

SKRIPSI

DESEMBER 2022

**PENGARUH DURASI TIDUR TERHADAP RISIKO TERJADINYA
PENYAKIT *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD) PADA
POPULASI USIA PRODUKTIF: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS**



DISUSUN OLEH:

Vinson Evan Thenardy

C011191022

PEMBIMBING:

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

**PENGARUH DURASI TIDUR TERHADAP RISIKO TERJADINYA
PENYAKIT *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD) PADA
POPULASI USIA PRODUKTIF: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS**

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Vinson Evan Thenardy

C011191022

Dosen Pembimbing:

dr. Ulang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Patologi
Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul:

**“PENGARUH DURASI TIDUR TERHADAP RISIKO TERJADINYA
PENYAKIT *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD) PADA
POPULASI USIA PRODUKTIF: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS”**

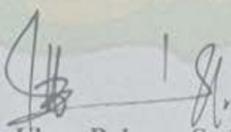
Hari/Tanggal : Selasa, 20 Desember 2022

Waktu : 13.30 WITA

Tempat : Via *Zoom Meeting*

Makassar, 20 Desember 2022

Pembimbing,


dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

NIP. 19680518 199802 2 001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Vinson Evan Thenardy

NIM : C011191022

Fakultas / Program Studi: Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum

Judul Skripsi : Pengaruh Durasi Tidur terhadap Risiko Terjadinya Penyakit *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) pada Populasi Usia Produktif: Sebuah Tinjauan Sistematis

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

Penguji 1 : Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)

Penguji 2 : Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 20 Desember 2022

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“PENGARUH DURASI TIDUR TERHADAP RISIKO TERJADINYA PENYAKIT
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) PADA POPULASI USIA
PRODUKTIF: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS”

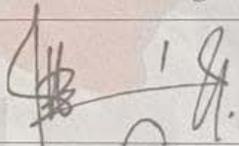
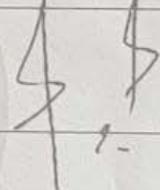
Disusun dan Diajukan Oleh

Vinson Evan Thenardy

C011191022

Menyetujui

Panitia Penguji

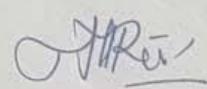
No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D	Pembimbing	
2	Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK (K)	Penguji 1	
3	Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK (K)	Penguji 2	

Mengetahui

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin


dr. Agussalim Bukhari, M.Chl.Med., Ph.D., Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1001


dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M
NIP. 19810118 200912 2003

DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2022

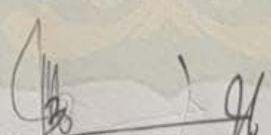
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul:

**“PENGARUH DURASI TIDUR TERHADAP RISIKO TERJADINYA
PENYAKIT *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD) PADA
POPULASI USIA PRODUKTIF: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS”**

Makassar, 20 Desember 2022

Pembimbing,


dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

NIP. 19680518 199802 2 001

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Vinson Evan Thenardy

NIM : C011191022

Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaiian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 20 Desember 2022

Yang menyatakan,



Vinson Evan Thenardy

NIM C011191022

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena hanya atas segala berkat, hikmat, dan penyertaan-Nya, penyusunan skripsi dengan judul **“PENGARUH DURASI TIDUR TERHADAP RISIKO TERJADINYA PENYAKIT *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD) PADA POPULASI USIA PRODUKTIF: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS”** dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

Skripsi ini dapat tersusun berkat adanya bimbingan, arahan, dukungan, maupun sarana dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Keluarga penulis, terkhususnya orang tua penulis, Bpk. Ronny dan Ibu Ifonny, yang tidak henti-hentinya memberikan cinta kasih, dukungan, dan semangat dalam segala hal.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes.,Sp.PD-KGH.,Sp.GK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis.
4. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK(K) dan Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK(K) selaku penguji yang juga telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan bagi penulis.
5. Sahabat penulis “BUMBU”: Christiansen, Yuvia, dan Erica, yang dalam kesibukan masing-masing, selalu menyempatkan hadir kebersamai penulis dalam setiap waktu yang mereka miliki.

6. Sahabat penulis selama berproses di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Mike, Wynne, Jeane, Thita, Insani, Della, dan seluruh teman-teman angkatan 2019 “F1LA9GRIN” yang semoga akan menjadi dokter sukses ke depannya.
7. Hamba Tuhan GKY Makassar, terkhususnya GI. Rainhart dan GI. Yuniriang atas dukungan doa dan moral yang diberikan, terutama dalam masa-masa sukar yang dihadapi penulis.
8. Semua pihak lain yang terkait dalam proses penyelesaian *systematic review* ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan *systematic review* ini. Oleh karena itu, penulis memohon maaf atas segala kekurangan yang terdapat dalam *systematic review* ini. Penulis juga mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun demi penyusunan *systematic review* yang lebih baik. Akhirnya, penulis berharap *systematic review* ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak.

Makassar, Desember 2022

Penulis

Vinson Evan Thenardy (C011191022)
dr. Ulang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

**PENGARUH DURASI TIDUR TERHADAP RISIKO TERJADINYA
PENYAKIT *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD) PADA
POPULASI USIA PRODUKTIF: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS**

ABSTRAK

Latar Belakang: *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) merupakan penyakit yang terjadi akibat penumpukan lemak pada hati yang bukan disebabkan karena konsumsi alkohol berlebihan, penggunaan obat jangka panjang, maupun kelainan genetik. Prevalensinya di dunia mencapai 25,24% dan diperkirakan akan meningkat di wilayah Asia. Tidur merupakan aktivitas fisiologis yang berhubungan dengan fungsi hati. Salah satu populasi yang rentan mengalami penurunan kualitas tidur adalah populasi usia produktif. Kualitas tidur yang buruk berkaitan erat dengan penurunan durasi tidur. Melalui tinjauan sistematis ini, peneliti ingin mengetahui lebih dalam pengaruh durasi tidur terhadap risiko terjadinya penyakit NAFLD pada populasi usia produktif.

