

TESIS

**PERBANDINGAN SEVERITAS *CORONARY ARTERY DISEASE* ANTARA
METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE DENGAN NON
*METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE***

*THE COMPARISON OF CORONARY ARTERY DISEASE SEVERITY BETWEEN
METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE WITH NON METABOLIC
ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE*

Disusun dan Diajukan oleh :

**SAMSUL BAHRI
C015191003**



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2024



**PERBANDINGAN SEVERITAS *CORONARY ARTERY DISEASE* ANTARA
METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE DENGAN *NON*
*METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE***

*THE COMPARISON OF CORONARY ARTERY DISEASE SEVERITY BETWEEN
METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE WITH NON METABOLIC
ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :

**SAMSUL BAHRI
C015191003**

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP-1)

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PERBANDINGAN SEVERITAS CORONARY ARTERY DISEASE ANTARA METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE DENGAN NON METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

THE COMPARISON ARTERY DISEASE SEVERITY BETWEEN METABOLIC
ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE WITH NON METABOLIC
ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Disusun dan diajukan oleh :

SAMSUL BAHRI

Nomor Pokok : C015191003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 24 Juni 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

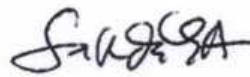
Menyetujui

Pembimbing Utama



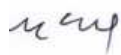
Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH
NIP. 197112142000031004

Pembimbing pendamping



Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD, K-GEH
NIP. 197412212006042001

Ketua Program Studi Spesialis 1



skandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
108121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Samsul Bahri

NIM : C015191003

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan bahwa tesis dengan judul "**PERBANDINGAN SEVERITAS CORONARY ARTERY DISEASE ANTARA METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE DENGAN NON METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE**" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari tesis ini terbukti bahwa sebagian atau seluruhnya adalah hasil karya orang lain dan melanggar hak ciptanya, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juni 2024

Yang menyatakan,



dr. Samsul Bahri



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar disaat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir Musbah, Sp.An, KMN**, sebagai Manager PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD**, sebagai Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih atas kesediaan untuk menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat dan arahan selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.



Ir. Syakib Bakri, Sp. PD, K-GH, selaku Guru Besar kami dan Ketua Mutu Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas
1. Terima kasih karena telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan

pikiran untuk senantiasa membimbing, membantu dan mengarahkan penyelesaian tugas saya baik referat, paper nasional maupun karya akhir ini.

6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)**, sebagai Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** selaku mantan Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan motivasi, bimbingan dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R**, sebagai Ketua Program Studi Sp-2 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih telah memberikan bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam
8. **dr. Endy Adnan, Ph.D, Sp.PD, K-R**, sebagai Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan **Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM** selaku mantan Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih atas bimbingan dan arahnya selama saya menjalani proses Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH**, sebagai Direktur SDM RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo sekaligus pembimbing tesis dan guru saya selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk senantiasa membimbing, membantu dan mengarahkan penyelesaian tesis ini.
10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH**, selaku pembimbing statistik saya. Terima kasih atas kesediaan waktunya dalam membimbing, memberikan koreksi dan arahan dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji : **Dr.dr. Fardah Akil, Sp.PD, K-GEH dan dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, K-KV**. Terima kasih telah membimbing, mengarahkan, dan membantu dalam proses penyusunan tesis ini.
12. **dr. St. Rabiul Zatalia Ramadhan, Sp.PD, K-GH**, sebagai Pembimbing Akademik



selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima membantu dalam membimbing, diskusi, memberikan saran dan arahan aikan dan penyempurnaan referat.

- 13. Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P**, sebagai pembimbing referat selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah membantu baik dalam membimbing, diskusi, memberikan saran dan arahan dalam perbaikan dan penyempurnaan referat.
- 14. Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM dan Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD, KKV**, sebagai pembimbing laporan kasus selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah membantu baik dalam membimbing, diskusi dan memberikan saran dan arahan dalam perbaikan dan penyempurnaan laporan kasus.
- 15. Dr. dr. Andi Fachruddin B, Sp.PD, K-HOM, Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH, dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH, Coach Denny Tarkas**, selaku pembina, senior dan pelatih Kaisar FC. Terima kasih atas arahan dan bimbingannya selama latihan dan besar harapan saya Kaisar FC semakin jaya dan sukses di masa depan (EWAAKOOOO MENANG).
- 16. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar** di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa turut membimbing, mencurahkan ilmu yang bermanfaat, serta banyak membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak awal semester satu hingga saat ini. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Ibu Fira, Pak Razak dan Kak Asmi**. Terima kasih atas bantuannya selama ini.
- 17. Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris**. Terima kasih atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini. Kepada **Seluruh Pasien** yang telah menjadi “guru” buat saya, terima kasih atas ilmu dan pengalamannya.
- 18. Teman-teman Angkatan PPDS Juli 2019** : dr. Wahyudi, dr. Marwan, dr. Dicky, dr. Fadli, dr. Irham, dr. Dinul, dr. Vindy, dr. Suri, dr. Ocha, dr. Mute, dan dr. Winnie. Terima kasih telah menjadi sahabat sekaligus saudara yang senantiasa saling membantu, saling mendukung dan saling mendoakan satu sama lain.
- 19. Teman seperjuangan BOARD 48 Bali 2023** : dr. Wahyudi, dr. Marwan, dr. Dicky, dr. Fadli, dr. Irham, dr. Dinul, dr. Vindy, dr. Suri, dr. Ocha, dr. Mute, dr. Winnie, dr. eza, dr. Rara, dr. Irfana, dr. Ino dan dr. Endang. Terima kasih atas segala asama, doa, dan motivasi serta kebersamaan selama persiapan ujian hingga



20. Seluruh Teman Sejawat Para Peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas.

Terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai Ayahanda **H. Muh. Tahir** dan Ibunda **Hj. Sri Endang (alm)**, adik saya **Asrul Tahir, SE**, serta **seluruh keluarga besar** yang telah memberikan limpahan kasih sayang, dukungan dan doa disetiap langkah saya sampai menyelesaikan pendidikan ini.

Tidak lupa saya sampaikan terima kasih pula dan syukur kepada istri saya **dr. Fatmawati** dan anak-anakku **Muhammad Asykar Al-Rasyid, Almira Khumairah Nur Syifa, Hanin Hanania Putri Samsul**, atas segala dukungan, kesabaran, pengorbanan, cinta, kasih sayang, dan doa mulai dari awal pendidikan hingga saat ini.

Akhir kata, semoga karya ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Aamiin Yaa Rabbal 'Aalamiin.

