

**ALPHA FETOPROTEIN (AFP) LEVELS AND HbsAg PROFILE IN  
HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS AT REGIONAL  
PUBLIC HOSPITAL OF PROF. DR. MARGONO SOEKARJO: A CROSS  
SECTIONAL STUDY**

**KADAR ALPHA FETOPROTEIN (AFP) DENGAN PROFIL HbsAg  
PADA PASIEN KARSINOMA HEPATOSSELULER DI RSUD PROF.  
DR. MARGONO SOEKARJO: SEBUAH STUDI CROSS SECTIONAL**

**Domas Shifa Yudiananda\*<sup>1</sup>, Hidayat Sulisty<sup>2</sup>, Kamal Agung Wijayana<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Prodi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman<sup>3</sup>

**ABSTRACT**

**Background:** Hepatocellular carcinoma is 10-20% of all liver diseases in Indonesia. Detect the emergence of hepatocellular carcinoma in the early phase are needed, especially in patients with high risk, such as chronic hepatitis and cirrhosis of the liver by performing regular investigations (USG, CT Scan) and laboratory examinations (AFP, PIVKA II). **Aim:** To determine the correlation between AFP levels and HbsAg profile in Hepatocellular Carcinoma patients at Regional Public Hospital of Prof. Dr. Margono Soekarjo. **Methods:** The research method was analytic observational with cross sectional approach. This research uses samples from January-December in 2020. The sampling method of this research is Total sampling. Retrospective data retrieval of secondary data in the form of medical records of the research sample. The research subjects were Hepatocellular Carcinoma patients at Prof. Dr. Margono Soekarjo, totaling 30 people. **Result:** The mean of people with hepatocarcinoma was 22 men with a percentage of 73.33%, while 8 people were female with a percentage of 26.67%. The mean age of the subjects of this study was 49.5 years. Subjects who had reactive results on HBsAg examination were 21 people with a percentage of 70%. The mean AFP level of the subjects was 17379.37 with a standard deviation of 25968.78. Results of the Fisher test for the correlation between AFP and HbsAg profile in hepatocellular carcinoma patients had a significance value of 0.032 ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** that there is a correlation between AFP levels and HBsAg profile in Hepatocellular Carcinoma patients at Regional Public Hospital Prof. Dr. Margono Soekarjo.

**Keywords:** Alpha Fetoprotein, HbsAg, Hepatocellular Carcinoma

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Karsinoma hepatoselular merupakan 10-20% dari seluruh penyakit hepar di Indonesia. Untuk mendeteksi timbulnya karsinoma hepatoselular fase dini diperlukan terutama pada penderita dengan risiko tinggi, seperti hepatitis kronik dan sirosis hati dengan melakukan pemeriksaan penunjang (USG, CT Scan) dan pemeriksaan laboratorium (AFP, PIVKA II) secara berkala. Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara kadar AFP dengan profil HbsAg pada pasien Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo. **Metode:** Metode penelitian adalah observasional analitik dengan pendekatan cross sectional. Penelitian ini menggunakan sampel pada bulan Januari-Desember tahun 2020. Metode pengambilan sampel penelitian ini adalah total sampling. Pengambilan data secara retrospektif terhadap data

sekunder berupa catatan rekam medik sampel penelitian. Subyek penelitian adalah pasien Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo yang berjumlah 30 orang. **Hasil:** Rata-rata penderita Karsinoma Hepatoseluler adalah laki-laki sebanyak 22 orang dengan persentase 73,33%, sementara penderita perempuan sebanyak 8 orang dengan persentase 26,67%. Rerata usia subjek penelitian ini adalah 49,5 tahun. subjek penelitian yang memiliki hasil reaktif pada pemeriksaan HbsAg adalah 21 orang dengan persentase 70%. Rerata kadar AFP subjek penelitian ialah 17379,37 dengan standar deviasi 25968,78. Hasil Uji Fisher hubungan antara AFP dengan profil HbsAg pada pasien Karsinoma Hepatoseluler memiliki angka signifikansi 0,032 ( $p < 0,05$ ). Angka signifikansi tersebut mempunyai arti terdapat hubungan antara kadar AFP dengan profil HbsAg pada pasien Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo. **Kesimpulan:** Kadar Alpha fetoprotein (AFP) berhubungan dengan profil HbsAg pada pasien Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo.

