-alkohol atau dikenal sebagai *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD), mulai meningkat dengan cepat di seluruh dunia, terutama negara-negara Asia atau negara dengan risiko kanker hati yang rendah, dan menjadi penyebab utama kanker hati pada beberapa tahun ke belakang^{10,11}.

Sebagian besar kejadian kanker hati di Indonesia diperkirakan merupakan akibat infeksi kronis virus hepatitis. Menurut data WHO, Indonesia merupakan negara endemis hepatitis B tingkat menengah, dengan prevalensi berkisar antara 2% hingga 7%¹². Sedangkan, data prevalensi hepatitis C secara nasional masih terbatas, namun perkiraan tingkat infeksi hepatitis C pada populasi umum di Indonesia sebesar 0.8%¹². Sebuah penelitian menemukan bahwa pada tahun 2014, sekitar 67,5% kasus kanker hati di RSUPN Cipto Mangunkusumo disebabkan oleh virus Hepatitis B¹³. Angka ini mengalami peningkatan dibandingkan tahun 1998 yang sebelumnya sebesar 32,5%. Penelitian lain di Samarinda juga menemukan bahwa terdapat 62,6% pasien dengan hepatitis B yang terdiagnosis kanker hati¹⁴. Sampai saat ini, belum ada studi terkait kanker hati yang dilakukan pada kelompok pasien dengan dan tanpa penyakit hati di Indonesia. Studi yang ada hanya menggunakan data pasien yang terdiagnosis dengan kanker hati di suatu rumah sakit sehingga tidak representatif secara nasional. Oleh karena masih terbatasnya penelitian terkait risiko kejadian kanker hati di Indonesia, khususnya pada kelompok pasien dengan dan tanpa penyakit hati, peneliti merasa perlu untuk mengetahui risiko penyakit hati berkembang menjadi kanker hati pada peserta dengan dan tanpa penyakit hati di Indonesia.

2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain studi kohort retrospektif. Data yang digunakan dalam penelitian ini bersumber dari Data Sampel BPJS Kesehatan tahun 2019-2021. Variabel independen yang digunakan yaitu penyakit hati, jumlah penyakit hati, usia, jenis kelamin, segmen kepesertaan, komorbid metabolik, status ekonomi daerah, IPM daerah dan prevalensi perokok daerah. Variabel penyakit hati diidentifikasi berdasarkan kode ICD-10 pada pelayanan FKTP, antara lain B18 untuk hepatitis kronis; K70 untuk penyakit hati terkait alkohol; K71 untuk penyakit hati toksik; K74 untuk sirosis; dan K76 untuk penyakit hati lainnya. Variabel komorbid metabolik diidentifikasi berdasarkan kode ICD-10 pada pelayanan FKTP dan FKRTL, antara lain I10 - I15 untuk hipertensi; E11 untuk diabetes melitus tipe 2; E66 untuk obesitas; dan E78 untuk dislipidemia. Variabel dependen yang digunakan adalah status kanker hati yang diidentifikasi berdasarkan kode ICD-10 C22 pada pelayanan FKRTL tanpa melihat status pengobatannya.

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh peserta JKN yang menggunakan pelayanan FKTP dan/atau FKRTL di Indonesia. Sebanyak 824.592 peserta JKN yang mengakses layanan FKTP dan/atau FKRTL di Indonesia selama rentang waktu 1 Januari 2019 sampai 31 Desember 2021 dan berusia ≥ 15 tahun menjadi sampel pada penelitian ini, dengan beberapa eksklusi sebagai berikut, yaitu memiliki riwayat kanker hati, memiliki penyakit serupa penyakit hati pada kelompok tanpa penyakit hati ((ICD-10 R17, K72, K75, E83), dan data tidak lengkap atau *missing*. Analisis data yang digunakan adalah kurva Kaplan-Meier dan Log-rank, serta uji Cox Proportional Hazard. Besar hubungan antar variabel dinilai menggunakan Hazard Ratio (HR). Penelitian ini telah melalui prosedur kaji etik dan dinyatakan layak untuk dilaksanakan oleh Komisi Etik Riset dan Pengabdian Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia melalui Surat Keterangan Nomor: Ket-408/UN2.F10.D11/PPM.00.02/2023.