Makassar, Juni 2024

Samsul Bahri



DAFTAR ISI


LEMBAR PENGESAHAN TESIS	i
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
ABSTRAK	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.4. Manfaat Penelitian.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1. Definisi dan Epidemiologi MAFLD.....	3
2.2. Patofisiologi MAFLD.....	4
2.3. Diagnosis MAFLD	7
2.4. Hubungan MAFLD dan Penyakit Kardiovaskular	9
2.5. Patofisiologi Aterosklerosis dan CVD pada MAFLD	12
2.5.1 Perubahan Vaskular dan Disfungsi Endotel	13
2.5.2 Perubahan Metabolisme Lipid	13
2.5.3 Resistensi Insulin	13
2.5.4 Stres Oksidatif.....	14
2.5.5 Inflamasi Sistemik	14
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	16
3.1. Kerangka Teori	16
3.2. Kerangka Konsep.....	17
3.3. Hipotesis Penelitian	17
BAB IV METODE PENELITIAN	18
Metode Penelitian	18
Durasi dan Waktu Penelitian.....	18
Populasi dan Sampel Penelitian.....	18



4.4. Jumlah dan Metode pengambilan Sampel Penelitian	19
4.5. Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik	19
4.6. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	20
4.7. Prosedur Penelitian	22
4.8. Teknik Analisis Data	23
4.9. Alur Penelitian.....	23
BAB V HASIL PENELITIAN.....	24
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	24
5.2. Hubungan Faktor Risiko dengan CAD.....	26
5.3. Perbandingan Severitas CAD antara MAFLD dengan Non MAFLD	27
BAB VI PEMBAHASAN.....	28
BAB VII PENUTUP	31
7.1 Ringkasan	31
7.2 Kesimpulan	31
7.3 Saran	31
DAFTAR PUSTAKA	32



DAFTAR SINGKATAN

ACS	<i>acute coronary syndrome</i>
ADMA	<i>asymmetric dimethylarginine</i>
Alk-P	<i>alkaline phosphatase</i>
ALT	<i>alanine aminotransferase</i>
AST	<i>aspartate aminotransferase</i>
CAD	<i>coronary artery disease</i>
CCS	<i>chronic coronary syndrome</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CT-scan	<i>computed tomography scan</i>
CVD	<i>cardiovascular disease</i>
DNL	<i>de novo lipogenesis</i>
FLI	<i>fatty liver index</i>
FSI	<i>framingham steatosis index</i>
GGT	<i>γ-glutamyl transferase</i>
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
HSI	<i>hepatic steatosis index</i>
IL-6	<i>interleukin-6</i>
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
MAFLD	<i>metabolic dysfunction-associated fatty liver disease</i>
MASH	<i>metabolic associated steatohepatitis</i>
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>
NAFLD	<i>nonalcoholic fatty liver disease</i>
NGSP	<i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
NHANES	<i>the Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i>
TG	<i>triglyceride</i>
TNF- α	<i>tumor necrosis factor alpha</i>
USG	<i>ultrasonography</i>
	<i>visceral adiposity index</i>
	<i>vascular endothelial growth factor</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Nomenklatur <i>fatty liver disease</i> dari NAFLD ke MAFLD.....	3
Gambar 2. Prevalensi NAFLD dan CVD	4
Gambar 3. Patofisiologi MAFLD	6
Gambar 4. Kriteria Diagnosis MAFLD	7
Gambar 5. MAFLD dan komplikasi ekstrahepatik	9
Gambar 6. Hubungan MAFLD dan CVD	11
Gambar 7. Patofisiologi Aterosklerosis dan CVD pada MAFLD	12



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria BMI	8
Tabel 2. Kriteria Diagnosa Diabetes Melitus	8
Tabel 3. Karakteristik Subyek Penelitian	25
Tabel 4. Hubungan Faktor Risiko dengan CAD	27
Tabel 5. Perbandingan MAFLD dan Non MAFLD terhadap Jumlah Vessel	28
Tabel 6. Perbandingan MAFLD dan Non MAFLD terhadap Grade Stenosis.....	28



ABSTRAK

PERBANDINGAN SEVERITAS *CORONARY ARTERY DISEASE* ANTARA *METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE* DENGAN *NON METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE*

Latar Belakang dan Tujuan: *Metabolic-associated fatty liver disease* (MAFLD) merupakan faktor risiko independen penyakit arteri koroner. Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara berbagai faktor risiko terhadap severitas *coronary artery disease* (CAD) dan membandingkan severitas CAD antara pasien MAFLD dan non-MAFLD.

Metode: Penelitian studi cross-sectional retrospektif ini melibatkan 160 sampel pasien CAD dengan MAFLD dan non-MAFLD yang menjalani *coronary angiography*. Data sekunder yaitu data rekam medis yang dikumpulkan di Pusat Jantung Terpadu RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Analisis statistik dilakukan dengan uji *chi-square*. Hasil pengujian dianggap signifikan jika nilai $P < 0,05$.

Hasil: Terdapat perbedaan yang signifikan dalam tingkat severitas CAD antara kelompok MAFLD dan non-MAFLD, termasuk jumlah pembuluh darah yang terkena/terlibat, dimana proporsi CAD 2-VD dan 3-VD secara signifikan lebih tinggi pada MAFLD (37,3% dan 57,6%) dibandingkan non-MAFLD (33,7% dan 45,5%) dan tingkat stenosis, di mana total stenosis secara signifikan lebih umum pada MAFLD (67,8%) dibandingkan non-MAFLD (45,5%). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin, usia, obesitas, hipertensi, diabetes melitus, atau dislipidemia dengan CAD.

Kesimpulan: MAFLD berhubungan dengan severitas CAD, dimana pasien MAFLD lebih banyak pembuluh darah koroner yang terkena/terlibat dan tingkat stenosis yang lebih tinggi.

Kata kunci: *Metabolic-associated fatty liver disease, coronary artery disease, severitas CAD, coronary angiography, percutaneous coronary intervention*



ABSTRACT

THE COMPARISON OF CORONARY ARTERY DISEASE SEVERITY BETWEEN METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE WITH NON-METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Background and Aim: Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is an independent risk factor for coronary artery disease (CAD). This study aimed to assess the relationship between various risk factors and the severity level of coronary artery disease (CAD) and compare the severity of CAD between patients with MAFLD and those without MAFLD.

Methods: This retrospective cross-sectional study included 160 samples of CAD patients with MAFLD and non-MAFLD who underwent coronary angiography. Secondary data, namely medical record data at the Integrated Heart Center of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, were collected. Statistical analysis was performed with the chi-square test. Test results were considered significant if the test *P* value was <0.05 .

Results: A significant difference was observed in the severity of CAD between the MAFLD group and the non-MAFLD group, including the number of vessels affected/involved, where the proportion of CAD 2-VD and 3-VD was significantly higher in MAFLD (37.3% and 57.6%, respectively) than in non-MAFLD (33.7% and 45.5%, respectively) and the grade of stenosis, where total stenosis was significantly more prevalent in MAFLD (67.8%) than in non-MAFLD (45.5%). There was no significant relationship of sex, age, obesity, hypertension, diabetes mellitus, or dyslipidemia with CAD.

Conclusions: MAFLD is linked to more severe CAD, with MAFLD patients having more affected vessels and higher stenosis grades.