Metode: Penelitian ini menerapkan protokol *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Pada awalnya, dilakukan pencarian studi menggunakan kata kunci yang sesuai dengan topik penelitian, kemudian dilakukan penyaringan studi berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah ditetapkan. Selanjutnya, dilakukan ekstraksi data dan penilaian kualitas studi menggunakan *checklist* Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Hasil: Dari 1.405 studi yang diperoleh melalui pencarian kata kunci, dihasilkan 7 studi *cohort* yang terinklusi yang dipublikasikan di PubMed, Science Direct, Epistemonikos, dan Directory of Open Access Journals (DOAJ). Studi-studi tersebut menyatakan jenis kelamin dominan adalah wanita dan rerata usia sampel adalah 46,75 tahun. Seluruh studi melaporkan insidens penyakit NAFLD lebih dari 10% dengan rerata 18%. Rerata durasi tidur pada sampel penelitian yang menderita NAFLD cukup variatif. Dari 7 studi, 4 studi menunjukkan durasi tidur pendek memiliki hubungan signifikan terhadap penyakit ini, 2 studi lainnya menunjukkan kaitannya dengan durasi tidur panjang, dan 1 studi menyatakan tidak ada hubungan kausatif antara keduanya.

Kesimpulan: Ada keterkaitan antara durasi tidur dengan risiko terjadinya NAFLD, namun belum dapat disimpulkan secara pasti durasi tidur pendek atau panjang yang memiliki pengaruh signifikan terhadap kejadian penyakit ini.

Kata kunci: *Non-alcoholic Fatty Liver Disease*, durasi tidur, usia produktif, *cohort*

Vinson Evan Thenardy (C011191022)
dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

THE EFFECT OF SLEEP DURATION ON THE RISK OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) IN THE WORKING-AGE POPULATION: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a disease that occurs due to the accumulation of fat in the liver that is not caused by excessive alcohol consumption, long-term drug use, or genetic disorders. Its prevalence in the world reaches 25.24% and is expected to increase in the Asian region. Sleep is a physiological activity related to liver function. One population that is prone to decreased sleep quality is the working-age population. Poor sleep quality is closely related to decreased sleep duration. Through this systematic review, the researcher wants to know more about the effect of sleep duration on the risk of NAFLD in the working-age population.

Methods: This research uses the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) protocol. At first, a study search was carried out using keywords that matched the research topic, then a study was filtered based on the predetermined inclusion and exclusion criteria. Furthermore, data extraction and study quality assessment was carried out using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) checklist.

Results: From 1,405 studies obtained through keywords search, 7 included cohort studies were generated which were published in PubMed, Science Direct, Epistemikos, and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). These studies state that the dominant sex is female and the mean age of the sample is 46.75 years. All studies report an incidence of NAFLD of more than 10% with a mean of 18%. The average sleep duration in research samples suffering from NAFLD is quite varied. Of the 7 studies, 4 studies showed that short sleep duration had a significant relationship with this disease, 2 other studies showed a link with long sleep duration, and 1 study stated that there was no causative relationship between these two variables.

Conclusion: There is a relationship between sleep duration and the risk of NAFLD, but it cannot be concluded with certainty that short or long sleep duration has a significant effect on the incidence of this disease.

Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease, sleep duration, working-age, cohort

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK	vi
HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME	vii
KATA PENGANTAR	viii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat bagi Masyarakat Umum	4
1.4.2 Manfaat bagi Institusi	4
1.4.3 Manfaat bagi Peneliti.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD)	5
2.1.1 Definisi <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD).....	5

2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD)	6
2.1.3 Patogenesis <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD).....	7
2.1.4 Manifestasi Klinis <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD) ...	9
2.1.5 Diagnosis <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD).....	9
2.1.6 Aspek Laboratorium <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD)	10
2.1.7 Penatalaksanaan <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD)	11
2.1.8 Prognosis <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD).....	12
2.2 Tidur.....	13
2.2.1 Definisi Tidur	13
2.2.2 Aspek Fisiologis Tidur	13
2.2.3 Dampak Terganggunya Aktivitas Tidur.....	15
2.2.4 Aktivitas Tidur pada Populasi Usia Produktif.....	15
2.3 Keterkaitan Durasi Tidur terhadap Penyakit <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD)	16
2.4 Kerangka Teori	19
2.5 Kerangka Konsep.....	20
2.6 Hipotesis	20
BAB 3 METODE PENELITIAN	21
3.1 Desain Penelitian	21
3.2 Variabel Penelitian.....	21
3.3 Sumber Penulisan.....	21
3.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	22
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	22
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	22

3.5 Manajemen Prosedur Penulisan.....	23
BAB 4 HASIL PENELITIAN	24
4.1 Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literatur	24
4.2 Karakteristik Studi Inklusi	25
4.3 Hasil <i>Assessment</i> Studi Inklusi	30
4.4 Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin.....	31
4.5 Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Rerata Usia.....	32
4.6 Rerata Durasi Tidur pada Sampel Penelitian yang Menderita NAFLD ..	32
4.7 Persentase Jumlah Kejadian NAFLD pada Sampel Penelitian.....	33
BAB 5 PEMBAHASAN	34
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	37
6.1 Kesimpulan	37
6.2 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN.....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patogenesis penyakit NAFLD	8
Gambar 2.2	Kerangka teori penelitian.....	19
Gambar 2.3	Kerangka konsep penelitian.....	20
Gambar 4.1	Alur pencarian dan penyeleksian studi dengan protokol <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>	24
Gambar 4.2	Distribusi sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin.....	31
Gambar 4.3	Distribusi sampel penelitian berdasarkan rerata usia.....	32
Gambar 4.4	Rerata durasi tidur pada sampel penelitian yang menderita NAFLD	32
Gambar 4.5	Persentase jumlah kejadian NAFLD pada sampel penelitian.....	33