3. HASIL

Gambaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan variabel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Dari tabel terlihat bahwa terdapat 127 (0,01%) kasus kanker hati baru selama tahun 2019-2021 di Indonesia. Selain itu, sebanyak 1.541 (0,15%) peserta memiliki penyakit hati. Dilihat dari jenis penyakit hatinya, penyakit hati dengan diagnosis paling banyak adalah penyakit hati lain (45,03%), hepatitis kronis (28,70%), dan sirosis (19,81%). Sementara jika dilihat dari jumlah diagnosis penyakit hati, hampir semua peserta (96,62%) didiagnosis dengan 1 penyakit hati. Sebagian besar peserta berumur 30-59 tahun (54,47%), berjenis kelamin perempuan (54,44%), memiliki jenis segmentasi penerima bantuan iuran (PBI) (58,84%), tidak memiliki komorbid metabolik (88,86%), serta tinggal di daerah dengan status ekonomi sedang (45,55%), IPM tinggi (84,74%), dan prevalensi perokok $\geq 28,3\%$ (65,85%). Bila dilihat berdasarkan kelas rawat, peserta dengan segmen kepesertaan PBPU didominasi oleh kelas III; peserta dengan segmen kepesertaan Bukan Pekerja didominasi oleh kelas I; dan peserta dengan segmen kepesertaan PPU didominasi oleh kelas II.

Tabel 1. Gambaran Karakteristik Sampel Penelitian Menurut Variabel (n = 824,592)

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)	95% CI
Kanker Hati			
Tidak	824.465	99,99	99,98 – 99,99
Ya	127	0,01	0,01 – 0,02
Penyakit Hati			
Tidak	823.051	99,85	99,83 – 99,87
Ya	1.541	0,15	0,13 – 0,17
Jenis Penyakit Hati			
Hepatitis kronis	384	28,70	0,03 – 0,06
Alkoholik	44	3,05	0,00 – 0,01
Toksik	55	3,41	0,00 – 0,01
Sirosis	303	19,81	0,02 – 0,04
Penyakit hati lain	755	45,03	0,06 – 0,08
Jumlah Penyakit Hati			
1 penyakit hati	1.477	96,62	0,13 – 0,16
≥ 2 penyakit hati	46	3,38	0,00 – 0,01
Umur			
< 30 tahun	252.761	30,96	30,75 – 31,17
30 – 59 tahun	461.114	54,47	54,24 – 54,70
≥ 60 tahun	110.717	14,57	14,39 – 14,75
Jenis Kelamin			
Perempuan	453.900	54,44	54,24 – 54,64
Laki-laki	370.692	45,56	45,36 – 45,76
Segmentasi Peserta			
Pekerja Penerima Upah	292.136	26,84	26,59 – 27,08
Kelas I	131.247	44,9	

Kelas II	160.876	55,0	
Kelas III	13	0,1	
Pekerja Bukan Penerima Upah	163.195	11,16	11,00 – 11,32
Kelas I	13.744	8,4	
Kelas II	22.703	13,9	
Kelas III	126.748	77,7	
Bukan pekerja	30.897	3,16	3,08 – 3,25
Kelas I	18.502	59,9	
Kelas II	11.621	37,6	
Kelas III	774	2,5	
Penerima Bantuan Iuran	338.364	58,84	58,54 – 59,14
Status Ekonomi Daerah			
Rendah	215.851	21,45	21,23 – 21,67
Sedang	372.583	45,55	45,24 – 45,85
Tinggi	236.158	33,00	32,69 – 33,31
IPM Daerah			
Sedang	70.539	6,52	6,38 – 6,66
Tinggi	712.275	84,74	84,47 – 85,00
Sangat tinggi	41.778	8,74	8,50 – 8,99
Prevalensi Perokok Daerah			
< 28,3%	328.771	34,15	33,85 – 34,45
≥ 28,3%	495.821	65,85	65,55 – 66,15
Komorbid Metabolik			
Tidak	710.880	88,86	88,72 – 89,00
Ya	113.712	11,14	11,00 – 11,28

Kejadian kanker hati berdasarkan karakteristik sampel dapat dilihat pada Tabel 2. Proporsi kejadian kanker hati pada peserta tanpa penyakit hati adalah sebesar 0,01%, sedangkan pada peserta dengan penyakit hati adalah sebesar 1,45%. Jika dilihat dari jenis penyakit hatinya, proporsi kanker hati terbesar terdapat pada kelompok peserta dengan diagnosis penyakit hati sirosis (2,05%), hepatitis kronis (1,30%), dan penyakit hati lain (1,33%). Sedangkan, jika dilihat dari jumlah diagnosis penyakit hati, proporsi kanker hati lebih besar pada peserta dengan ≥ 2 penyakit hati (1,59%), dibandingkan peserta dengan 1 penyakit hati (1,44%). Proporsi peserta penyakit hati paling besar pada peserta berusia ≥ 60 tahun (0,04%), berjenis kelamin laki-laki (0,02%), memiliki segmentasi kepesertaan PBPU dan Bukan Pekerja (0,03%), memiliki komorbid metabolik (0,02%), serta tinggal di daerah dengan status ekonomi sedang (0,02%). Bila dilihat berdasarkan kelas rawat, proporsi kejadian kanker hati pada peserta dengan segmen kepesertaan PBPU paling besar pada peserta kelas I; sementara pada peserta dengan segmen kepesertaan Bukan Pekerja proporsi kejadian kanker hatinya paling besar pada peserta kelas II.