**Kata kunci:** Alpha Fetoprotein, HbsAg, Karsinoma Hepatoseluler

---

*Penulis korespondensi:*

Domas Shifa Yudiananda  
Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman  
Alamat institusi: Jalan dr Gumbreg Purwokerto, Banyumas  
Email: domashifa@gmail.com

## **PENDAHULUAN**

Karsinoma Hepatoseluler atau hepatoma adalah tumor ganas primer hati yang berasal dari hepatosit dan penyebab kematian ke-3 akibat kanker di dunia. Sekitar 500 kasus baru hepatoma per 100.000 penduduk terjadi tiap tahun dengan ratio laki-laki : perempuan = 2-6 : 1. Insiden terbanyak di Sub Saharan Afrika dan Asia, dengan kisaran umur 1 sampai 2 dekade lebih awal terjadi hepatoma dibandingkan dengan daerah prevalensi yang rendah seperti di Eropa dan beberapa negara bagian Amerika (Dhanasekaran *et. al.*, 2012).

Distribusi global dari Karsinoma Hepatoseluler berkaitan erat dengan prevalensi pasien yang terinfeksi virus Hepatitis B (VHB) dan mempunyai profil HbsAg positif terinfeksi virus Hepatitis B yang mencapai 400 juta di seluruh dunia (Giannini *et. al.*, 2014). Karsinoma Hepatoseluler merupakan 10-20% dari seluruh penyakit hepar di Indonesia. Karsinoma Hepatoseluler paling banyak ditemukan pada usia 50-70 tahun dan lebih sering terjadi pada pria dibanding wanita dengan rasio insiden 2-4:1 (Jemal *et. al.* .2011). HBsAg (Hepatitis B surface antigen) adalah suatu protein antigen dimana antigen tersebut dapat menjadi indikator paling awal dan utama dari hepatitis B akut dan sering kali dipakai untuk mengidentifikasi orang-orang yang terinfeksi sebelum gejala-gejala muncul. HBsAg bisa dideteksi pada elektrolit tubuh yang terinfeksi dan menghilang dari darah selama masa penyembuhan. Pada beberapa orang (khususnya mereka yang terinfeksi adalah anak-anak atau mereka yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah, seperti pada penderita AIDS), infeksi kronis dengan VHB dapat terjadi dan HBsAg tetap positif (Cahya, 2015)

*Alpha Fetoprotein* (AFP) dan Profil HbsAg dapat berkaitan erat dengan kejadian Karsinoma Hepatoseluler. Kadar Alpha Fetoprotein yang melebihi 20ng/dl sering sekali diiringi dengan hasil profil HbsAg dengan hasil reaktif virus Hepatitis B. Profil HbsAg reaktif virus Hepatitis B merupakan salah satu faktor predisposisi paling utama untuk kejadian Karsinoma Hepatoseluler. Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo karena pada penelitian terdahulu yang dilakukan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo oleh Fitriani (2017) dengan variabel penelitian Kadar *Alpha Fetoprotein* (AFP) dan Bilirubin, menggambarkan hasil penelitian yang membahas kurangnya pemeriksaan kadar *Alpha Fetoprotein* (AFP) pada pasien Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan observasional analitik dan pendekatan cross sectional untuk mengetahui hubungan antara kadar Alpha Fetoprotein (AFP) dengan profil HbsAg pada pasien Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Pengambilan data secara retrospektif terhadap data sekunder berupa catatan rekam medik sampel penelitian. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan Teknik Total sampling yaitu mengambil seluruh subjek penelitian dengan memperhatikan kriteria eksklusi. Sampel penelitian ini adalah sebanyak 30 pasien dengan diagnosis Karsinoma Hepatoseluler. Sampel penelitian ini diambil dalam periode waktu selama 1 tahun atau selama periode waktu bulan Januari-Desember tahun 2020.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan data tidak lengkap, pasien Karsinoma Hepatoseluler dengan virus Hepatitis C, pasien Karsinoma Hepatoseluler dengan sirosis hati. Penelitian ini menggunakan lembar observasi sebagai alat untuk mengambil data dari catatan rekam medik pasien. Penelitian ini menggunakan analisis kuantitatif yang meliputi analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dilakukan setelah pengumpulan data dan digunakan untuk memperoleh gambaran atau karakteristik dari masing-masing variabel. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat apakah ada hubungan antara dua variabel. Variabel tersebut adalah variabel bebas Alpha Fetoprotein (AFP) dan Profil HbsAg dengan variabel terikat Karsinoma Hepatoseluler. Analisis data menggunakan analisis nonparametrik yaitu Uji Fisher.

