



Riwayat Merokok sebagai Prediktor Mortalitas Pasien Karsinoma Hepatoseluler

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Kemal Akbar Suryoadji, Jason Theola, Muhammad Ikrar Hermanadi, Dhiya Athallah Nur fateen Ashadi
Program Studi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Kanker hati atau karsinoma hepatoseluler menempati urutan ke-5 kanker terbanyak di Indonesia. Data Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi perokok di Indonesia sebesar 33,8% dan merokok banyak dikaitkan dengan berbagai komplikasi dan peningkatan angka kematian berbagai penyakit. Tinjauan ini merupakan laporan kasus berbasis bukti untuk melihat mortalitas pasien karsinoma hepatoseluler yang memiliki riwayat perokok. Pencarian artikel dari 4 database, yakni Pubmed, Cochrane, ScienceDirect, dan Scopus dengan kata kunci “((Hepatocellular carcinoma) AND (Smoking) AND (Mortality))” dilakukan dengan kriteria inklusi dan eksklusi; telaah kritis berdasarkan panduan untuk studi prognosis. Didapatkan 1 studi prognosis mortalitas pasien karsinoma hepatoseluler dengan riwayat merokok yang telah menjalani telaah kritis dan dapat dinyatakan sebagai studi yang *valid*, penting, dan aplikatif. Studi tersebut merupakan *systematic review* dan meta-analisis dengan OR 1,20 (95% CI 1,03-1,40). Riwayat merokok dengan frekuensi minimal 20 batang/hari selama 1 tahun akan meningkatkan risiko mortalitas pasien karsinoma hepatoseluler sebesar 1,2 kali dibandingkan pasien karsinoma hepatoseluler tanpa riwayat merokok.

Kata kunci: Karsinoma hepatoseluler, merokok, mortalitas

ABSTRACT

Liver cancer or hepatocellular carcinoma ranks as the fifth most frequent cancer in Indonesia. Riskesdas 2018 data shows that the prevalence of smokers in Indonesia is 33.8%; and smoking is widely associated with various disease complications, including mortality rate increase for various diseases. This review was an evidence-based case report on the mortality of hepatocellular carcinoma patients with smoking history. An article search was conducted based on 4 databases: Pubmed, Cochrane, ScienceDirect, and Scopus using the keywords “((Hepatocellular carcinoma) AND (Smoking) AND (Mortality))” according to inclusion and exclusion criteria and based on guidelines for prognosis studies. History of smoking with a frequency of at least 20 cigarettes/day for 1 year will increase the risk of mortality by 1.2 times in hepatocellular carcinoma patients compared to hepatocellular carcinoma patients without a history of smoking. **Kemal Akbar Suryoadji, Jason Theola, Muhammad Ikrar Hermanadi, Dhiya Athallah Nur fateen Ashadi. Smoking history as a Predictor for Mortality among Hepatocellular Carcinoma Patients**

Keywords: Hepatocellular carcinoma, mortality, smoking



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Karsinoma hepatoseluler atau *hepatocellular carcinoma* (HCC) atau kanker hati adalah kanker yang berasal dari sel hepar. Alwi A, et al, (2015) mengemukakan bahwa karsinoma hepatoseluler merupakan urutan ke-5 kanker paling sering di dunia dan urutan ke-3 sebagai kanker penyebab kematian di dunia.¹ Budihusodo U (2014) mengemukakan bahwa terdapat 2 faktor risiko utama HCC, yakni risiko umum dan yang lebih jarang. Faktor risiko umum di antaranya sirosis hati, hepatitis B, hepatitis C, *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH)/ *non-alcoholic fatty liver disease*

(NAFLD), aflatoksin B, konsumsi alkohol, diabetes melitus, dan obesitas; faktor risiko lain seperti penyakit hati autoimun, penyakit hati metabolik, kontrasepsi oral, dan tembakau masih merupakan faktor risiko kontroversial.²