Tabel 2. Gambaran Kejadian Kanker Hati Menurut Karakteristik Sampel

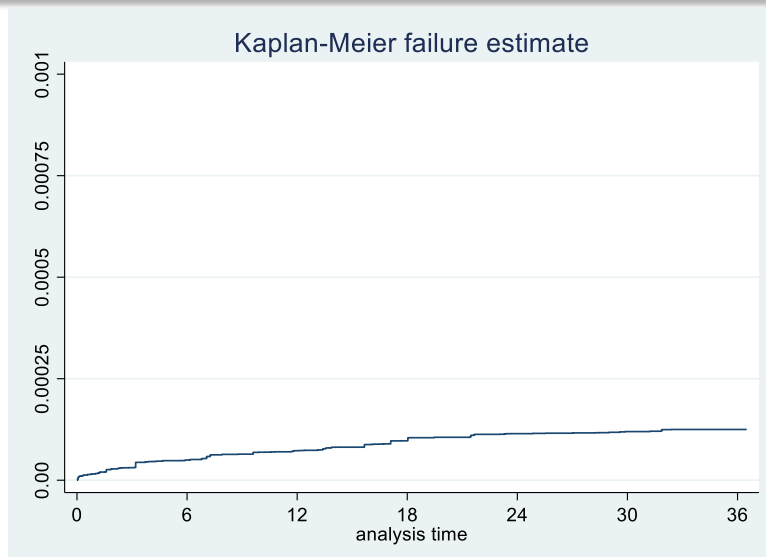
Karakteristik	Kanker Hati			
	Tidak (n = 824,465)		Ya (n = 127)	
	Frekuensi	Persentase (%)	Frekuensi	Persentase (%)
Penyakit Hati				
Tidak	822.942	99,99	109	0,01
Ya	1.523	98,55	18	1,45
Jenis Penyakit Hati				
Hepatitis kronis	381	98,70	3	1,30
Alkoholik	43	98,99	1	1,01
Toksik	54	98,92	1	1,08
Sirosis	295	97,95	8	2,05
Penyakit hati lain	750	98,67	5	1,33
Jumlah Penyakit Hati				
1 penyakit hati	1.477	98,56	17	1,44
≥ 2 penyakit hati	46	98,41	1	1,59

Umur				
< 30 tahun	252.756	99,99	5	0,01
30 – 59 tahun	461.036	99,99	78	0,01
≥ 60 tahun	110.673	99,96	44	0,04
Jenis Kelamin				
Perempuan	453.857	99,99	43	0,01
Laki-laki	370.608	99,98	84	0,02
Segmentasi Peserta				
Pekerja Penerima Upah	292.115	99,99	21	0,01
Kelas I	131.237	99,99	10	0,01
Kelas II	160.865	99,99	11	0,01
Kelas III	13	100,0	0	0,00

Tabel 3. Gambaran Kejadian Kanker Hati Menurut Karakteristik Sampel (lanjutan)

Karakteristik	Kanker Hati			
	Tidak (n = 824,465)		Ya (n = 127)	
	Frekuensi	Persentase (%)	Frekuensi	Persentase (%)
Pekerja Bukan Penerima Upah	162.148	99,97	47	0,03
Kelas I	13.738	99,96	6	0,04
Kelas II	22.697	99,97	6	0,03
Kelas III	126.713	99,97	35	0,03
Bukan pekerja	30.881	99,97	16	0,03
Kelas I	18.493	99,95	9	0,05
Kelas II	11.614	99,94	7	0,06
Kelas III	774	100,0	0	0,00
Penerima Bantuan Iuran	338.321	99,99	43	0,01
Status Ekonomi Daerah				
Rendah	215.815	99,99	36	0,01
Sedang	372.520	99,98	63	0,02
Tinggi	236.130	99,99	28	0,01
IPM Daerah				
Sedang	70.529	99,99	10	0,01
Tinggi	712.163	99,99	112	0,01
Sangat tinggi	41.773	99,99	5	0,01
Prevalensi Perokok Daerah				
< 28,3%	328.729	99,99	42	0,01
≥ 28,3%	495.736	99,99	85	0,01
Komorbid Metabolik				
Tidak	710.779	99,99	101	0,01
Ya	113.686	99,98	26	0,02

Analisis survival dilakukan dengan waktu *follow-up* 3 tahun. Tingkat kejadian kanker hati secara keseluruhan dapat dilihat pada Gambar 1. Dari gambar terlihat bahwa kurva mulai mengalami kenaikan sekitar bulan ke-3. Pada akhir waktu follow up, tingkat kejadian kanker hati secara keseluruhan adalah 0,0125% (95% CI; 0,0082% – 0,0168%).