## HASIL

### 1. Analisis Univariat

#### a. Karakteristik jenis kelamin

**Tabel 1** Karakteristik Jenis Kelamin Subjek Penelitian

Variabeln=30	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-Laki	22 73,33
	Perempuan	8 26,67

#### b. Karakteristik usia

**Tabel 2** Karakteristik Usia Subjek Penelitian

Variabel (satuan)n=30	Min	Maks	Rerata	SD
Usia (tahun)	22	74	49,47	11,62

**Tabel 3** Distribusi Usia Subjek Penelitian

Variabeln=30	Jumlah (n)	Persentase (%)
Usia (tahun)	≤50	17 56,67
	>50	13 43,33

#### c. Karakteristik sampel berdasarkan pemeriksaan HbsAg

**Tabel 4** Karakteristik Sampel Berdasarkan Pemeriksaan HbsAg

Variabeln=30	Jumlah (n)	Persentase (%)
Reaktif HbsAg	21	70
Non Reaktif	9	30

d. Karakteristik kadar AFP

**Tabel 5** Karakteristik kadar *Alpha Fetoprotein* (AFP)

Variabel n=30	Min	Maks	Rerata	SD
AFP (ng/ml)	0,4	121000.0	14714.550	25161.37

**Tabel 6** Distribusi kadar *Alpha Fetoprotein* (AFP)

Variabel n=30	Jumlah (n)	Persentase (%)
AFP (ng/mL)	Normal ≤20	8 26,67
	Tidak Normal >20	22 73,33%

**2. Analisis Bivariat**

**Tabel 7.** Hasil Uji Fisher

	Karsinoma Hepatoseluler				p	
	HbsAg Non-Reaktif		HbsAg Reaktif			
	n	%	n	%		
AFP (ng/ml)						
	≤ 20 ng/ml	5	62,5	3	37,5	0,032
	> 20 ng/ml	4	18,2	18	81,8	

**PEMBAHASAN**

Hasil penelitian ini menunjukkan penderita Karsinoma Hepatoseluler mayoritas sampel berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 22 orang (73,33%), sampel berjenis kelamin perempuan sebanyak 8 orang (26,67%). Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian di Kariadi tahun 2010-2012 menunjukkan bahwa pada negara dengan prevalensi Karsinoma Hepatoseluler yang sedang sampai tinggi, didominasi oleh pasien laki-laki dari pada perempuan. Penelitian yang dilakukan Nadhim *et al* (2016) 4 juga menunjukkan hal yang serupa, rasio perbandingan pasien dengan Karsinoma Hepatoseluler laki-laki dibanding perempuan sebanyak 4,4:1.