Data Penelitian dan Perkembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI 2019 menunjukkan bahwa kanker hati merupakan kanker ke-5 terbanyak di Indonesia jika laki-laki dan perempuan digabung. Sedangkan di antara laki-laki kanker hati menempati kanker ke-3 dan pada perempuan menempati urutan ke-10.³

Data prevalensi perokok berdasarkan Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) 2018 adalah sebesar 33,8%, meningkat dibandingkan data Sirkesnas (Survei Indikator Kesehatan Nasional) 2016, yakni 32,8%. Perbandingan perokok laki-laki dan perempuan adalah 15,5:1. Prevalensi perokok berusia 10-18 tahun juga terus meningkat berdasarkan Riskesdas 2013, Sirkesnas 2016, dan Riskesdas 2018, yakni secara berurutan sebesar 7,2%, 8,8%, dan 9,1%.⁴

Ulasan ini akan melihat pengaruh riwayat merokok terhadap prediksi mortalitas pasien karsinoma hepatoseluler.

Alamat Korespondensi email: kemalacc8@gmail.com



ANALISIS



Ilustrasi Kasus

Laki-laki berusia 51 tahun datang dengan keluhan mual dan muntah sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Sejak 7 bulan pasien merasa nyeri dada dan menyebar ke pinggang dan tungkai. Mual dan muntah dikeluarkan saat makan sehingga nafsu makan menurun dan menyebabkan berat badan turun 20 kg dalam 3 bulan terakhir. Pasien juga tampak lesu dan mengalami penurunan kesadaran. Pada 4 bulan yang lalu dokter mendiagnosis pasien menderita karsinoma hepatoseluler. Pasien tidak memiliki penyakit serupa sebelumnya, riwayat hipertensi, DM, dan TB disangkal. Pada keluarga tidak ada riwayat kanker serta keluhan serupa; pada kesehariannya pasien bekerja sebagai mekanik bengkel. Pasien memiliki riwayat merokok 32 batang/hari sejak SMP (>30 tahun). Selanjutnya 1 minggu kemudian pasien meninggal dunia. Apakah riwayat merokok meningkatkan risiko mortalitas pasien karsinoma hepatoselular?

Pertanyaan Klinis

Sebagai langkah menjawab pertanyaan "Apakah riwayat merokok meningkatkan risiko mortalitas pasien karsinoma hepatoselular?" dibuat PICO (*Population, Intervention, Comparison, dan Outcome*) terkait pertanyaan tersebut (Tabel 1).

Komponen PICO tersebut akan digunakan menjadi kata kunci pada strategi pencarian artikel ilmiah pada *database* Pubmed, Scopus, Cochrane, dan ScienceDirect menggunakan metode *Evidence-Based Case Report* (EBCR).⁵

METODE

Penulis melakukan penelusuran literatur pada 13 Februari 2021 pada 4 *database* jurnal, yakni Pubmed, Scopus, Cochrane, dan ScienceDirect dengan kata kunci "*(Hepatocellular carcinoma) AND (Smoking) AND (Mortality)*". Jumlah hasil pencarian dari masing-masing *database* jurnal dapat dilihat pada Tabel 2.

Pencarian dari 4 *database* diskriminasi awal berdasarkan judul dan abstrak, selanjutnya dilakukan pemeriksaan duplikasi dan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi pada teks lengkap. Kriteria inklusi adalah kesesuaian dengan PICO, penelitian *systematic review* dan *meta-analysis* of cohort atau *case control*, penelitian kohort, serta penelitian *case control*. Diagram alur pencarian dan seleksi artikel

dapat dilihat pada Gambar. Setelah membaca teks lengkap, dipilih artikel yang dapat menjawab EBCR ini. Selanjutnya dilakukan telaah kritis sesuai panduan untuk studi *systematic review and metaanalysis* dari *Center of Evidence-Based Medicine*.⁵

HASIL

Hasil Pemilihan Studi

Penelusuran studi berdasarkan 4 *database* jurnal mendapatkan 1 artikel yang paling sesuai, yakni studi Abdel-Rahman, et al, (2017)⁶ berjudul "*Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma: An updated systematic review of 81 epidemiological studies*". Studi tersebut merupakan meta-analisis dari 6 studi dengan desain *case control* dan kohort

yang membandingkan mortalitas antara pasien HCC berstatus mantan perokok dan bukan perokok. Tingkat pembuktian studi meta-analisis ini adalah 2a yang merupakan tingkat meta-analisis studi observasional. Penjelasan mengenai studi terpilih dapat dilihat pada Tabel 3.