Keywords: Metabolic-associated fatty liver disease, coronary artery disease, CAD severity, coronary angiography, percutaneous coronary intervention



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) adalah masalah kesehatan global yang berkembang sekitar seperempat populasi orang dewasa di dunia sehingga menimbulkan beban kesehatan dan ekonomi yang besar bagi negara.¹ Kriteria diagnosis NAFLD ditandai dengan akumulasi lemak hati yang terkait dengan resistensi insulin (IR) dan ditentukan adanya steatosis pada >5% hepatosit tanpa adanya riwayat konsumsi alkohol, infeksi virus, autoimun dan penyakit hati lain.² Panel Ahli Internasional dari 22 negara mengusulkan perubahan terminologi dan definisi untuk NAFLD yang disebut “penyakit perlemakan hati terkait disfungsi metabolik” (MAFLD). *Metabolic associated fatty liver disease* (MAFLD) merupakan kondisi steatosis hati yang ditandai dengan obesitas, diabetes melitus tipe 2 dan gangguan metabolik, tanpa adanya riwayat konsumsi alkohol dan penyakit hati lain (**Gambar 1**).³

Berdasarkan studi populasi skala besar dilaporkan terjadi peningkatan kejadian MAFLD di wilayah Asia Pasifik dalam tiga dekade terakhir. Studi *Li et al.* secara sistematis *review* dan meta analisis di wilayah Asia dengan jumlah sampel 13.044.518, didapatkan prevalensi MAFLD sebesar 29,62% dan prevalensi tertinggi di Indonesia (51,04%) dan terendah di Jepang (22,28%).⁴ Mortalitas pada MAFLD seringkali dikaitkan dengan adanya penyakit kardiovaskular. Studi kohort oleh *Ekstedt et al.* melaporkan penyebab utama kematian pasien dengan NAFLD adalah *cardiovascular*



, yang secara signifikan lebih besar dari populasi umum (15,5% dan oleh *Niriella et al*, kelompok pasien dengan MAFLD memiliki risiko

kejadian kardiovaskular yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, di mana 43 dari 692 pasien yang terdiagnosis MAFLD berkembang ke penyakit kardiovaskular selama masa *follow up*.⁶ Studi sistematik review dan metanalisis oleh *Wu et al.* terhadap 34 studi tentang NAFLD, menunjukkan adanya hubungan NAFLD dengan peningkatan insiden CVD, *coronary artery disease* dan hipertensi dibandingkan pasien tanpa NAFLD.⁷ Studi prospektif kohort oleh *Wong et al.* melaporkan prevalensi *coronary artery stenosis* lebih tinggi (84,6% vs 64,1%) dan membutuhkan *percutaneous coronary intervention* (68,3% vs 43,4%) pada pasien NAFLD dibandingkan non NAFLD.⁸

Berdasarkan latar belakang di atas, maka kami tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbandingan severitas CAD antara MAFLD dengan Non MAFLD.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan severitas CAD antara MAFLD dengan Non MAFLD.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membandingkan faktor-faktor risiko terhadap severitas CAD.

1.3.2 Tujuan Khusus

Membandingkan severitas CAD antara MAFLD dengan Non MAFLD.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi dan pengetahuan tentang perbandingan severitas CAD



MAFLD dengan Non MAFLD.

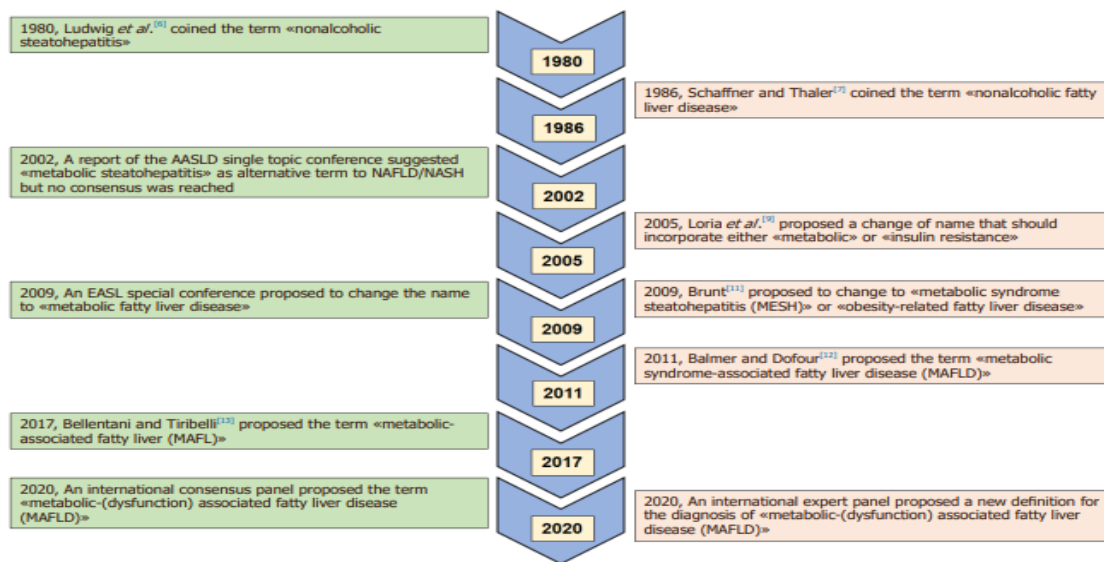
Referensi bagi peneliti selanjutnya yang ingin melakukan penelitian terkait.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi dan Epidemiologi MAFLD

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) merupakan kondisi steatosis hati yang ditandai dengan obesitas, diabetes melitus tipe 2 dan gangguan metabolik, tanpa adanya riwayat konsumsi alkohol dan penyakit hati lain.¹



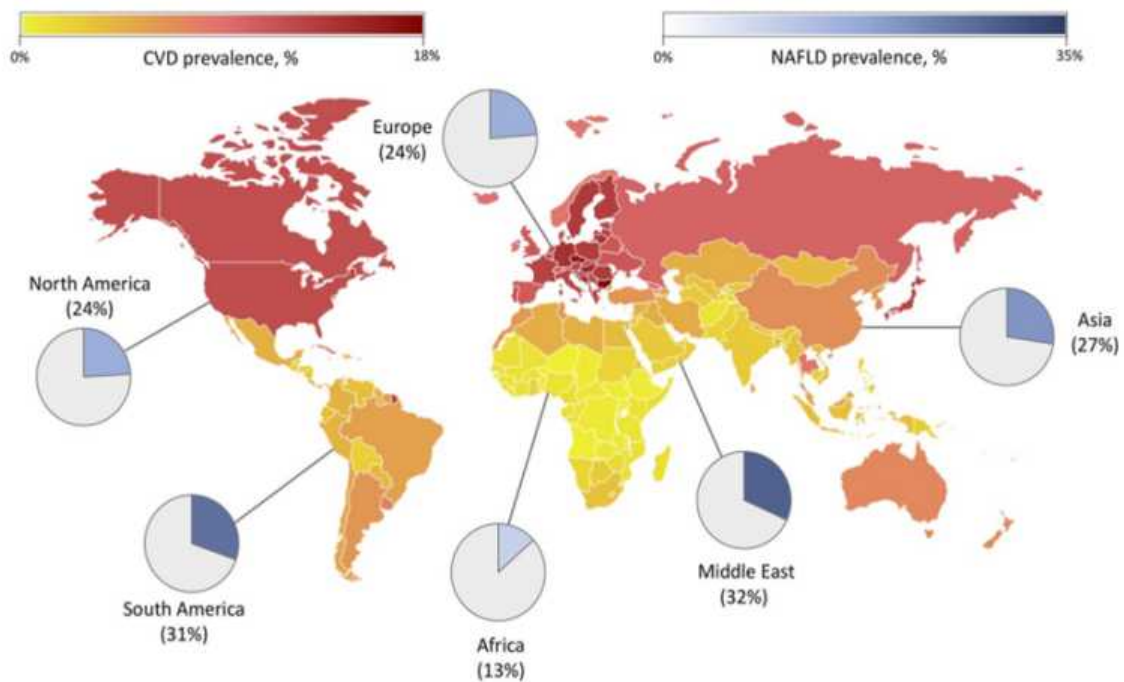
Gambar 1. Nomenklatur *fatty liver disease* dari NAFLD ke MAFLD¹