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Karakteristik Studi Inklusi	27
Tabel 4.2	Hasil <i>Assessment</i> Studi Inklusi (Newcastle-Ottawa <i>Scale</i>).....	30

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) merupakan penyakit yang terjadi akibat penumpukan lemak dalam hati yang tidak berkaitan dengan konsumsi alkohol berlebih. Secara umum, penyakit ini meliputi spektrum luas, mulai dari *Non-alcoholic Fatty Liver* (NAFL) tanpa terjadinya inflamasi pada sel hepatosit, hingga *Non-alcoholic Steatohepatitis* (NASH) yang menunjukkan telah terjadinya proses nekroinflamasi (Benedict & Zhang, 2017).

Keberadaan penyakit hati ini tidak jauh dari masyarakat. Insidensnya meningkat pada kalangan obesitas, penderita diabetes melitus, memiliki perilaku sedenter, maupun hidup dengan pola konsumsi yang tidak sehat (Kudaravalli & John, 2021). Di sisi lain, terdapat pula studi mengenai kejadian NAFLD sebesar 8-19% pada populasi non-obesitas di wilayah Asia (Fan et al., 2017).

Data epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi NAFLD di dunia mencapai 25,24%. Prevalensi tertinggi ditemukan pada daerah Amerika Selatan dan Timur Tengah (30%), sementara Afrika memiliki prevalensi terendah (13%) oleh karena keterbatasan penelitian. Beban kesehatan yang ditimbulkan penyakit ini sangat tinggi terutama di wilayah Eropa dan Amerika Serikat (Mitra et al., 2020).

Di wilayah Asia, kejadian penyakit NAFLD juga diperkirakan akan meningkat oleh karena populasi penduduk yang bertambah banyak.

Prevalensi penyakit ini di Asia sangat bervariasi, mulai dari 12,5-38% di Daratan Tiongkok, 23-26% di Jepang, 27% di Korea, 12-51% di Taiwan, 28% di Hongkong, 9-32% di India, dan 5-30% di wilayah lain seperti Indonesia, Malaysia, dan Sri Lanka. Di Indonesia secara khusus, faktor risiko NAFLD ditemukan cukup lazim dan terus meningkat (Fan et al., 2017; Sarin et al., 2020; Wong et al., 2018). Dari aspek laboratorium, ditemukan sebuah studi di Amerika Serikat yang melaporkan terjadi peningkatan enzim hati alanin aminotransferase (ALT) sebesar hampir 90%, dari 2,3% menjadi 4,2% (Mitra et al., 2020).

Tidur merupakan aktivitas fisiologis yang sangat penting dalam kehidupan manusia. Tidur sangat berkaitan erat dengan fungsi hati. Data menunjukkan adanya hubungan dua arah antara gangguan tidur dan terjadinya progresivitas penyakit hati. Tidur dipandang sebagai indikator yang dapat diintervensi dari aspek terapeutik pada penderita gangguan hati (Marjot et al., 2021). Penelitian lain pada tikus di Jepang menunjukkan terjadinya steatosis hati dan resistensi insulin yang diinduksi oleh perilaku kurang tidur (Shigiyama et al., 2018).

Menurut Badan Pusat Statistik, seseorang dikategorikan berusia produktif jika termasuk dalam rentang usia antara 15-64 tahun. Persentase penduduk usia produktif di Indonesia dari hasil Sensus Penduduk tahun 2020 mencapai 70,72% (Badan Pusat Statistik, 2020). Idealnya, populasi usia produktif harus menjalani aktivitas tidur sekitar 7-9 jam (Chaput et al., 2018). Akan tetapi, demi meningkatkan produktivitas di masa kini, seseorang dituntut untuk bekerja sepanjang waktu dan tak jarang tidak memperoleh

waktu tidur yang adekuat. Berdasarkan permasalahan tersebut, peneliti ingin mengetahui lebih dalam pengaruh durasi tidur terhadap risiko terjadinya penyakit NAFLD pada populasi usia produktif.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan urgensi penyakit NAFLD dan adanya pengetahuan mengenai terganggunya aktivitas tidur pada populasi usia produktif, maka dirumuskan sebuah rumusan masalah sebagai berikut: “Pada populasi usia produktif, bagaimanakah pengaruh durasi tidur terhadap risiko terjadinya penyakit *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh durasi tidur terhadap risiko terjadinya penyakit NAFLD pada populasi usia produktif.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui insidens penyakit NAFLD.
2. Mengetahui rerata durasi tidur pada penderita NAFLD.
3. Mengetahui hubungan durasi tidur dengan risiko terjadinya penyakit NAFLD.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Masyarakat Umum

Meningkatkan kesadaran masyarakat terutama populasi usia produktif, tentang pentingnya menerapkan pola hidup sehat yang meliputi durasi tidur adekuat guna mengurangi risiko terjadinya penyakit NAFLD.

1.4.2 Manfaat bagi Institusi

Sebagai sumber daya untuk melakukan penelitian lanjutan yang berkaitan dengan aktivitas tidur serta penyakit NAFLD.