Hasil Telaah Kritis

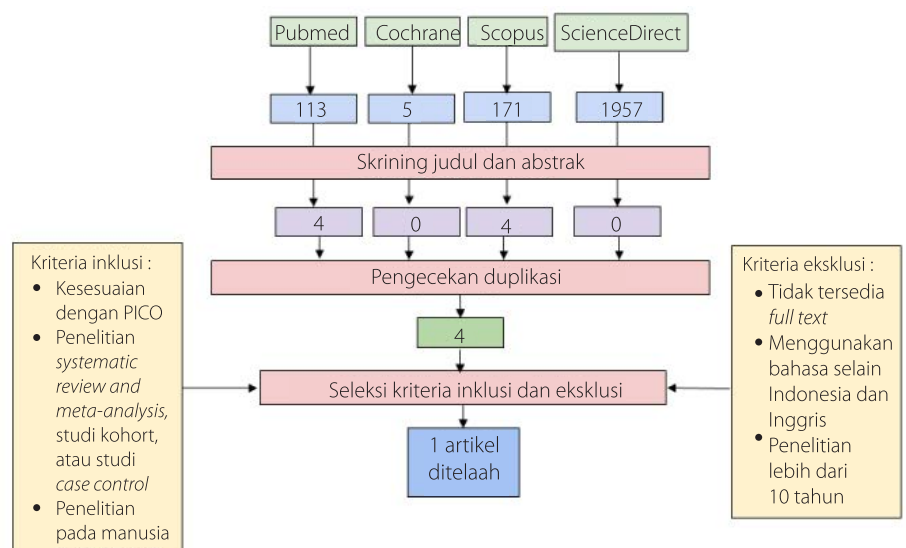
Selanjutnya dilakukan telaah kritis atas studi Abdel-Rahman, et al, (2017).⁶ Telaah kritis terdiri atas penilaian validasi, kepentingan, dan aplikasi. Gambaran tiap aspek pertanyaan dapat dilihat pada Tabel 4. Pada aspek validasi terdapat 7 pertanyaan; 6 pertanyaan disebut dengan jelas dan 1 pertanyaan tidak disebut, sehingga secara keseluruhan studi dianggap *valid*. Aspek validitas yang memenuhi di

Tabel 1. Formulasi pertanyaan klinis

Population	Pasien Karsinoma Hepatoseluler
Intervention	Pasien mantan perokok
Comparison	Pasien yang tidak memiliki riwayat merokok
Outcome	Mortalitas atau kematian pada pasien
Type of Question:	Studi Prognostik
Type of Study:	<i>Systematic review</i> dan <i>Meta-analisis</i> studi kohort dan <i>case control</i> , kohort, <i>case control</i>

Tabel 2. Strategi pencarian literatur

Database	Terminologi	Hits	Terpilih
PubMed	<i>((Hepatocellular carcinoma) AND (Smoking) AND (Mortality))</i>	113	1
Cochrane	<i>((Hepatocellular carcinoma) AND (Smoking) AND (Mortality))</i>	5	0
ScienceDirect	<i>((Hepatocellular carcinoma) AND (Smoking) AND (Mortality))</i>	1957	0
Scopus	<i>((Hepatocellular carcinoma) AND (Smoking) AND (Mortality))</i>	171	1



Gambar. Diagram alur pencarian dan seleksi artikel.