Selama dua dekade terakhir, MAFLD telah menjadi penyakit hati kronis yang paling umum dan prevalensi global MAFLD adalah 25,24%, dengan prevalensi tertinggi di Timur Tengah (31,79%) dan Amerika Selatan (30,45%) diikuti oleh Asia (27,37%), Amerika Utara (24,13%), dan Eropa (23,71%), sedangkan MAFLD kurang umum di Afrika (13,48%) (**Gambar 2**). Prevalensi MAFLD mencapai 5-30% di negara-negara



dan Asia Selatan seperti Singapura, Malaysia, Sri Lanka, dan Indonesia. Prevalensi NAFLD sekitar 30,6%. Berdasarkan hasil ultrasonografi dari

departemen radiologi RS Kariadi Semarang, jumlah pasien NAFLD juga mengalami peningkatan.^{9,10}



Gambar 2. Prevalensi NAFLD dan CVD ¹¹

2.2. Patofisiologi MAFLD

MAFLD ditandai dengan akumulasi lemak di hepatosit minimal 5% atau lebih dari berat hati. Steatosis hati diklasifikasikan ke dalam berbagai derajat berdasarkan persentase lipid dalam sel hati. Akumulasi lemak kurang dari 5% (grade 0), akumulasi ringan 5–33% (grade 1), akumulasi sedang 34–66% (grade 2), dan akumulasi berat lebih dari 66% adalah steatosis (grade 3). Pada obesitas dengan asupan kalori berlebih, kemampuan jaringan adiposa untuk sepenuhnya menyimpan lemak dimaksimalkan, yang mengarah ke penyimpanan ektopik lipid dalam jaringan seperti jantung, ginjal, dan hati.



gan adiposa perut menghasilkan pelepasan sitokin dan faktor transkripsi uruk inflamasi yang terkait dengan obesitas.¹²

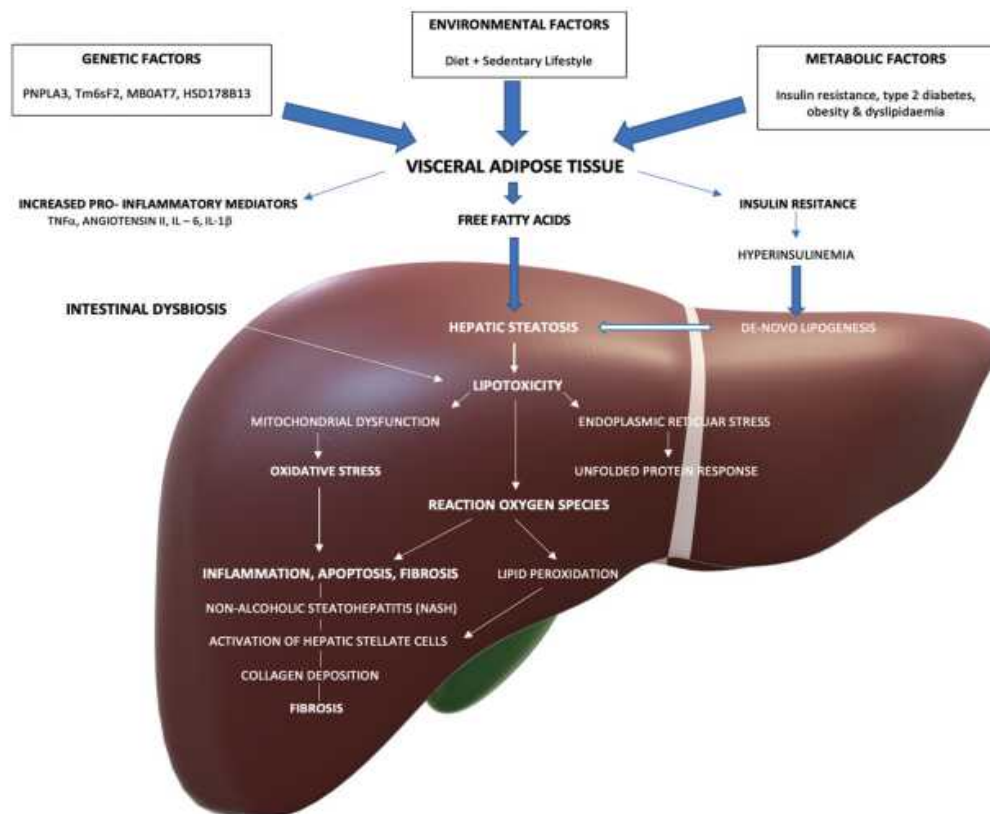
Pengetahuan mengenai patogenesis steatohepatitis non alkoholik masih belum memuaskan. Dua kondisi yang sering berhubungan dengan steatohepatitis non alkoholik adalah obesitas dan diabetes melitus, serta dua abnormalitas metabolik yang sangat kuat kaitannya dengan penyakit ini adalah peningkatan suplai asam lemak ke hati serta resistensi insulin. Hipotesis yang sampai saat ini banyak diterima adalah *the two hit theory* yang diajukan oleh *Day* dan *James*.^{13,14}

Hit pertama terjadi akibat penumpukan lemak di hepatosit yang dapat terjadi karena berbagai keadaan, seperti dislipidemia, diabetes melitus, dan obesitas. Seperti diketahui bahwa dalam keadaan normal, asam lemak bebas dihantarkan memasuki organ hati lewat sirkulasi darah arteri dan portal. Di dalam hati, asam lemak bebas akan mengalami metabolisme lebih lanjut, seperti proses re-esterifikasi menjadi trigliserida atau digunakan untuk pembentukan lemak lainnya. Adanya peningkatan massa jaringan lemak tubuh, khususnya pada obesitas sentral, akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas yang kemudian menumpuk di dalam hepatosit. Bertambahnya asam lemak bebas di dalam hati akan menimbulkan peningkatan oksidasi dan esterifikasi lemak. Proses ini terfokus di mitokondria itu sendiri. Inilah yang disebut sebagai hit kedua. Peningkatan stress oksidatif sendiri dapat juga terjadi karena resistensi insulin, peningkatan konsentrasi endotoksin di hati, peningkatan aktivitas un-coupling protein mitokondria, peningkatan aktivitas sitokrom P-450 2E1, peningkatan cadangan besi dan menurunnya aktivitas anti oksidan. Ketika stress oksidatif yang terjadi di hati melebihi kemampuan perlawanan anti oksidan, maka aktivasi sel stelata dan sitokin pro inflamasi akan berlanjut dengan inflamasi progresif, pembengkakan hepatosit dan kematian sel, pembentukan badan