1.4.3 Manfaat bagi Peneliti

Memperluas wawasan dan pengalaman peneliti mengenai pengaruh durasi tidur terhadap risiko terjadinya penyakit NAFLD pada populasi usia produktif.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*

2.1.1 **Definisi *Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)***

Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan terminologi umum yang digunakan untuk menggambarkan terjadinya penumpukan lemak pada hati, ditandai dengan adanya steatosis hati melalui hasil radiologi maupun histologi. Diagnosis penyakit ini dapat ditegakkan jika penyebab sekunder steatosis hati tidak ditemukan, seperti konsumsi alkohol secara berlebihan, penggunaan obat-obatan jangka panjang, serta kelainan genetik (Kudaravalli & John, 2021). Batas jumlah konsumsi alkohol yang dapat dikategorikan sebagai penderita NAFLD adalah kurang dari 210 gram/minggu atau 30 gram/hari untuk pria dan 140 gram/minggu atau 20 gram/hari untuk wanita (Choi et al., 2020). Beberapa uji klinis mengenai NAFLD menetapkan angka sekitar 14 kali minum per minggu sebagai batas konsumsi alkohol berlebihan. Konsumsi di bawah batas tersebut diklasifikasikan dalam konsumsi alkohol tingkat sedang (Weng & Dunn, 2019).

Secara histopatologi, kondisi hati disebut NAFLD jika pada pemeriksaan biopsi terdapat lebih dari 5-10% sel hepatosit dengan *droplet* lemak. Penyakit ini memiliki beberapa fase hingga menuju stadium akhir, dimulai dari steatosis sederhana, steatohepatitis,

fibrosis, sirosis, hingga berkembang menjadi karsinoma hepatoselular (Kudaravalli & John, 2021). Saat ini, terdapat klasifikasi sederhana penyakit NAFLD, yaitu NAFLD/NASH primer yang berkaitan dengan resistensi insulin, NAFLD/NASH primer yang tidak berkaitan dengan resistensi insulin, serta NAFLD/NASH sekunder (Araújo et al., 2018).

2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Terdapat berbagai etiologi dan faktor risiko yang berkaitan dengan kejadian NAFLD, yaitu obesitas, diabetes, dislipidemia, resistensi insulin, pajanan arsenik, sindrom metabolik, serta riwayat keluarga tingkat pertama. Mortalitas penderita NAFLD erat kaitannya dengan penyakit kardiovaskular, oleh karena faktor risiko sindrom metabolik (Frediani et al., 2018; Kudravalli & John, 2021). Aspek genetik yang berhubungan dengan penyakit ini adalah adanya mutasi gen PNPLA3 serta termasuk dalam ras Hispanik. Gen PNPLA3 diketahui meningkatkan risiko steatosis, insidens NASH, maupun tingkat keparahan fibrosis (Iqbal et al., 2019).

Studi lain juga melaporkan peningkatan kejadian NAFLD pada ras Asia, bahkan seseorang dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) normal dilaporkan dapat pula mengalami penyakit ini (Fan et al., 2017). Hal ini berkaitan dengan gen PNPLA3 dan aktivitas mikrobiota usus (Denkmayr et al., 2018). Penyakit lain seperti *polycystic ovarian*

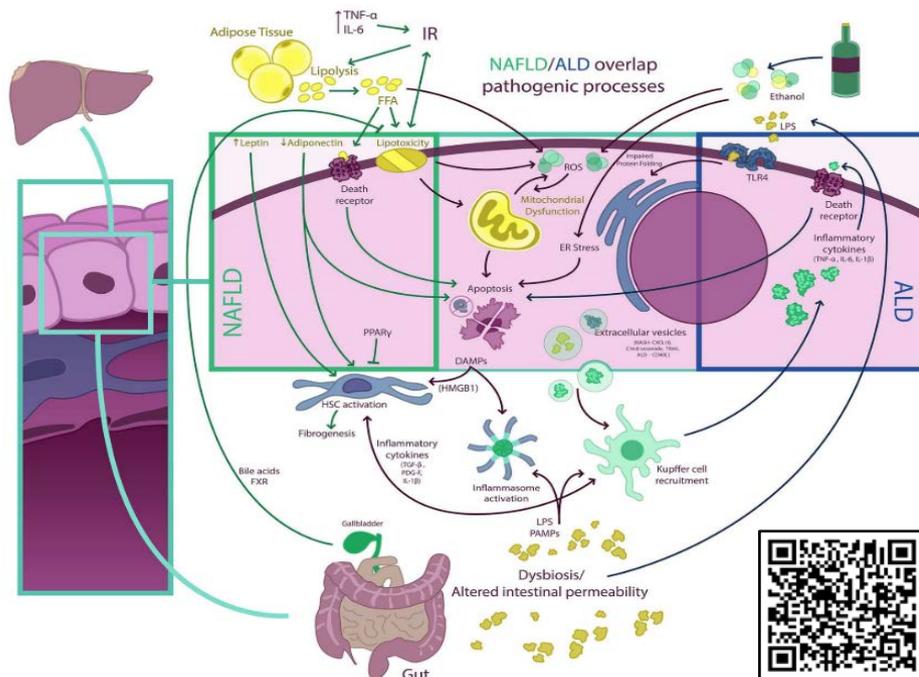
syndrome (PCOS) dan *obstructive sleep apnea* (OSA) juga dapat menjadi faktor risiko terjadinya NAFLD. Perempuan dengan PCOS akan mengalami hiperandrogenemia. Hal ini berkorelasi secara dua arah dengan kejadian resistensi insulin. Resistensi insulin akan meningkatkan sintesis androgen, menurunkan produksi *sex hormone binding globulin* (SHBG), sehingga makin meningkatkan sirkulasi androgen bebas. Pada sisi yang lain, kondisi patologis yang ditemukan pada OSA adalah gangguan pertukaran gas, yang akan meningkatkan sitokin proinflamasi, disfungsi endotel, stres oksidatif, disregulasi metabolik, dan pada akhirnya meningkatkan resistensi insulin (Benedict & Zhang, 2017).