Gambar 1. Kurva Estimasi Kepln-Meier Kejadian Kanker Hati Keseluruhan

Cumulative event probability kejadian kanker hati menurut variabel penelitian dapat dilihat pada Tabel 3. Peserta dengan penyakit hati (0,0161), berusia ≥ 60 tahun (0,0004), berjenis kelamin laki-laki (0,0002), memiliki jenis segmentasi PBPU (0,0003), memiliki komorbid (0,0002), serta bertempat tinggal di daerah dengan status ekonomi sedang (0,0002), IPM tinggi (0,0001), dan prevalensi rokok $\geq 28,3\%$ (0,0001) memiliki *event probability* lebih tinggi dibandingkan dengan kategori lainnya. Perbedaan ini bermakna secara statistik pada hampir semua variabel penelitian, kecuali status ekonomi daerah, prevalensi perokok daerah, dan komorbid metabolik.

Tabel 3. Event Probability Kanker Hati menurut Variabel Penelitian

Variabel	Event Probability	95% CI	P-value*
Penyakit Hati			
Tidak	0,000105	0,000066 – 0,000145	< 0,001
Ya	0,016119	0,000824 – 0,031414	
Jenis Penyakit Hati			
Tidak ada	0,000105	0,000066 – 0,000145	< 0,001
Hepatitis kronis	0,015013	0,000001 – 0,037654	
Alkoholik	-	-	
Toksik	0,010833	0,000001 – 0,032913	
Sirosis	0,015047	0,000001 – 0,032784	
Penyakit hati lain	0,018015	0,000001 – 0,046577	
Jumlah Penyakit Hati			
Tidak ada	0,000105	0,000066 – 0,000145	< 0,001
1 penyakit	0,015695	0,000001 – 0,031448	
≥ 2 penyakit	0,025723	0,000001 – 0,076621	
Umur			
< 30 tahun	0,000011	0,000001 – 0,000026	< 0,001
30 – 59 tahun	0,000113	0,000066 – 0,000160	
≥ 60 tahun	0,000403	0,000168 – 0,000638	

Tabel 3. Event Probability Kanker Hati menurut Variabel Penelitian (lanjutan)

Variabel	Event Probability	95% CI	P-value*
Jenis Kelamin			
Perempuan	0,000074	0,000033 – 0,000114	0,006
Laki-laki	0,000187	0,000105 – 0,000269	

Segmentasi Peserta			
PBI	0,000107	0,000046 – 0,000169	
Bukan pekerja	0,000319	0,000041 – 0,000598	< 0,001
PBPU	0,000338	0,000162 – 0,000513	
PPU	0,000051	0,000011 – 0,000092	
Status Ekonomi Daerah			
Rendah	0,000099	0,000056 – 0,000143	
Sedang	0,000172	0,000088 – 0,000256	0,140
Tinggi	0,000077	0,000024 – 0,000129	
IPM Daerah			
Sedang	0,000054	0,000009 – 0,000100	
Tinggi	0,000140	0,000089 – 0,000191	0,002
Sangat tinggi	0,000030	0,000001 – 0,000059	
Prevalensi Perokok Daerah			
< 28,3%	0,000084	0,000034 – 0,000134	0,120
≥ 28,3%	0,000146	0,000086 – 0,000207	
Komorbid Metabolik			
Tidak	0,000112	0,000068 – 0,000156	0,199
Ya	0,000211	0,000051 – 0,000370	

*uji-Log rank

Cox proportional hazard dilakukan pada semua variabel yang memenuhi asumsi PH. CHR (*crude hazard ratio*) dan AHR (*adjusted hazard ratio*) kanker hati dari masing-masing variabel penelitian dapat dilihat pada Tabel 4. Dari tabel tersebut terlihat bahwa peserta dengan penyakit hati memiliki risiko 98,55 kali lebih tinggi mengalami kanker hati dibandingkan peserta tanpa penyakit hati setelah dikontrol oleh variabel lain. Tabel 4 juga menunjukkan bahwa berusia ≥ 60 Tahun (AHR 24,05), berjenis kelamin laki-laki (AHR 2,58), memiliki jenis segmentasi PBPU (AHR 2,58) secara signifikan memiliki risiko lebih tinggi mengalami kanker hati. Peserta yang tinggal di daerah dengan status ekonomi sedang (AHR 1,24), IPM tinggi (AHR 1,92), dan prevalensi rokok di atas rata-rata nasional (AHR 1,37) juga memiliki risiko kanker hati yang lebih tinggi, meskipun tidak signifikan secara statistik. Sementara itu, peserta dengan komorbid memiliki risiko 15,4% lebih rendah mengalami kanker hati, namun tidak signifikan secara statistik