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata usia pasien dengan Karsinoma Hepatoseluler adalah 49,5 tahun dengan interval usia pasien 22-74 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian Mittal *et al* (2018) 5 yang menunjukkan bahwa usia diatas 40 tahun meningkatkan resiko terjadinya Karsinoma Hepatoseluler utamanya pada pasien dengan sirosis hepatis dan pasien dengan jenis kelamin laki-laki. Penelitian ini menunjukkan bahwa 70% sampel atau sebanyak 21 orang penderita Karsinoma Hepatoseluler memiliki hasil profil HbsAg dengan hasil reaktif virus hepatitis B. Ditunjukkan dengan hasil HbsAg yang reaktif. Infeksi Hepatitis B kronis pada Karsinoma Hepatoseluler paling tinggi dilaporkan ada di Asia (El-Serag, 2012) 6. Infeksi Hepatitis B merupakan faktor resiko terjadinya Karsinoma Hepatoseluler, dilihat dari 50% kasus Karsinoma Hepatoseluler di dunia didahului dengan adanya riwayat infeksi Hepatitis B (Mittal & El-Serag, 2013) 7.

Pada penelitian ini didapatkan hasil ada 73,33% sampel atau sebanyak 22 pasien memiliki kadar Alpha Fetoprotein (AFP) lebih dari 20 ng/mL dan 26,67% atau sebanyak 8 pasien memiliki kadar ≤20. Diagnosis Karsinoma Hepatoseluler ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil USG/MRI/CT-scan, dan peningkatan kadar Alpha Fetoprotein (AFP) di serum. Pada Karsinoma Hepatoseluler kadar Alpha Fetoprotein (AFP) meningkat diatas 20 ng/dl (Taura *et al.*, 2012) .

Berdasarkan tabel 4.7 didapatkan hasil Uji *Fisher* antara *Alpha Fetoprotein* (AFP) dan HbsAg pada pasien dengan kejadian Karsinoma Hepatoseluler adalah 0,032 yang mana hasil memiliki nilai  $P < 0,05$  yang artinya signifikan berpengaruh. Hal ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ma *et al* (2013) di China. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa kadar *Alpha Fetoprotein* (AFP) dengan HbsAg tak hanya berhubungan dengan kejadian Karsinoma Hepatoseluler namun juga bisa digunakan sebagai faktor prognosis Karsinoma Hepatoseluler.

## **KESIMPULAN**

Pasien Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto mayoritas berjenis kelamin laki-laki. Rata-rata pasien Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto berusia 49,5 tahun. Pasien Karsinoma Hepatoseluler dengan profil HbsAg reaktif infeksi kronis Hepatitis B di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto adalah sebanyak 21 pasien. Kadar *Alpha Fetoprotein* (AFP) pada pasien Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto dengan kadar  $>20\text{ng/mL}$  sebanyak 22 pasien dan pasien dengan kadar *Alpha Fetoprotein* (AFP)  $\leq 20$  sebanyak 8 pasien. Terdapat hubungan yang bermakna ( $p=0,032$ ) antara kadar *Alpha Fetoprotein* (AFP) dengan profil HbsAg pada pasien Karsinoma Hepatoseluler di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Ahn DG, Kim HJ, Kang H, Lee HW, Bae SH, Lee JH, et al. Feasibility Of AlphaFetoprotein As A Diagnostic Tool For Hepatocellular Carcinoma In Korea. *Korean J Intern Med*. 2016. 66: 34-66. AMN Healthcare Education. 2013. Hepatitis B: Pathophysiology, Protection, and Patient.
- Ario Perbowo Putra, Andri Sanityoso Sulaiman, Juferdy Kurniawan, Kuntjoro Harimurti. 2017. Factors Associated With Surveillance For Early Detection Of Hepatocellular Carcinoma In Liver Cirrhosis Patients. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*. 18(3).
- Ascha, M.S., Hanouneh, I.A., Lopez, R., Tamimi, T.A., Feldstein, A.F., Zein, N.N.. 2010. The Incidence And Risk Factors Of Hepatocellular Carcinoma In Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 51: 1972–1978.
- Balogh J., D. Victor III, E.H. Asham, S. Gordon, Burroughs, M. Boktour, et al. 2016. Hepatocellular Carcinoma: A Review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 3: 41-53.
- Budihusodo. 2014. Karsinoma Hati. Siti Setiati, Idrus Alwi, Aru W. Sudoyo, Marcellus Simakdibrata K., Bambang Setyohadi, Ari Fahrial Syam (eds)., Ilmu Penyakit Dalam UI. Interna Publishing, Jakarta.
- Cahya. 2015. Pemeriksaan Laboratorium Untuk Hepatitis B. <https://mediskripta.com/2015/10/05/pemeriksaan-laboratoriumuntukhepatitis-b/>
- Campigotto M, Giuffrè M, Colombo A, Visintin A, Aversano A, Budel M, Masutti F, Abazia C, Crocé LS. Comparison between hepatocellular carcinoma prognostic scores: A 10-year single-center experience and brief review of the current literature. *World Journal of Hepatology*. 2020 Dec 27;12(12):1239.