ANALISIS



antaranya terdapat PICO yang jelas dari meta-analisis, inklusi dan eksklusi studi jelas, sumber yang digunakan relevan untuk menjawab meta-analisis yang dibuat, kualitas studi yang diinklusi, yakni studi kohort dan *case control*, sehingga berkualitas tinggi, hasil analisis disajikan dengan ringkas pada *forest plot* yang juga merangkum hasil OR dari 6 studi, dan menjelaskan heterogenitas studi dengan baik.

Selanjutnya pada aspek kepentingan studi dinyatakan hasil studi ini penting karena perhitungan yang bermakna, yakni *odds ratio* 1,20, dan memiliki interval kepercayaan dengan presisi sempit, yakni 1,03-1,40. Aspek aplikabilitas studi menunjukkan hasil yang aplikatif berdasarkan keserupaan pasien meta-analisis dengan pasien ilustrasi dengan PICO sama dan juga hasil yang signifikan dapat dijadikan edukasi untuk pasien. Kesamaan PICO yakni pasien merupakan penyandang kanker hati dan berstatus mantan perokok.

PEMBAHASAN

Penelusuran studi mendapatkan satu jurnal yang dapat menjawab dengan baik, yakni studi Abdel-Rahman, *et al*, (2017)⁶ dengan hasil OR 1.20 (95 CI 1,03-1,40) yang menunjukkan riwayat merokok minimal 20 batang per hari selama setahun sebagai faktor bahaya secara signifikan (OR>1).⁶ Terdapat 6 studi yang disatukan dalam *systematic review* dan meta-analisis ini, yakni Fujita, *et al*, (2006),⁷ Fujiwara, *et al*, (2015),⁸ Jee, *et al*, (2004),⁹ Joshi, *et al*, (2008),¹⁰ Ogimoto, *et al*, (2004),¹¹ dan Shih, *et al*, (2012),¹² memiliki *odds ratio* dan hasil interval kepercayaan 95% berturut-turut 7,84 (95% CI 1,09-56,39), 0,99 (95% CI 0,81-1,21), 1,24 (95% CI 1,10-1,40), 1,18 (95% CI 0,95-1,47), 2,40 (95% CI 1,30-4,43), 1,16 (95% CI 0,98-1,37). Terdapat variasi hasil bermakna pada Fujita, *et al*, (2006), Jee, *et al*, (2004), dan Ogimoto, *et al*, (2004), ataupun yang tidak bermakna pada studi sisanya namun memiliki batas bawah *odds ratio* mendekati 1.⁷⁻¹²

Merokok merupakan faktor yang dapat dimodifikasi, terutama pada pasien yang telah memiliki faktor risiko kanker hati. Faktor risiko hati yang terutama seperti sirosis hati, hepatitis

Tabel 3. Studi terpilih

Penulis	Kelompok Subjek	Luaran	Hasil	Level of Evidence
Abdel-Rahman, dkk. (Egypt, 2017) ⁶ <i>Systematic Review</i> dan Meta-analisis	Pasien Karsinoma Hepatoseluler yang mantan perokok dan bukan perokok	Mortalitas	Pasien Karsinoma Hepatoseluler yang mantan perokok memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien bukan perokok	2a

Tabel 4. Telaah kritis studi *systematic review and meta-analysis*

Validitas	
Terdapat PICO	+
Terdapat kriteria inklusi-eksklusi yang jelas	+
Menggunakan sumber yang relevan	+
Terdapat telaah kritis pada studi	-
Hanya menginklusi studi dengan kualitas tinggi (desain studi terbaik)	+
Hasil disajikan dalam bentuk tabel rangkuman dan plot	+
Kesamaan hasil antar studi yang digunakan, serta menjelaskan heterogenitas	+
Simpulan:	Valid
Keputusan	
Seberapa besar kemungkinan luaran dari waktu ke waktu?	<i>Odds Ratio</i> = 1,20
Seberapa presisi perkiraan prognosisnya?	<i>Confidence Interval</i> = 1,03-1,40
Simpulan:	Penting
Aplikabilitas	
Apakah pasien penelitian serupa dengan pasien Anda?	+
Akankah bukti ini berdampak penting secara klinis pada kesimpulan Anda tentang apa yang harus ditawarkan atau diberitahukan kepada pasien Anda?	+
Simpulan:	Aplikatif

Keterangan: + disebutkan dengan jelas, - tidak disebutkan, ? tidak jelas disebutkan.