Tabel 4. Risiko Kanker Hati berdasarkan Status Penyakit Hati

Karakteristik	CHR	95% CI	P- value	AHR*	95%CI	P-value
Penyakit Hati						
Tidak	1			1		
Ya	152,279	59,518 – 389,610	< 0,001	98,547	40,570 – 239,377	< 0,001
Umur						
< 30 tahun	1					
30 – 59 tahun	8,822	2,258 – 34,465	< 0,001	7,660	1,956 – 29,893	0,003
≥ 60 tahun	33,394	7,952 – 140,234		24,055	5,210 – 113,126	< 0,001
Jenis Kelamin						
Perempuan	1			1		
Laki-laki	2,717	1,340 – 5,506	0,006	2,578	1,276 – 5,209	0,008
Segmentasi Peserta						
PBI	1			1		
Bukan pekerja	2,810	0,946 – 8,342	< 0,001	1,142	0,352 – 3,711	0,824
PBPU	3,053	1,424 – 6,545		2,580	1,276 – 5,216	0,008
PPU	0,485	0,176 – 1,337		0,676	0,247 – 1,855	0,448

Status Ekonomi						
Daerah						
Rendah	1		0,140	1		
Sedang	1,668	0,843 – 3,300		1,242	0,604 – 2,552	0,555
Tinggi	0,752	0,326 – 3,606		0,751	0,323 – 1,745	0,505
IPM Daerah						
Sedang	1			1		
Tinggi	2,602	0,965 – 7,012	0,002	1,918	0,731 – 5,033	0,186
Sangat tinggi	0,462	0,122 – 1,755		0,577	0,131 – 2,543	0,468
Prevalensi Perokok						
Daerah						
< 28,3%	1		0,120	1		
≥ 28,3 %	1,786	0,860 – 3,711		1,369	0,597 – 3,140	0,457
Komorbid Metabolik						
Tidak	1		0,199	1		
Ya	1,771	0,740 – 4,237		0,846	0,350 – 2,042	0,710

* = dikontrol oleh variabel umur, jenis kelamin, segmentasi peserta, status ekonomi daerah, prevalensi perokok, IPM daerah, dan komorbid metabolik

CHR dan AHR kanker hati untuk variabel jenis dan jumlah penyakit hati dapat dilihat pada Tabel 5. Dari tabel tersebut dapat dilihat bahwa peserta dengan penyakit hati hepatitis kronis memiliki risiko kanker hati paling tinggi, yaitu 153,97 kali dibandingkan peserta dengan jenis penyakit hati yang lain setelah dikontrol oleh lain. Selain itu, peserta dengan jumlah penyakit hati ≥ 2 penyakit memiliki risiko 140,07 kali lebih tinggi mengalami kanker hati dibandingkan peserta dengan jumlah penyakit hati yang lebih rendah setelah dikontrol oleh variabel lain.

Tabel 5. Risiko Kanker Hati berdasarkan Jenis dan Jumlah Penyakit Hati

Karakteristik	CHR	95% CI	P- value	AHR*	95%CI	P-value
Jenis Penyakit Hati						
Tidak ada	1			1		
Hepatitis Kronis	171,445	38.222 – 769.018	< 0,001	153,966	32,321 – 690.704	< 0,001
Alkoholik	0,000	0,000 – 0,000	< 0,001	0,000	0,000 – 0,000	< 0,001
Toksik	123,041	14.890 – 1016.756	< 0,001	88.325	10,082 – 773,773	< 0,001
Sirosis	157,692	43.022 – 577.990	< 0,001	64,114	18,263 – 225,083	< 0,001
Penyakit hati lain	149, 854	32,622 – 688,370	< 0,001	108,577	23,856 – 494,159	< 0,001
Jumlah Penyakit Hati						
Tidak ada	1			1		
1 penyakit hati	150,995	57,218 – 398,465	< 0,001	97,157	38,669 – 244,113	< 0,001
≥ 2 penyakit hati	185,783	24,625 – 1401,631		140,073	18,481 – 1061,670	< 0,001

* = dikontrol oleh variabel umur, jenis kelamin, segmentasi peserta, status ekonomi daerah, prevalensi perokok, IPM daerah, dan komorbid metabolik

4. Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan proporsi kejadian kanker hati di Indonesia tahun 2019-2021 adalah sebesar 0,01%. Angka ini lebih kecil bila dibandingkan data yang dirilis Globocan dimana proporsi kejadian kanker hati di Indonesia pada tahun 2020 adalah 5,4%⁴. Perbedaan ini dikarenakan

sampel dalam penelitian ini terbatas pada peserta JKN sehingga penderita kanker hati yang tidak memanfaatkan layanan dengan BPJS Kesehatan tidak masuk ke dalam estimasi. Selain itu, kriteria eksklusi pada studi ini, yaitu tidak mengikutsertakan peserta dengan riwayat kanker hati, juga menyebabkan adanya perbedaan angka proporsi yang didapatkan.