fibrosis (**Gambar 3**).^{13,14}

Biomarker hati yang biasanya digunakan untuk mengukur tingkat disfungsi hati adalah *aspartate aminotransferase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT), dan bilirubin. AST dan ALT lebih spesifik untuk mendeteksi hepatosit yang *injury*, sedangkan bilirubin tidak spesifik. Hal ini kemungkinan karena penyebab disfungsi hati, seperti perlemakan hati yang dipicu oleh diet dan asupan kalori atau konsumsi alkohol yang berlebihan. Peningkatan kadar serum *alanine aminotransferase* (ALT) lebih sering terjadi pada MAFLD dan MASH, sedangkan *alkaline phosphatase* (Alk-P) dan *γ-glutamyl transferase* (GGT) lebih jarang meningkat.^{12,15}

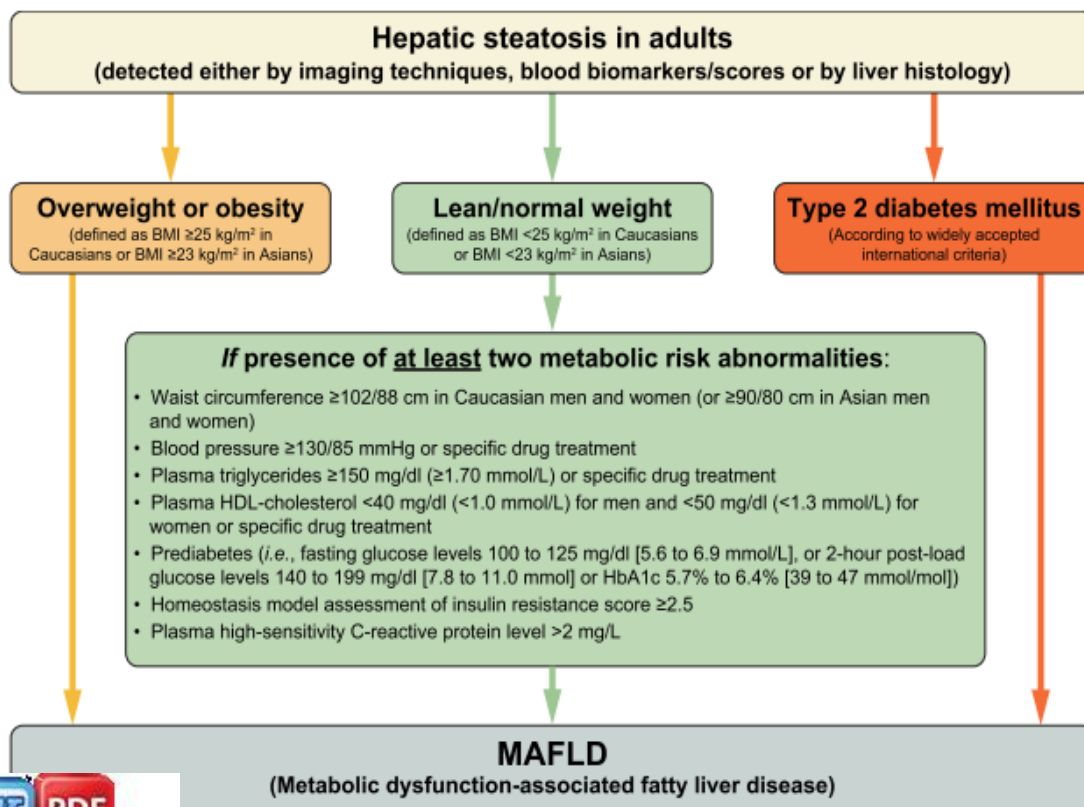


Gambar 3. Patofisiologi MAFLD¹⁶



2.3. Diagnosis MAFLD

Kriteria diagnosis MAFLD didasarkan adanya bukti perlemakan hati (*steatosis*) melalui pemeriksaan biopsi hati, imaging atau serum biomarker/skoring disertai obesitas, diabetes melitus tipe 2 dan disregulasi metabolik (**Gambar 4**).³ Kondisi steatosis pada MAFLD dinilai dengan pemeriksaan invasif berupa biopsi hati (*gold standart*) dan non invasif berupa pemeriksaan imaging (USG, CT scan, MRI) atau sistem skoring antara lain *Fatty Liver Index* (FLI), *Hepatic Steatosis Index* (HSI), *Framingham Steatosis Index* (FSI), *Visceral Adiposity Index* (VAI).^{17,18} Lee et al (2010) melaporkan HSI sebagai alat yang simpel dan efisien untuk screening NAFLD dengan nilai sensitivitas 93.1% dan spesifitas 92.4%. $HSI = 8 \times ALT/AST \text{ ratio} + BMI (+2, \text{ if DM}; +2, \text{ if female})$. Nilai rujukan $HSI < 30$ (*no steatosis*) atau $HSI > 36$ (*steatosis*).¹⁹



Gambar 4. Kriteria Diagnosis MAFLD³



Obesitas didefinisikan sebagai *Body Mass Index* (BMI) ≥ 25 kg/m² pada Kaukasia atau ≥ 23 kg/m² pada Asia. Kriteria BMI dapat dilihat di **Tabel 1**.²⁰

Tabel 1. Kriteria BMI

	WHO (BMI)	Asia Pasifik (BMI)
Underweight	< 18,5	< 18,5
Normal	18,5 – 24,9	18,5 – 24,9
Overweight	25 – 29,9	23 – 24,9
Obese	≥ 30	≥ 25

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemik yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Diagnosis diabetes melitus (DM) ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena (**Tabel 2**).²¹

Tabel 2. Kriteria Diagnosa Diabetes Melitus

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa tidak ada asupan kalori minimal 8 jam

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik

Atau

Pemeriksaan HbA1C $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP)

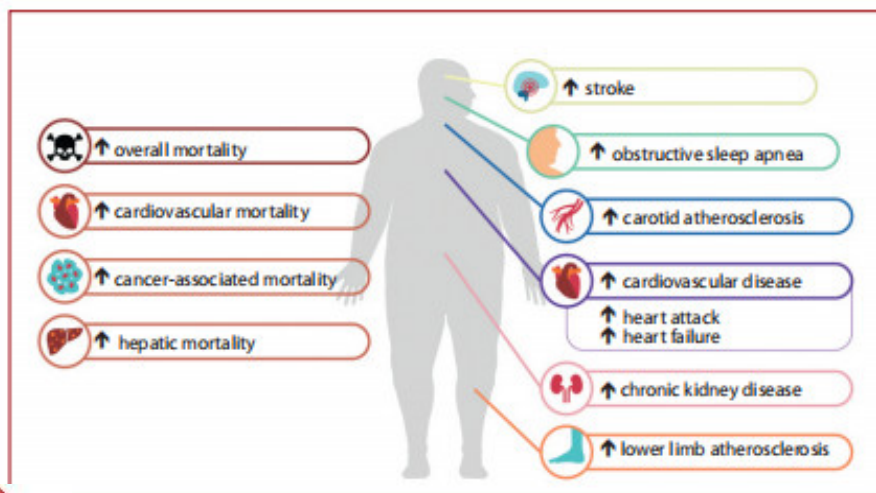
Hipertensi didefinisikan peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau mmHg dengan pemeriksaan berulang. Klasifikasi hipertensi terdiri atas /80 mmHg), normal tinggi (130-139/80-89 mmHg), hipertensi grade 1) mmHg), hipertensi grade 2 ($\geq 160/100$ mmHg).²²



Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadar fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan atau trigliserida (TG) serta penurunan kolesterol HDL. Diagnosis dislipidemia berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium di mana nilai rujukan kolesterol total < 200 mg/dl, kolesterol LDL < 100 mg/dl, trigliserida < 150 mg/dl, kolesterol HDL \geq 60 mg/dl.²³

2.4. Hubungan MAFLD dan Penyakit Kardiovaskular

MAFLD menjadi salah satu penyebab penyakit hati kronis di seluruh dunia yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Namun, saat ini dilaporkan bahwa MAFLD tidak hanya terbatas pada hati tetapi terkait juga dengan peningkatan risiko CVD, diabetes melitus tipe 2, dan komplikasi ekstrahepatik lainnya (**Gambar 5**).²⁴ *Guideline of the European Society of Cardiology (ESC) tahun 2021 mengidentifikasi MAFLD sebagai faktor risiko independen yang berkaitan dengan CVD di mana terjadi peningkatan risiko infark miokard dan stroke.²⁵*



Gambar 5. MAFLD dan komplikasi ekstrahepatik²⁴



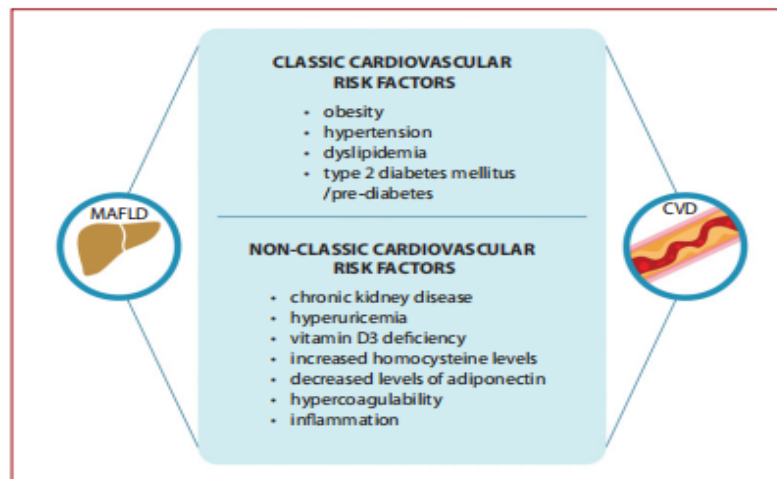
Peningkatan kadar aminotransferase dikaitkan dengan peningkatan risiko CVD melalui disfungsi endotel, inflamasi, dan gangguan hemostasis.²⁶ Studi kohort prospektif oleh *Dunn et al*, menggunakan data dari *the Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), menunjukkan bahwa peningkatan *alanine aminotransferase* (ALT) pada subjek MAFLD memiliki mortalitas lebih tinggi akibat CVD.²⁷ Serum ALT, AST dan ALP adalah enzim hati yang umumnya meningkat terkait injury pada hati. ALT dan AST adalah transaminase yang mengkatalisasi transfer gugus amino untuk menghasilkan produk dalam proses glukoneogenesis dan metabolisme asam amino. ALP adalah *glycosylphosphatidylinositol* yang terutama diekspresikan dalam hati, tulang, dan usus. Nilai rujukan untuk ALT dan AST 5-35 IU/L, ALP 44-147 IU/L.²⁶

Studi prospektif menjelaskan bahwa peningkatan GGT juga sebagai marker MAFLD. Sebuah meta-analisis dari sepuluh studi mengkonfirmasi hubungan independen antara peningkatan GGT dan kejadian CVD.²⁸ Peningkatan kadar serum GGT pertama kali dilaporkan terkait dengan penyebab mortalitas CVD di *British Regional Heart Study* pada tahun 1995. Studi ini mengevaluasi 7.613 pria yang lebih tua >11,5 tahun di Inggris, Wales, dan Skotlandia. Serum *γ-Glutamyltransferase* (GGT) adalah enzim yang menghidrolisis *glutathione* menjadi glutamat dan dipeptida sisteinilglisin dimana berperan sebagai agen pereduksi besi yang kuat, kemudian berkembang menjadi ion superoksida dan hidrogen peroksida. GGT pada plak atheroma meningkatkan oksidasi LDL melalui reaksi redoks dan menyebabkan lebih lanjut pengembangan plak aterosklerotik. Kadar serum GGT yang meningkat secara tidak langsung meningkatkan stres oksidatif. Nilai rujukan GGT 5 - 40 U/L.²⁶



it kardiovaskular terdiri atas penyakit jantung koroner (PJK),
r, pembuluh darah perifer dan aterosklerosis aorta. Penyakit jantung

koroner atau *Coronary Artery Disease* (CAD) adalah proses patologis yang dikarakteristikan dengan akumulasi plak aterosklerosis di arteri koroner, baik obstruktif atau non-obstruktif. Penyakit ini bersifat kronik dan stabil, namun dapat menjadi tidak stabil setiap saat akibat kejadian aterotrombotik akut yang disebabkan oleh pecah atau erosi dari plak. CAD dibagi menjadi sindrom koroner akut atau *acute coronary syndrome* (ACS) dan *chronic coronary syndrome* (CCS). Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, elektrokardiogram (EKG) dan biomarka jantung, sindrom koroner akut terbagi atas *ST elevation myocardial infarction* (STEMI), *non ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI), *unstable angina pectoris* (UAP).²⁹ Hubungan CVD dengan MAFLD berkorelasi antara steatosis dengan faktor risiko CVD yang klasik dan non klasik (Gambar 6).²⁴



Gambar 6. Hubungan MAFLD dan CVD ²⁴

CAD didefinisikan adanya 50% stenosis pada setidaknya satu arteri koroner utama.