2.1.3 Patogenesis *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Pada mulanya, patogenesis penyakit NAFLD dikenal dengan teori *two-hit model*. *Hit* pertama berkaitan dengan proses resistensi insulin yang menyebabkan penumpukan trigliserida dalam sitoplasma sel hepatosit yang kemudian disebut sebagai steatosis. Proses penumpukan ini dipicu oleh peningkatan transportasi asam lemak bebas dan trigliserida ke hati dan penurunan proses ekskresi. Karbohidrat yang berlebihan juga mendorong terjadinya sintesis *de novo* asam lemak di hati. Tingginya asam lemak menyebabkan sel hati rentan mengalami cedera (*hit* kedua). Cedera ini ditimbulkan oleh beberapa faktor, seperti oksidasi asam lemak peroksisomal, produksi *reactive oxygen species* (ROS), metabolisme sitokrom P450, serta

metabolisme alkohol. Selain itu, faktor risiko obesitas juga berperan dalam hit kedua melalui pelepasan mediator-mediator inflamasi oleh jaringan adiposa, aktivasi sel stelata, dan fibrosis portal pada hit kedua berhubungan dengan kejadian resistensi insulin yang pada akhirnya berkembang menjadi *Non-alcoholic Steatohepatitis* (NASH) (Kudaravalli & John, 2021).

Seiring berkembangnya studi mengenai NAFLD, terdapat perubahan hipotesis terkait patogenesis penyakit ini sehingga dikenal menjadi teori *multiple-hit* (ditunjukkan pada **Gambar 2.1**). Peningkatan sitokin proinflamasi dapat dipengaruhi oleh diet fruktosa secara berlebihan (Fang et al., 2018). Mikrobiota usus (terutama *Proteobacteria*) mempengaruhi penyerapan nutrisi serta memicu



Gambar 2.1. Patogenesis penyakit NAFLD (Idalsoaga et al., 2020)
(QR Code dapat dipindai untuk melihat informasi gambar lebih lanjut.)

terjadinya inflamasi melalui ligan *toll-like receptor* (TLR). Hal ini kemudian dapat dikaitkan dengan perkembangan steatosis dan fibrosis. Sawar usus yang terganggu juga memudahkan proses translokasi bakteri sehingga mendorong proses inflamasi lebih lanjut. Selain itu, terjadi pula ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6) dan faktor-faktor yang berasal dari sel adiposa (adiponektin, IL-37). Pada akhirnya, terbentuk siklus yang tidak berujung, meliputi terjadinya kematian sel hepatosit (*ballooning*), aktivasi sel Kupffer dan endotel sinusoid hati yang menarik lebih banyak sel imun, serta aktivasi sel stelata yang meningkatkan proses fibrosis (Benedict & Zhang, 2017; Idalsoaga et al., 2020; Tilg et al., 2021).

2.1.4 Manifestasi Klinis *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Manifestasi klinis yang ditunjukkan penderita NAFLD luas dan tidak spesifik. Kelelahan (*fatigue*) merupakan gejala yang paling sering ditunjukkan penderita. Gejala lain yang ditimbulkan berupa nyeri perut bagian atas (tajam maupun tumpul), kecemasan, rasa haus, kembung, hingga terlambat memulai tidur (Khoonsari et al., 2017).

2.1.5 Diagnosis *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Penyakit NAFLD dapat didiagnosis melalui pemeriksaan laboratorium maupun radiologi. Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk menguji fungsi hati. Tes ini meliputi enzim hati alanin

aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), laktat dehidrogenase (LT), albumin, globulin, bilirubin, dan *prothrombin time* (PT). Di samping itu, pemeriksaan radiologi yang dapat dilakukan adalah USG abdomen. Pemeriksaan baku emas (*gold standard*) untuk mendiagnosis penyakit ini adalah biopsi hati (Kudaravalli & John, 2021). Dari hasil biopsi, akan dilakukan penilaian menurut *NAFLD Activity Score* (NAS). Untuk menilai ada tidaknya fibrosis, dapat dilakukan penilaian dengan *Clinical Research Network* (CRN) (Iqbal et al., 2019).

Terdapat sistem penilaian lain yang dapat digunakan untuk mengukur perkembangan penyakit hati ini pada penderita dengan sindrom metabolik (NAFLD-MS). Lima prediktor klinis yang digunakan adalah $IMT \geq 25$, rasio $AST/ALT \geq 1$, $ALT \geq 40$, diabetes melitus tipe 2, dan obesitas sentral (Saokaew et al., 2017).

2.1.6 Aspek Laboratorium *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Di samping pemeriksaan histopatologi, pemeriksaan laboratorium juga dikembangkan guna mendeteksi berbagai aspek penyakit NAFLD, mulai dari diagnosis hingga pemantauan perjalanan penyakit. Terdapat berbagai penanda tes, baik langsung maupun tidak langsung, yang menggambarkan terjadinya proses fibrosis dalam hati penderita. Penanda fibrosis yang bersifat tidak langsung (demografi pasien dan pemeriksaan umum), antara lain serum aminotransferase, *cytokeratin-18* (CK-18), serta sistem penilaian seperti rasio aspartat

aminotransferase (AST)/platelet ratio index (APRI), NAFLD Fibrosis Score (NFS), Fibrosis-4 (FIB-4) index, BARD score, FibroTest, dan ActiTest. Sedangkan, penanda fibrosis yang bersifat langsung (pemeriksaan khusus) adalah matriks ekstraselular, yaitu asam hialuronat, fibronektin, elastin, dan laminin, yang dinilai melalui panel *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) dan FibroSpect II (Altamirano et al., 2020; Iqbal et al., 2019).