Dalam penelitian ini, *event probability* kanker hati di Indonesia selama 3 tahun masa *follow-up* adalah 0,0125% atau *incidence rate* per tahunnya adalah 4,2/100.000 per tahun. Hasil ini lebih rendah bila dibandingkan penelitian yang dilakukan di Korea Selatan⁹, dimana *event probability* kanker hati selama masa *follow-up* 8 tahun adalah 1,46% atau *incidence rate* per tahun adalah 182/100.000 per tahun. Perbedaan ini dikarenakan waktu *follow-up* yang lebih singkat pada penelitian ini. Seorang penderita hepatitis B diperkirakan membutuhkan waktu 10 tahun untuk mengembangkan hepatitis kronis, 20 tahun untuk mengembangkan sirosis dan 30 tahun untuk mengembangkan kanker hati¹⁵. Selain itu, kemungkinan terdapat kasus yang tidak terdeteksi karena pada tahun 2019-2021 terjadi pandemi COVID-19 yang membuat masyarakat enggan untuk datang ke fasilitas kesehatan. Terlebih lagi, sebagian penderita kanker hati datang mencari pertolongan medis setelah timbul gejala, yang artinya banyak kasus kanker hati yang terlambat didiagnosis. Hal ini dibuktikan dengan penelitian di di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Cipto Mangunkusumo yang menemukan bahwa pada 93,9% pasien kanker hati, gejala klinis telah muncul ketika didiagnosis dengan kanker hati¹³. Apabila memiliki waktu *follow-up* yang lebih panjang, kemungkinan akan didapatkan *event probability* kanker hati yang lebih besar.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi kanker hati lebih tinggi pada peserta dengan penyakit hati dibandingkan peserta tanpa penyakit hati (1,45% vs. 0,01%). Hasil ini sejalan dengan penelitian di Korea Selatan dimana kejadian kanker hati lebih tinggi pada pasien dengan penyakit hati (2,68%) dibandingkan pasien tanpa penyakit hati (0,34%)⁹. Setelah dikontrol variabel lain, peserta dengan penyakit hati memiliki risiko 98,55 kali lebih tinggi mengalami kanker hati dibandingkan peserta tanpa penyakit hati. Hasil ini sejalan dengan penelitian Suh *et al.* dimana risiko kanker hati 8,04 kali lebih tinggi pada pasien dengan penyakit hati⁹. Penderita penyakit hati memiliki risiko kanker hati yang lebih besar dikarenakan adanya kondisi inflamasi yang menetap pada individu dengan penyakit hati. Kanker hati akan berkembang sebagai akibat dari kerusakan dan regenerasi sel hati yang terus menerus dalam lingkungan inflamasi mutagenik, yang pada akhirnya mengarah pada aktivasi yang menyimpang dari satu atau lebih proto-onkogen seluler atau inaktivasi gen penekan tumor¹⁶. Penyakit perlemakan hati, baik yang terkait alkohol (AFLD) maupun non alkohol (NAFLD), juga dapat mendorong terjadinya kondisi steatosis, yaitu penumpukan lemak berlebih dalam sel hati, dan steatohepatitis, yaitu kondisi ketika steatosis disertai dengan komponen inflamasi dan fibrogenik. Jika terjadi cedera patologis yang kronis, hati akan mengalami fibrosis yang berlebihan dan bermanifestasi menjadi sirosis, lalu pada akhirnya menjadi kanker hati¹⁷.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jenis penyakit hati dengan proporsi kejadian kanker hati paling besar pada peserta dengan penyakit hati adalah sirosis (2,05%). Hasil ini sejalan dengan penelitian di Korea Selatan dimana sirosis merupakan penyakit hati dengan insiden kanker hati terbesar (5,58%) pada penderita penyakit hati dibandingkan jenis penyakit hati lainnya⁹. Jenis penyakit hati dengan risiko kanker hati paling tinggi setelah dikontrol variabel lain adalah hepatitis kronis (AHR 153,97). Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian Suh *et al.*, dimana sirosis merupakan jenis penyakit dengan risiko kanker hati paling tinggi, yaitu 15 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa penyakit hati⁹. Hasil ini juga tidak sejalan dengan penelitian Constantin *et al.*, dimana risiko relatif (RR) kanker hati pada pasien dengan sirosis lebih tinggi daripada pasien dengan hepatitis B maupun C (RR 6,53 vs. 4,51; 1,91)¹⁸. Perbedaan ini dikarenakan perbedaan pengkategorian penyakit hati, dimana pada penelitian ini hepatitis kronis tidak dibedakan jenisnya sehingga risikonya merupakan gabungan dari risiko kanker hati untuk hepatitis B dan hepatitis C. Risiko kanker hati yang tinggi pada penderita hepatitis sudah dibuktikan pada berbagai studi terdahulu dan berhubungan dengan mekanisme patofisiologi pada virus hepatitis, terutama hepatitis B. Sebuah penelitian menemukan bahwa virus hepatitis B dapat menyisipkan DNA virus ke dalam kromosom inang dan menyebabkan perubahan onkogenik yang krusial pada gen inang, yang pada akhirnya menyebabkan perkembangan kanker hati pada pasien dengan infeksi HBV kronis¹⁹. Hal ini mengindikasikan bahwa hepatitis B dapat meningkatkan risiko kanker hati bahkan pada pasien tanpa adanya sirosis. Penelitian lain menunjukkan beberapa pasien masih mengalami kanker hati bahkan setelah dinyatakan negatif virus hepatitis B²⁰.