Tingkat CAD berdasarkan jumlah arteri koroner utama yang terkena (stenosis $\geq 50\%$)

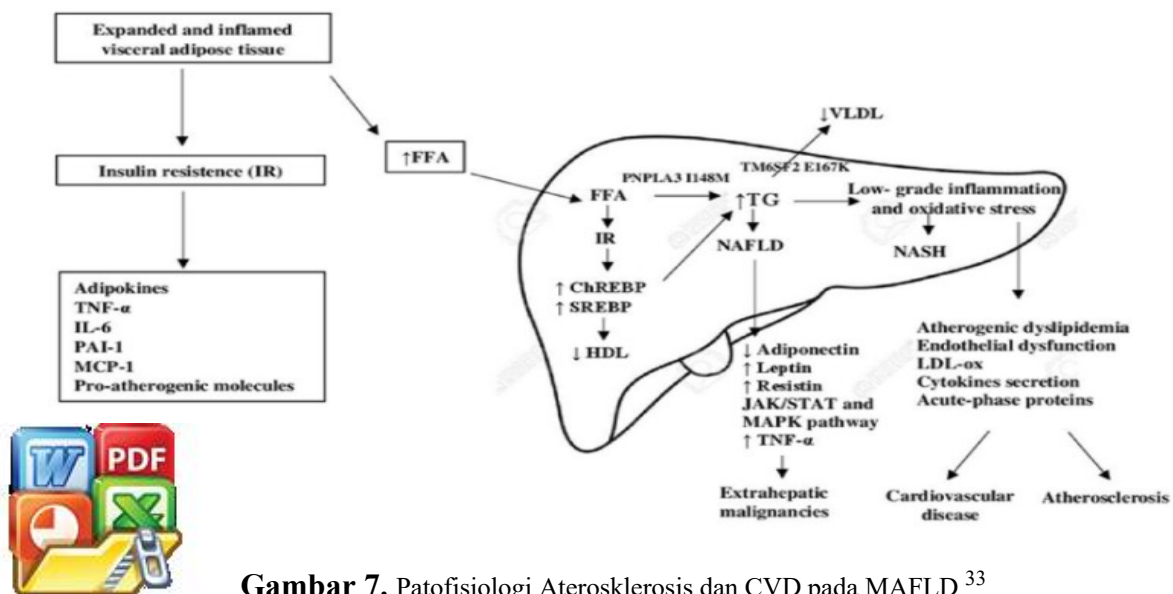


el disease, two vessel disease, three vessel disease. Two vessel and three multivessel disease. Angiografi koroner sebagai metode standar untuk

melihat severitas stenosis arteri koroner. Estimasi secara visual severitas stenosis dengan diameter $\geq 70\%$ untuk *non left main disease* dan $\geq 50\%$ untuk *left main disease* menentukan stenosis yang signifikan dan strategi revaskularisasi.³⁰ Derajat stenosis CAD berdasarkan angiografi koroner terdiri atas; *no visible stenosis* (0%), *minimal stenosis* (1-24%), *mild stenosis* (25-49%), *moderate stenosis* (50-69%), *severe stenosis* (70-99%), *total stenosis* (100%). Cabang arteri koroner terdiri atas *left main* (LM), *left anterior descending* (LAD), *left circumflex* (LCx), *right coronary artery* (RCA).³¹ Banyak faktor yang mempengaruhi kompleksitas dari CAD diantaranya *left main or proximal LAD lesion, chronic total occlusion, trifurcation lesion, complex bifurcation lesion, heavy calcification, severe tortuosity, aorto-ostial stenosis, diffusely disease and narrowed segments distal to the lesion, thrombotic lesion, lesion length > 20 mm.*³²

2.5. Patofisiologi Aterosklerosis dan CVD pada MAFLD

Mekanisme kejadian aterosklerosis dan CVD pada MAFLD berkaitan dengan beberapa kondisi seperti disfungsi endotel, perubahan metabolisme lipid, resistensi insulin, stres oksidatif, inflamasi sistemik (**Gambar 7**).³³



Gambar 7. Patofisiologi Aterosklerosis dan CVD pada MAFLD³³



2.5.1 Perubahan Vaskular dan Disfungsi Endotel

MAFLD dikaitkan dengan perubahan mikrovaskular hati, ditandai hilangnya pola sinusoidal yang khas (fenestra), perubahan tersebut terjadi lebih awal sebelum inflamasi dan fibrosis. Disfungsi endotel sistemik merupakan tahap awal terbentuknya aterosklerosis pada MAFLD dan MASH; *asymmetric dimethylarginine* (ADMA) merupakan antagonis endogen dari *nitric oxide synthase*. Peningkatan kadar ADMA pada pasien MAFLD menyebabkan vasodilatasi. *Remodelling* vaskular juga terjadi pada pasien MAFLD didapatkan gambaran histologis berupa angiogenesis aktif (arteri sentrizonal dan pembuluh mikro) tanpa adanya fibrosis. Studi lain yang berhubungan terjadi peningkatan kadar serum *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada MAFLD dan MASH dan pada model tikus di mana pengobatan *anti-vascular endothelial growth factor receptor 2* (VEGFR2) meningkatkan steatosis dan inflamasi. VEGF yang lain, khususnya VEGF-A merupakan faktor aterogenik yang berperan penting dalam ketidakstabilan plak.¹¹

2.5.2 Perubahan Metabolisme Lipid

Hati berperan dalam metabolisme lipid, seperti *de novo lipogenesis* (DNL) dan pemecahan lemak, serta penyerapan dan sekresi lipoprotein serum. Pada MAFLD, lipid serum profil diubah secara signifikan yang mengarah ke peningkatan level TG dan LDL dan penurunan *high-density lipoprotein* (HDL). Rasio (TG/HDL; kolesterol/HDL; dan LDL/HDL) dianggap pro-aterogenik, dimana untuk menilai severitas MAFLD.¹¹

2.5.3 Resistensi Insulin



serol yang tinggi berperan dalam aktivasi protein kinase C yang menekan induksi lipolisis, dan perubahan dalam metabolisme glukosa. Hal ini

menyebabkan akumulasi lipid hati (steatosis) dan lipotoksisitas yang selanjutnya merusak sinyal insulin sehingga terjadi inflamasi dan stres oksidatif yang berkembang ke arah MASH. Kadar asam lemak jenuh yang tinggi juga memicu resistensi insulin oleh sintesis *ceramide de novo* dan selanjutnya penghambatan fosforilasi. Beberapa sitokin spesifik hati seperti hepatokin telah terbukti mempengaruhi sensitivitas insulin, dan beberapa telah terbukti memiliki efek terhadap CV. Sitokin lainnya, *Fetuin-A* menyebabkan resistensi insulin dengan menghambat *insulin receptor tyrosine kinase* di hati dan otot rangka. Kadar *Fetuin-A* meningkat pada MAFLD, bahkan lebih tinggi pada MASH, dan telah dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi kejadian infark miokard dan stroke. Hepatokin lain terkait dengan resistensi insulin pada MAFLD adalah *fibroblast growth factor 21* dan *selenoprotein P*; keduanya dikaitkan dengan kejadian CV. Secara khusus, risiko CV lebih besar pada pasien MAFLD dengan diabetes melitus tipe 2 dibandingkan pasien diabetes melitus tipe 2 tanpa MAFLD.¹¹

2.5.4 Stres Oksidatif

Serum homosistein, marker stres oksidatif di hati sering dilaporkan meningkat pada MAFLD. Stres oksidatif berkontribusi terhadap perkembangan penyakit MASH. Serum homosistein dianggap sebagai faktor risiko independen kardiovaskular berupa disfungsi endotel, aktivasi trombosit, dan penurunan status redoks, akhirnya terjadi CVD.¹¹