- Carr, Brian I., V. Guerra, E.G. Giannini, F. Farinati, F. Ciccarese, G.L. Rapaccini. 2014. Association of Abnormal Plasma Bilirubin with Aggressive Hepatocellular Carcinoma Phenotype. *Seminars in Oncology* 41(2): 252–258.
- Carr, Brian. I. 2016. *Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Treatment*. Third Edition. Switzerland: Springer International.
- Dorland, W.A.N. 2014. *Kamus Kedokteran Dorland*. Edisi ke-31. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Dyeneka Rustanti Indreswara Putri. 2017. PROFIL Kadar AFP (Alfa Feto Protein) Pada Karsinoma Hepatoseluler Di RSUD DR. Soetomo Surabaya. <http://repository.unair.ac.id/66193/> EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of HBV infection\_2017. *Journal of Hepatology* 67, 370–398 (2017).
- El-Serag, H.B. 2012. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 142(6): 1264–1273 European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *Journal of Hepatology* 61(2): 373-95
- Gani, Rino A., M. Suryamin, I. Hasan, C.R.A. Lesmana, A. Sanityoso. 2015. Performance of Alpha Fetoprotein in Combination with Alpha-1-acid Glycoprotein for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Among Liver Cirrhosis Patients. *Acta Medica Indonesiana - The Indonesian Journal of Internal Medicine* 47(3): 216–222.
- Garbe C, Keim U, Suci S, Amaral T, Eigentler TK, Gesierich A, Hauschild A, Heinzerling L, Kiecker F, Schadendorf D, Stadler R. Prognosis of patients with stage iii melanoma according to american joint committee on cancer version 8: A reassessment on the basis of 3 independent stage iii melanoma cohorts. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Aug 1;38(22):2543-51.
- Giannini, Edoardo G., G. Sammito, F. Farinati, F. Ciccarese, A. Pecorelli, G.L. Rapaccini. 2014. Determinants of Alpha-Fetoprotein Levels in Patients with Hepatocellular Carcinoma Implications for its Clinical Use. *Cancer* 15: 2150- 2157.
- Handy, C. & Denise O’Dea. 2013. *Pancreatic and Hepatobiliary Cancers*. Series: Site-Specific Cancer. Pittsburgh: Oncology Nursing Society.
- Hendri Hidayat. 2007. Perbedaan Profil Klinik Karsinoma Hepatoseluler Yang Terinfeksi Kronik Virus Hepatitis B Dengan Virus Hepatitis C. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
- Hernandez-Gea, V., Toffanin, S., Friedman, S.L., Llovet, J.M. 2013. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 144: 512–527.
- Hidayat, A.A. 2010. *Metode Penelitian Kesehatan; Paradigma Kuantitatif*. Cetakan Pertama. Surabaya: Health Books Publishing.
- Dhanasekaran, R., A. Limaye, R. Cabrera. 2012. Hepatocellular Carcinoma : Current Trends In Worldwide Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis, And Therapeutics. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 4: 19–38.
- Hirlan. 2011. *Karsinoma Hepatoseluler (KHS)*. Gastroenterohepatologi: From Theory to Clinical Practice. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro.
- Ime Sintya Sitanggang. 2019. Hubungan Hepatitis B Dengan Kejadian Karsinoma Hepatoselular di RSUD Haji Adam Malik Medan. <http://poltekkes.aplikasiakademik.com/xmlui/handle/123456789/1573>
- Jemal A, Bray F, Melissa M. 2011. Global Cancer Statistics. *A Cancer J Clin* 61- 90.