B, hepatitis C, NASH/NAFLD, aflatoxin B, dan konsumsi alkohol.²

Terdapat hipotesis yang menjelaskan pengaruh rokok terhadap kanker hati secara molekuler.² Mansoori, *et al*, (2014) membuat *systematic review* yang menjelaskan bahwa terdapat peningkatan oksigen reaktif pada seorang perokok yang menginisiasi kerusakan DNA dan sel hati, sehingga selanjutnya terjadi proses karsinogenik.¹³ Penelitian lebih lanjut terkait mekanisme molekuler untuk menjadi pembuktian hipotesis perlu dilakukan agar dapat menjelaskan pengaruh riwayat merokok terhadap meningkatnya mortalitas pasien HCC.

SIMPULAN

Berdasarkan laporan kasus berbasis bukti ini, didapatkan 1 studi Abdel-Rahman, *et al*, (2017)⁶ berupa tinjauan sistematis dan

meta-analisis dari 6 studi kohort dan *case control* yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi serta memiliki hasil telaah kritis yang *valid*, penting, dan aplikatif. Studi tersebut menyatakan bahwa riwayat merokok dengan frekuensi minimal 20 batang/hari selama 1 tahun akan meningkatkan risiko mortalitas pasien karsinoma hepatoseluler sebesar 1,2x dibandingkan pasien karsinoma hepatoseluler tanpa riwayat merokok. Riwayat merokok sebagai faktor risiko yang dapat dimodifikasi perlu dihindari oleh seseorang yang memiliki risiko karsinoma hepatoseluler. Penelitian terkait mekanisme pengaruh rokok terhadap mortalitas pasien karsinoma hepatoseluler perlu dilakukan lebih lanjut. Edukasi pencegahan gaya hidup merokok dapat lebih ditekankan kepada pasien yang berisiko mengalami kanker hati karena terbukti meningkatkan prediksi kematian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alwi I, Salim S, Hidayat R, Kurniawan J, Tahapary DL. Panduan praktik klinis. Jakarta: Interna Publishing; 2015 .p. 244
2. Budihusodo U. Karsinoma hati. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam (Jilid 1). 6th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2014 .p. 3040
3. Beban Kanker di Indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2019



ANALISIS



4. Hasil utama RISKESDAS 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan; 2018.
5. Systematic review appraisal sheet. Centre for Evidence-Based Medicine University of Oxford. 2010.
6. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schöb O, Eltobgy M, Mohamed H, Schmidt J, et al. Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma: An updated systematic review of 81 epidemiological studies. *J Evid Based Med*. 2017;10(4):245-54.
7. Fujita Y, Shibata A, Ogimoto I, Kurozawa Y, Nose T, Yoshimura T, et al. The effect of interaction between hepatitis C virus and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2006;94:737-9.
8. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015;63(1):131-40.
9. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1851-6.
10. Joshi S, Song YM, Kim TH, Cho SI. Socio-economic status and the risk of liver cancer mortality: A prospective study in Korean men. *Public Health* 2008;122:1144-51.
11. Ogimoto I, Shibata A, Kurozawa Y, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, et al. Risk of death due to hepatocellular carcinoma among smokers and ex-smokers. Univariate analysis of JACC study data. *Kurume Med J*. 2004;51(1):71-81.
12. Shih WL, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Chen PJ, et al. Influences of tobacco and alcohol use on hepatocellular carcinoma survival. *Int J Cancer*. 2012;131:2612-21.
13. Mansoori AA, Jain SK. Molecular links between alcohol and tobacco induced DNA damage, gene polymorphisms and patho-physiological consequences: A systematic review of hepatic carcinogenesis. *Asian Pacific J Cancer* 2014;16:4803-12.