2.5.5 Inflamasi Sistemik

Efek kardiovaskular pada MAFLD disebabkan oleh sitokin proinflamasi yang dilepaskan



di aliran darah, menyebabkan inflamasi sistemik. Inflamasi pada CVD menyebabkan perubahan fungsi endotel, tonus pembuluh darah, dan faktor koagulasi,

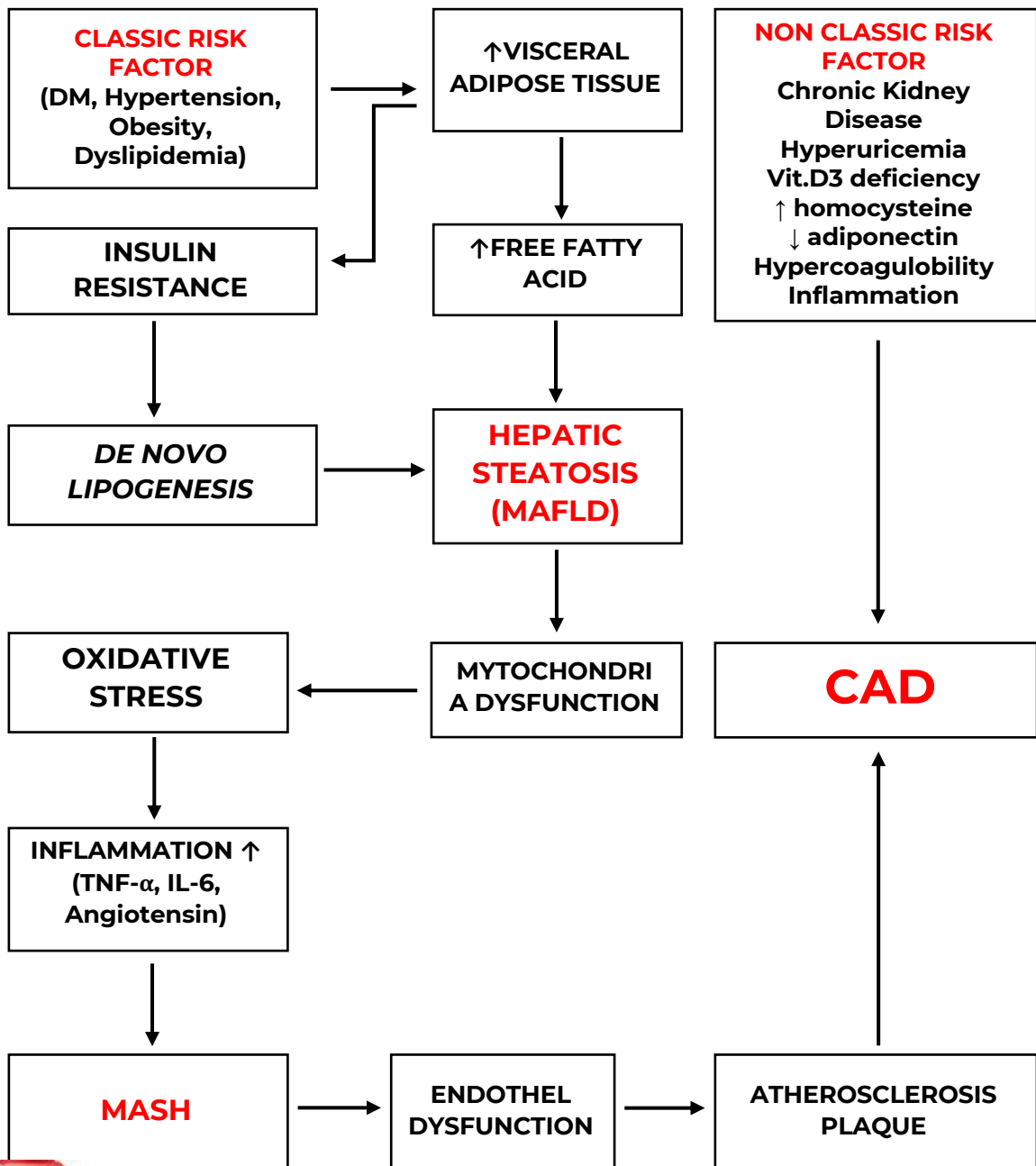
serta meningkatkan pembentukan plak. Beberapa sitokin proinflamasi yang berhubungan dengan MAFLD; seperti *interleukin-6* (IL-6), *C-reactive protein* (CRP), dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). Secara khusus, CRP memiliki sensitivitas tinggi pada pasien MASH dibandingkan dengan steatosis ringan. Studi serupa telah dipublikasikan tentang rasio neutrofil terhadap limfosit dan rasio limfosit Th17/Treg. Selain itu, interaksi disbiosis mikrobiota usus juga berperan dalam inflamasi sistemik pada pasien MAFLD.¹¹



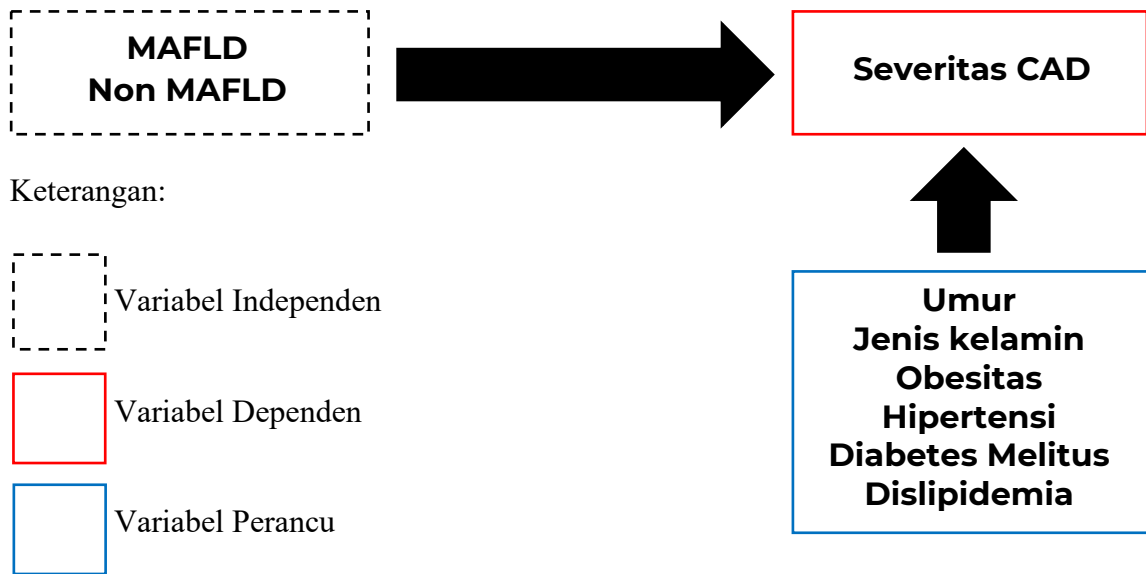
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang ingin diuji dalam penelitian ini adalah “Severitas CAD lebih tinggi pada *Metabolic Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) dibandingkan *Non Metabolic Associated Fatty Liver Disease* (Non MAFLD)”