- Jhunjhunwala, S., Jiang, Z., Stawiski, E.W., Gnad, F., Liu, J., Mayba, O., Du, P., Diao, J., Johnson, S., Wong, K.F., Gao, Z., Li Ynnn, Wu, T.D., Kapadia, S.B., Modrusan, Z., French, D.M., Luk, J.M., Seshagiri, S., Zhang, Z. 2014. Diverse Modes Of Genomic Alteration In Hepatocellular Carcinoma Genome Biol 15(8): 436.
- Johnson, Philip J., S. Berhane, C. Kagebayashi, S. Satomura, M. Teng, H.L. Reeves. 2017. Assessment of Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach — The ALBI Grade. Journal of Clinical Oncology 33(6): 550-564.
- Kennedy, K., Graham, S. M., Arora, N., Shuhart, M. C., & Kim, H. N. 2018. Hepatocellular Carcinoma Among US and Non-US-Born Patients with Chronic Hepatitis B: Risk Factors and Age at Diagnosis. PloS one, 13(9), e0204031.
- Kew, M.C. 2014. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Risk Factors. Journal of Hepatocellular carcinoma. 1, 115-125 Kim Y-I, Kim HS, Park J-W. 2016. Higher Ratio of Serum Alpha-Fetoprotein Could Predict Outcomes in Patients with Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma and Normal Alanine Aminotransferase. PLoS ONE 11(6): e0157299.
- Lau, W. Y. 2012. Hepatocellular Carcinoma. USA: World Scientific. Liu, Yu-chun., Y. L. Ho, G.T. Huang, D.S. Chen, J.C. Sheu, C.H. Chen. 2010. Clinical Manifestations and Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma and Cardiac Metastasis. Journal of Gastroenterology and Hepatology 25: 150–155.
- Lopa AT, Rusli B, Arif M, Hardjoeno H. Analisis kadar albumin serum dengan rasio de Ritis pada penderita hepatitis B. Indonesian Journal I of Clinical Pathology and Medical Laboratory. 2018 Mar 15;13(2):60-2.
- Luo Z, Li L, Ruan B. 2012. Impact of The Implementation of a Vaccination Strategy on Hepatitis B Virus Infections in China Over A 20-Year Period. Int J Infect Dis: 16.
- Ma, W.J., Hai-young W. & Li-song T. 2013. Correlation Analysis of Preoperative Serum Alpha Fetoprotein (AFP) Level and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma (HCC) After Hepatectomy. World Journal of Surgical Oncology 11:212.
- Mahmud N, Hoteit MA, Goldberg DS. Risk Factors and Center-Level Variation in Hepatocellular Carcinoma Under-Staging for Liver Transplantation. Liver Transplantation. 2020 Aug;26(8):977-88.
- Masriadi, H. 2014. Epidemiologi Penyakit Menular. Depok: PT. Rajagrafindo Persada.
- McMasters, Kelly. M. 2011. Hepatocellular Carcinoma: Targeted Therapy and Multidisciplinary Care. New York: Springer Science & Business Media.
- Minshan C, Yaqi Z. 2008. Karsinoma Hati Primer. 2nd ed. Desen W. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Mittal, S., & El-Serag, H. B. 2013. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Consider the Population. Journal of Clinical Gastroenterology, 47: S2–S6.
- Mittal, S., Jennifer, R., Ronald, O., Maneerat, C, Peter, A.R. et al. 2018. Role of Age and Race in the Risk of Hepatocellular Carcinomain Veterans with Hepatitis B Virus. Clinical Gastroenterology and Hepatology 16:252–259
- Muhammad Nadhim RP, Suharti, Hardian. 2016. Distribusi Geografis Dan Tingkat Keparahan Pasien Karsinoma Hepatoseleluler Etiologi Virus Hepatitis B di RS. DR Kariadi. Jurnal Kedokteran Diponegoro 5(4).
- Nurdjanah S. Sudoyo WA, Setiyohadi B, Simadibrata M, Setiadi. 2010. Sirosis Hati. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 4(1): 443-446.