Pemeriksaan laboratorium penderita NAFLD menunjukkan adanya sedikit peningkatan serum aminotransferase dan rasio AST/ALT bernilai kurang dari 1. Hal ini dapat dibedakan pada penderita penyakit hati yang berkaitan dengan alkohol. Pada penderita AFLD, rasio AST/ALT bernilai lebih dari 2. Pada pasien yang juga menderita HIV atau HCV, pemeriksaan APRI dapat dipertimbangkan untuk dilakukan (Iqbal et al., 2019). Risiko mortalitas meningkat apabila terjadi peningkatan GGT. Pada perjalanan penyakit yang lanjut, kondisi lain yang dapat ditemukan adalah hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia, trombositopenia, dan pemanjangan PT (Kudaravalli & John, 2021).

2.1.7 Penatalaksanaan *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Penderita NAFLD sangat direkomendasikan untuk mengubah gaya hidup untuk mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular. Penurunan berat badan disarankan sebesar 3-5% pada kasus steatosis sederhana dan 7-10% pada kasus NASH. Proses menurunkan berat

badan harus dipantau berkala agar tidak melebihi 1,6 kg per minggu, oleh karena dapat mencetuskan terjadinya inflamasi portal yang mengarah ke fibrosis (Muhammad, 2019). Selain itu, penderita NAFLD harus mengontrol faktor risiko lainnya, seperti hiperlipidemia dan diabetes. Pasien dianjurkan untuk mengurangi konsumsi karbohidrat simpleks maupun fruktosa. Pengobatan yang diberikan bersifat mengontrol faktor risiko pencetus NAFLD. Jika perjalanan penyakit telah memasuki fase NASH dengan sirosis, maka memerlukan *follow-up* dengan USG setiap 6 bulan untuk mendeteksi karsinoma hepatoselular (Kudaravalli & John, 2021).

2.1.8 Prognosis *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Risiko mortalitas akibat penyakit kardiovaskular dapat terjadi pada penderita NAFLD oleh karena adanya gangguan metabolisme, bahkan risikonya lebih tinggi dibanding kematian akibat penyakit hati. Secara umum, NAFLD merupakan penyakit yang bersifat progresif lambat. Prognosis NAFLD bergantung pada fase perjalanan penyakitnya: fase steatosis sederhana umumnya non-progresif dan reversibel, sedangkan sirosis dapat berkembang dari kejadian NASH. Perjalanan penyakit ini ke arah fibrosis dapat dinilai menggunakan NFS ataupun FIB-4 *index*. NFS mengukur parameter usia, IMT, kadar glukosa darah, rasio AST/ALT, hitung trombosit, serta albumin; sementara parameter FIB-4 antara lain usia, AST, ALT, dan hitung trombosit (Iqbal et al., 2019). Jika tidak mendapat penanganan yang

tepat, kasus NASH dengan atau tanpa sirosis dapat berkembang menjadi karsinoma hepatoselular sebesar 0-3% dalam 7-20 tahun (Kudaravalli & John, 2021).

2.2 Tidur

2.2.1 Definisi Tidur

Tidur merupakan salah satu aktivitas fisiologis dalam tubuh manusia. Pada saat tidur, terjadi penurunan kesadaran, motilitas otot rangka, serta respons sensorik secara reversibel pada seseorang. Aktivitas tidur seseorang dapat diukur dengan polisomnografi (PSG) berdasarkan rekaman elektroensefalografi (EEG). Selain PSG, kualitas tidur juga dapat dinilai secara motorik menggunakan aktigrafi (ACG). Tidur berfungsi dalam proses integrasi dan konsolidasi memori, detoksifikasi/homeostasis neuronal, restorasi fungsi-fungsi dalam tubuh, serta perkembangan otak pada bayi dan anak (Brinkman et al., 2021; Feriante & Araujo, 2021; Frank & Heller, 2019).

2.2.2 Aspek Fisiologis Tidur

Secara fisiologis, aktivitas tidur berhubungan dengan irama sirkadian yang diatur nukleus suprachiasmaticus di hipotalamus. Nukleus ini menerima informasi dari sel saraf di retina yang berfungsi menangkap cahaya, dan pada akhirnya terjadi pelepasan hormon

ACTH, prolaktin, norepinefrin, dan melatonin (Feriante & Araujo, 2021).

Tidur memiliki beberapa fase, antara lain *non rapid eye movement* (NREM) 1-3 yang berperan dalam 75-80% dari keseluruhan tidur dan *rapid eye movement* (REM) dalam 20-25% sisanya. Masing-masing fase menunjukkan gelombang yang berbeda sesuai pengukuran polisomnografi. Setiap malam, terjadi 4-5 siklus NREM dan REM. Siklus awal berlangsung 70-100 menit, siklus berikutnya masing-masing 90-120 menit. NREM tahap 1 berlangsung sekitar 1-7 menit, tahap 2 sekitar 10-25 menit, dan tahap 3 kira-kira 20-40 menit. REM merupakan fase tidur yang bekerja saat seseorang bermimpi. Seluruh otot tubuh selain otot ekstraokular dan diafragma mengalami kelumpuhan atau atonik, untuk mencegah terjadinya manifestasi stimulus saraf menjadi impuls otot yang sebenarnya (Brinkman et al., 2021; Patel et al., 2021).

Durasi tidur seseorang bervariasi sesuai kelompok usia. Semakin tua usia seseorang, semakin sedikit durasi tidur seseorang. Hal ini dipengaruhi berbagai faktor, seperti faktor penyakit komorbiditas, obat-obatan, perubahan aktivitas, dan lingkungan. Rekomendasi durasi tidur menurut *National Sleep Foundation* (NSF) untuk usia produktif (15-64 tahun) adalah sekitar 7-9 jam (Chaput et al., 2018).