Hal ini menunjukkan bahwa risiko kanker hati pada penderita hepatitis B tidak dapat dihilangkan sepenuhnya hanya dengan penghambatan replikasi virus dan peradangan hati

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi kejadian kanker hati lebih tinggi pada peserta dengan ≥ 2 penyakit hati (1,59%) dibandingkan peserta dengan 1 penyakit hati (1,44%). Setelah dikontrol variabel lain, peserta dengan diagnosis ≥ 2 penyakit hati memiliki risiko 140,07 kali lebih tinggi mengalami kanker hati, sementara peserta dengan diagnosis 1 penyakit hati memiliki risiko 97,16 kali lebih tinggi. Hasil ini sejalan dengan sebuah penelitian meta analisis, dimana infeksi ganda hepatitis B dan C secara signifikan dapat meningkatkan risiko kanker hati hingga 11,39 kali²¹. Hal ini mengindikasikan bahwa semakin banyak jumlah penyakit hati yang diderita seseorang, maka risiko kanker hati juga akan meningkat. Individu dengan beberapa faktor risiko kanker hati memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami kanker hati²². Penyakit hati kronis akan berkembang menjadi sirosis setelah masa laten yang lama (20-40 tahun), dimana risiko kanker hati akan meningkat secara eksponensial pada tahap sirosis²³. Hal ini mengindikasikan bahwa ketika individu menderita 2 penyakit hati kronis, maka risikonya akan meningkat secara signifikan dibandingkan saat individu tersebut hanya menderita 1 penyakit hati kronis.

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan. Pertama, waktu pengamatan pada penelitian ini hanya dilakukan selama 3 tahun dikarenakan keterbatasan data pelayanan yang tersedia di situs web BPJS. Hal ini mempengaruhi validitas waktu pertama kali diagnosis penyakit apakah benar belum pernah didiagnosis penyakit tersebut sebelumnya. Kedua, diagnosis penyakit hati dalam penelitian ini hanya diambil dari data pelayanan FKTP sehingga terdapat kemungkinan *under reporting* akibat pencatatan yang kurang lengkap pada FKTP. Ketiga, penelitian ini memiliki keterbatasan variabel yang digunakan karena sumber data merupakan data klaim layanan sehingga tidak memuat variabel terkait gaya hidup, seperti kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol. Keempat, jenis kanker hati dan hepatitis kronis dalam penelitian ini tidak dapat dibedakan karena basis data klaim tidak memiliki informasi klinis yang cukup membedakan penyakit tersebut. Terakhir, adanya kemungkinan kesalahan diagnosis atau pemberian kode pada sistem ketika data dikumpulkan karena perbedaan kemampuan petugas dan ketersediaan fasilitas di lapangan.

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah dilakukan, dapat ditarik beberapa kesimpulan dari penelitian ini. Pertama, pada sampel penelitian terdapat 127 (0,01%) kasus kanker hati baru di Indonesia selama tahun 2019-2021. Kedua, proporsi kasus kanker hati lebih besar pada peserta dengan penyakit hati (1,45%) dibandingkan tanpa penyakit hati. Ketiga, *event probability* kanker hati secara keseluruhan adalah 0,0125% (95% CI: 0,0082% – 0,0168%) selama tiga tahun waktu *follow-up*. Keempat, *event probability* kanker hati secara signifikan lebih besar pada peserta dengan dengan penyakit hati (1,61%) dibandingkan tanpa penyakit hati selama tiga tahun waktu *follow-up*. Kelima, peserta dengan penyakit hati secara signifikan memiliki risiko 98,5 kali lebih tinggi mengalami kanker hati dibandingkan peserta tanpa penyakit hati setelah dikontrol variabel lain. Keenam, ketika jenis dan jumlah penyakit hati dimasukkan, peserta dengan penyakit hepatitis kronis dan ≥ 2 penyakit hati secara signifikan memiliki risiko kanker hati paling besar, dengan masing-masing sebesar 153,9 dan 140,1 kali lebih tinggi dibandingkan peserta tanpa penyakit hati. Terakhir, pada penelitian ini terdapat beberapa temuan unik yang tidak sesuai dengan studi terdahulu, namun hasil ini tidak signifikan secara statistik sehingga perlu dilakukan studi lanjutan untuk membuktikan hasil dari penelitian ini. Beberapa hal yang dapat menjadi saran antara untuk penelitian selanjutnya, antara lain: memperpanjang waktu *follow-up* penelitian; melakukan stratifikasi berdasarkan karakteristik sosiodemografi seperti umur, jenis kelamin, dan status ekonomi; mempertimbangkan kematian akibat non-kanker hati sebagai *competing risk* dari kejadian kanker hati; menambahkan variabel lain terkait gaya hidup; serta mempertimbangkan untuk menggunakan variabel tempat tinggal peserta pada tingkat kabupaten atau kota, untuk memperoleh gambaran data yang lebih valid.