- Omata, Masao., L.A. Lesmana, R. Tateishi, P.J. Chen, S.M. Lin, H. Yoshida. 2010. Asian Pacific Association for the Study of the Liver Consensus Recommendations on Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology International* 4: 439–474.
- Parkin DM, Hakulinen T. 2014. Analysis of Survival. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp95/sp95-chap12.pdf>
- Pawlik, T. M. 2014. Biliary Tract and Primary Liver Tumors, An Issue of Surgical Oncology Clinics of North America. New York: Elsevier Health Sciences.
- Salles, Jerome, Nicolas Cardinault, Veronique Patrac, Alexandre Bery. 2014. Bee Pollen Improves Muscle Protein and Energy Metabolism in Malnourished Old Rats Through Interfering with the Mtor Signaling Pathway and Mitochondrial Activity. *Nutrients* 6: 5500-5516.
- Sartika, Cahya Dina. 2019. Analisis Kemampuan Pemahaman Konsep Matematika Kelas V Ditinjau Dari Gaya Belajar Dan Jenis Kelamin. Undergraduate thesis, UIN Raden Intan Lampung.
- Sarwar, Shahid., Anwaar Ahmad Khan dan Shandana Tarique. 2014. Validity of Alpha Fetoprotein for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 24 (1): 18-22.
- Sastroasmoro, Sudigdo. 2014. Dasar - Dasar Metodologi Penelitian. Edisi Kelima. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: Sagung Seto: 99.
- Soemoharjo, Soewignjo. 2012. Hepatitis Virus B. Edisi Kedua. Jakarta: ECG
- Sugiyono. 2013. Statistika Untuk Penelitian. Bandung: Alfabeta.
- Tanaka S, Arii S. 2012. Molecular Targeted Therapies in Hepatocellular Carcinoma. *Semin Oncol* 39: 486–492
- Taura, Naota, S. Fukuda, T. Ichikawa, H. Miyaaki, H. Shibata, T. Honda. 2012. Relationship of  $\alpha$ -Fetoprotein Levels and Development of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Patients with Liver Cirrhosis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 4: 972-976.
- Terrault, N. A. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 67, 1560–1599 (2018).
- Vauthey, & Brouquet, Antoine. 2013. Pretreatment Assessment of Hepatocellular Carcinoma: Expert Consensus Statement. *IHPBA* 12: 289-299.
- Wawan, A. & Dewi, M., 2010. Teori Pengukuran Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Manusia. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Wu, S.D., Ma, Y.S., Fang, Y., Liu, L.L., Fu, D., Shen. X.Z. 2012. Role of the Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma Development and Progression. *Cancer Treat Rev* 38: 218–225.
- Yip, V.S. et al., 2015. Tumour Size and Differentiation Predict Survival After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma Arising from Non-Cirrhotic and Non-Fibrotic Liver: A Case-Controlled Study. *International Journal of Surgery*. 11: 1078-1082.
- Zhang, D.Y. & Friedman, S.L. 2012. Fibrosis-Dependent Mechanisms Of Hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 56: 769–775.
- Zhu, A.X., Duda, D.G., Sahani, D.V., Jain, R.K. 2011. Angiogenesis: Possible Targets and Future Direction. *Nat Rev Clin Oncol* 8: 292–301.