2.2.3 Dampak Terganggunya Aktivitas Tidur

Seseorang yang aktivitas tidurnya terganggu dapat mengalami berbagai dampak negatif. Saat kurang tidur, sistem saraf simpatis akan bekerja sepanjang hari sehingga meningkatkan produksi noradrenalin dan adrenalin. Hal ini menyebabkan peningkatan penanda inflamasi serta penurunan salah satu sel imunitas bawaan, yaitu sel *natural killer* (Jawabri & Raja, 2021). Dampak lainnya adalah terjadinya stres, masalah somatik (nyeri kepala dan abdomen), serta psikososial (gangguan emosi). Dalam jangka waktu yang lebih lama, tidur yang terganggu dapat berdampak pada penyakit kardiovaskular, metabolik (obesitas dan diabetes melitus tipe 2), kanker, bahkan kematian (Medic et al., 2017).

2.2.4 Aktivitas Tidur pada Populasi Usia Produktif

Pola aktivitas tidur pada populasi usia produktif cukup beragam. Aktivitas populasi usia produktif akan menentukan durasi tidur yang dijalani. Pekerjaan dianggap menjadi penentu utama durasi tidur seseorang, sehingga semakin banyak pekerjaan seseorang, memiliki risiko untuk mengalami durasi tidur lebih kurang dibandingkan satu pekerjaan saja. Pada akhirnya, hal ini dapat memperburuk produktivitas kerja seseorang. Terdapat penelitian di Amerika Serikat yang menunjukkan kualitas tidur yang menurun pada dewasa muda dan mahasiswa, seiring dengan beban kerja/belajar yang tinggi. Hal ini juga dikaitkan dengan kondisi kesehatan mental sampel penelitian

yang terganggu (Becker et al., 2018; Jansen et al., 2020). Penelitian lain di negara yang sama menunjukkan peningkatan prevalensi durasi tidur pendek pada pekerja dewasa dari tahun 2010 hingga 2018 (Khubchandani & Price, 2020). Selain itu, beberapa bidang pekerjaan yang terkait dengan keselamatan, seperti bidang kedokteran, hukum, dan transportasi, juga dilaporkan mengalami gangguan tidur (Grandner, 2017).

2.3 Keterkaitan Durasi Tidur terhadap Penyakit *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Terganggunya durasi tidur seseorang diduga berdampak pada kejadian penyakit NAFLD. Menurut penelitian Um et al. di Korea Selatan, seseorang dengan durasi tidur kurang maupun lebih, sama-sama memiliki risiko mengalami steatosis hati dan memiliki skor FIB-4 menengah hingga tinggi (Um et al., 2021). Secara khusus, kurangnya durasi tidur seseorang akan meningkatkan sitokin TNF- α dan IL-6. Keduanya merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam patogenesis NAFLD. Sitokin-sitokin ini menginduksi proses lipolisis sel adiposit, sehingga menyebabkan peningkatan asam lemak bebas di hati. Durasi tidur yang kurang juga mengganggu kerja aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), sehingga meningkatkan kadar kortikosteroid dan kortisol dalam plasma, mendorong terjadinya mobilisasi lemak dari jaringan perifer ke hati, dan pada akhirnya meningkatkan resistensi insulin (J. H. Kim et al., 2019; Perumpail et al., 2017).

Sebuah penelitian yang dilakukan Marin-Alejandre et al. terhadap 94 penderita NAFLD dengan obesitas dan 40 orang sehat dengan IMT normal di Spanyol menunjukkan hubungan dua arah antara tidur dan penyakit ini. Gangguan tidur dapat berkontribusi pada patogenesis NAFLD, sementara NAFLD secara timbal balik dapat mengganggu pola tidur seseorang (Marin-Alejandre et al., 2019). Kurang tidur dapat pula berhubungan dengan gangguan homeostasis leptin dan ghrelin. Peningkatan kadar ghrelin dan penurunan kadar leptin dipicu oleh peningkatan nafsu makan. Orang yang mengalami kurang tidur juga sering mengabaikan aktivitas fisik oleh karena padatnya aktivitas yang dilakukan setiap hari (D. Kim et al., 2018; J. H. Kim et al., 2019). Mekanisme lain yang turut berperan saat seseorang mengalami kurang tidur adalah penekanan salah satu antioksidan kuat, yaitu melatonin, sehingga memicu terjadinya inflamasi kronis, serta meningkatkan risiko penyakit hati dan kardiovaskular (Um et al., 2022).