6. Daftar Pustaka

- Purnamasari D. The Emergence of Non-communicable Disease in Indonesia | Purnamasari | Acta Medica Indonesiana. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med*. 2018;50(4):273-274.
World Cancer Research Fund (WCRF) International. Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund International. World Cancer Research Fund (WCRF) International.

- World Health Organization. Cancer.
- The Global Cancer Observatory. Indonesia Fact Sheet. International Agency for Research on Cancer.
- Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022;77(6):1598-1606. doi:10.1016/j.jhep.2022.08.021
- McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: An Emphasis on Demographic and Regional Variability. *Clin Liver Dis.* 2015;19(2):223-238. doi:10.1016/j.cld.2015.01.001
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
- Maucort-Boulch D, Martel C de, Franceschi S, Plummer M. Intl Journal of Cancer - 2018 - Maucort-Boulch - Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C.pdf. Published online 2018.
- Suh JK, Lee J, Lee JH, Shin S, Tchoe HJ, Kwon JW. Risk factors for developing liver cancer in people with and without liver disease. *PLoS One.* 2018;13(10):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0206374
- Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: Growing burden, adverse outcomes and associations. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):76-86. doi:10.14218/JCTH.2019.00051
- Zhang C hao, Cheng Y, Zhang S, Fan J, Gao Q. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int.* 2022;42(9):2029-2041. doi:10.1111/liv.15251
- World Health Organization. *Regional Action Plan Of Hepatitis Viral In South East Asia 2016-2021.* Vol 2021.; 2017.
- Loho IM, Hasan I, Lesmana CRA, Dewiasty E. Hepatocellular Carcinoma in a Tertiary Referral Hospital in Indonesia : Lack of Improvement of One-Year Survival Rates between 1998-1999 and 2013-2014. *Asian Pacific J Cancer Prev Pacific J Cancer Prev.* 2016;17(4):2165-2170. doi:10.7314/apjcp.2016.17.4.2165
- Puri DA, Murti S, Riastiti Y. Insidensi dan Karakteristik Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *J Sains dan Kesehat.* 2021;3(2):158-164. doi:10.25026/jsk.v3i2.275
- Weledji EP, Enow G, Ngowe MN, Shey D. How grim is hepatocellular carcinoma ? *Ann Med Surg.* 2014;3(3):71-76. doi:10.1016/j.amsu.2014.06.006
- Hu J, Liu K, Luo J. HIV–HBV and HIV–HCV Coinfection and Liver Cancer Development. In: *DNA Tumor Viruses.* Vol 177. Springer International Publishing; 2019:231-250. doi:10.1007/978-3-030-03502-0_9
- Carlessi R, Köhn-Gaone J, Olynyk JK, Tirnitz-Parker JEE. Mouse Models of Hepatocellular Carcinoma. In: *Hepatocellular Carcinoma.* Codon Publications; 2019:69-94. doi:10.15586/hepatocellularcarcinoma.2019.ch4
- Constantin CV, Streba CT, Rogoveanu I, Nita-Stefanescu L, Ionescu AG. Cirrhosis and Chronic Viral Hepatitis as Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma: Romanian Single-clinic Experience. *Maedica (Buchar).* 2010;5(4):265-270.
- Zhao L-H, Liu X, Yan H-X, et al. Genomic and oncogenic preference of HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun.* 2016;7(1):12992. doi:10.1038/ncomms12992
- Li H, Guo W, Xie Q, Sun X, Wang Q. Clinical characteristics and survival analysis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatitis B virus turning negative. *Adv Clin Exp Med.* 2022;31(7):731–738. doi:10.17219/acem/146859
- Li L, Lan X. Association between hepatitis B virus/hepatitis C virus infection and primary hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis based on Chinese population. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(Special 3).
- National Cancer Institute. Liver Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention.
- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2557-2576. doi:10.1053/j.gastro.2007.04.061