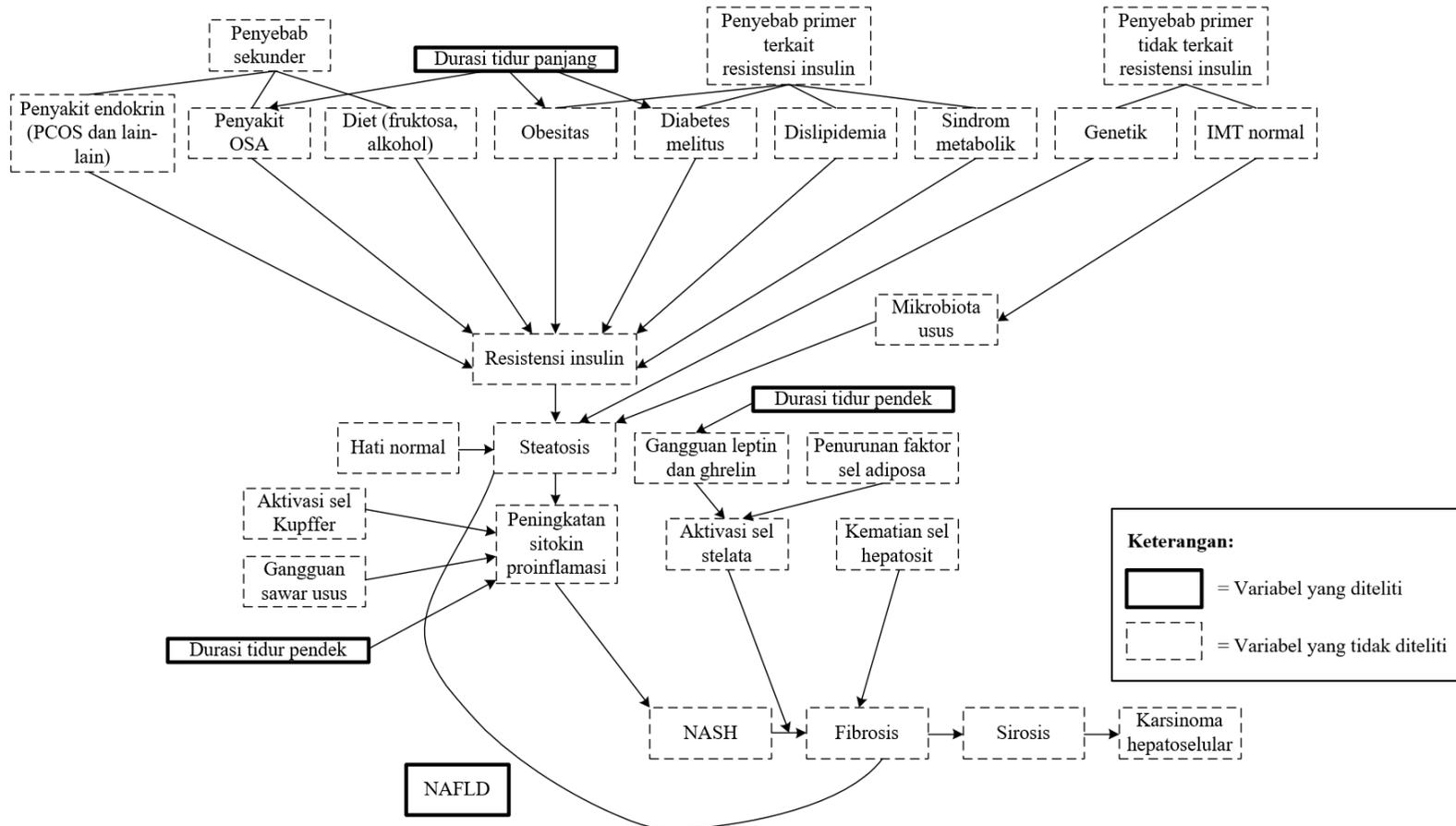
Pada sisi yang lain, durasi tidur berlebih juga dikaitkan dengan kejadian NAFLD. Durasi tidur yang lebih panjang dapat mengganggu metabolisme tubuh melalui mekanisme gaya hidup sedenter, diet tidak sehat, serta masalah komorbid lainnya, misalnya depresi dan hipertensi. Gangguan metabolisme tubuh akan meningkatkan risiko terjadinya obesitas dan diabetes melitus tipe 2 (Tan et al., 2018). Penelitian J. H. Kim et al. di Korea Selatan menunjukkan skor NAFLD yang lebih tinggi pada kelompok sampel yang memiliki durasi tidur panjang dibanding pendek, dengan menyesuaikan beberapa variabel perancu, seperti tidur siang dan kerja bergilir saat malam hari. Hal ini berkaitan dengan pengeluaran energi total, laju metabolik istirahat, aktivitas

fisik, serta diet yang menginduksi proses termogenesis. Dengan bertambahnya durasi tidur, maka proses pengeluaran energi akan berkurang (J. H. Kim et al., 2019). Um et al. mengemukakan bahwa seseorang dengan durasi tidur berlebih memiliki risiko mengalami penyakit lain, antara lain OSA, insomnia, peningkatan fragmentasi tidur, serta latensi tidur (Um et al., 2021). Liu et al. di Tiongkok dalam penelitiannya menyatakan kejadian *sleep apnea* akibat durasi tidur berlebih dapat memicu stres oksidatif, inflamasi sistemik, dan disfungsi endotel (Liu et al., 2016).

Berdasarkan penelitian-penelitian yang dikemukakan, durasi tidur yang ideal sesuai rekomendasi NSF dapat dipertimbangkan menjadi salah satu promosi kesehatan dalam pencegahan dan manajemen NAFLD.

2.4 Kerangka Teori

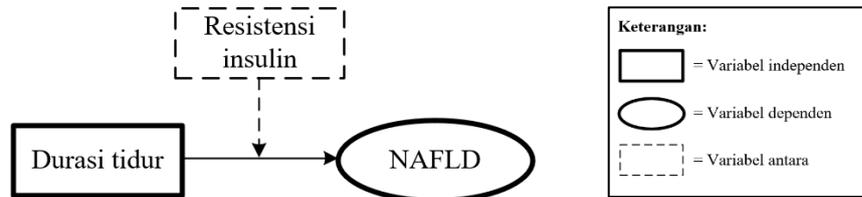
Kerangka teori dalam penelitian ini ditunjukkan pada **Gambar 2.2**.



Gambar 2.2. Kerangka teori penelitian

2.5 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini ditunjukkan pada **Gambar 2.3**.



Gambar 2.3. Kerangka konsep penelitian

2.6 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

- a. Hipotesis alternatif (H_a): Durasi tidur memiliki pengaruh signifikan terhadap risiko terjadinya penyakit NAFLD pada populasi usia produktif.
- b. Hipotesis nol (H_0): Durasi tidur tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap risiko terjadinya penyakit NAFLD pada populasi usia produktif.