

TESIS

ANALISIS FAKTOR RESIKO GANGGUAN KOGNITIF PADA *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD)

RISK FACTOR ANALYSIS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

Disusun dan diajukan oleh

RIZQULLOH TAUFIQUL HAKIM BARSAH

C015192001



**DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



HALAMAN JUDUL

ANALISIS FAKTOR RESIKO GANGGUAN KOGNITIF PADA *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD)

RISK FACTOR ANALYSIS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh

RIZQULLOH TAUFIQUL HAKIM BARSAH

C015192001

**DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2024



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

ANALISIS FAKTOR RESIKO GANGGUAN KOGNITIF PADA NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

RISK FACTOR ANALYSIS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

Disusun dan diajukan oleh :

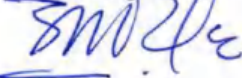
RIZQULLOH TAUFIQUEL HAKIM BARSAH

Nomor Pokok : C015192001

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 11 Juni 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

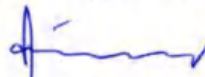
Menyetujui

Pembimbing Utama



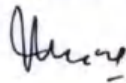
dr. Wasis Udaya, SpPD, K-Ger
NIP. 19580412 198703 1002

Pembimbing pendamping



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

Ketua Program Studi S1 Sesi 1



I. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)
7506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



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



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda – tangan dibawah ini:

Nama : dr. Rizulloh Taufiqul Hakim Barsah

NIM : C015192001

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul : “analisis faktor resiko gangguan kognitif pada non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juni 2024

Yang menyatakan,

dr. Rizulloh Taufiqul Hakim Barsah



ABSTRAK

Latar belakang dan tujuan: Akumulasi lipid hati merupakan ciri khas penyakit hati, yang disebut sebagai penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD). Menurut penelitian terbaru, mungkin ada hubungan antara NAFLD dan gangguan kognitif, yaitu mengenai memori dan perhatian. Penelitian ini bertujuan untuk mendefinisikan bentuk defisit kognitif yang terkait dengan variabel-variabel risiko dan menentukan faktor-faktor yang berkontribusi terhadap gangguan kognitif pada pasien NAFLD. Bahan dan Metode: Sebuah penelitian observasional analitik dilakukan di Rumah Sakit Pendidikan Wahidin Sudirohusodo di Indonesia dari tahun 2023 hingga 2024. Sebanyak 126 pasien NAFLD diikutsertakan, dan fungsi kognitif dinilai dengan menggunakan instrumen Montreal Cognitive Assessment Indonesia (MoCA-INA). Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 25.

Hasil: Di antara 126 pasien NAFLD yang dianalisis, 63 (50%) menunjukkan gangguan kognitif, terutama berupa defisit memori. Obesitas dan dislipidemia secara signifikan terkait dengan gangguan kognitif, dengan obesitas menunjukkan peningkatan risiko 4,5 kali lipat dan dislipidemia 2,5 kali lipat. Namun hipertensi dan diabetes melitus tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan gangguan kognitif.

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan prevalensi gangguan kognitif pada pasien NAFLD dan menyoroti obesitas dan dislipidemia sebagai faktor risiko yang signifikan untuk penurunan kognitif pada populasi ini. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui hubungan antara NAFLD dan gangguan kognitif.

Kata kunci: NAFLD, gangguan kognitif, faktor risiko, MoCA-INA, penyakit hati, memori



ABSTRACT

Background and objective: Hepatic lipid accumulation is a defining feature of liver diseases, referred to as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). There may be a connection between NAFLD and cognitive impairment, namely concerning memory and attention, according to recent studies. This study aimed to define the forms of cognitive deficits associated with these risk variables and determine the factors contributing to cognitive impairment in NAFLD patients. **Material and Methods:** An analytical observational study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Teaching Hospital in Indonesia from 2023 to 2024. A total of 126 NAFLD patients were included, and cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment Indonesia (MoCA-INA) instrument. Statistical analysis was performed using SPSS version 25.

Results: Among the 126 NAFLD patients analyzed, 63 (50%) exhibited cognitive impairment, primarily as memory deficits. Obesity and dyslipidemia were significantly associated with cognitive impairment, with obesity presenting a 4.5-fold increased risk and dyslipidemia a 2.5-fold increased risk. However hypertension and diabetes mellitus did not show significant associations with cognitive impairment.

Conclusions: This study underscores the prevalence of cognitive impairment in NAFLD patients and highlights obesity and dyslipidemia as significant risk factors for cognitive decline in this population. Further longitudinal studies are needed to explore the relationship between NAFLD and cognitive impairment.

Keywords: NAFLD, cognitive impairment, risk factors, MoCA-INA, liver disease, memory



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat 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.** Rektor Universitas Hasanuddin 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** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, sekaligus selaku guru dan juga penguji karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya mulai dari perencanaan hingga akhir penyusunan karya akhir ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, membimbing, mengarahkan, mengayomi, serta membantu dalam setiap kesulitan yang saya hadapi selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. AM Takdir Musbah Sp.An, KMN-FIPM** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat - nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.
5. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Guru Besar kami, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Periode 2009-2017, Ketua Unit Penjamin Mutu Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan penguji karya akhir saya, Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan untuk senantiasa membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya per nasional, maupun karya akhir ini. Terima kasih telah menjadi guru yang bisa memberikan curahan ilmu pengetahuan dan menjadi panutan bagi saya,



dan juga terima kasih telah menjadi sosok orang tua yang selalu memberikan nasihat dan motivasi positif.

6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas dan yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Endy Adnan, PhD, Sp.PD, K-R**, selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **dr. Wasis Udaya Sp.PD, Sp.K-GER**, selaku pembimbing utama karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya mulai dari perencanaan hingga akhir penyusunan karya ilmiah ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok panutan sebagai guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, mendidik, membimbing, mengarahkan, memberikan nasihat dan motivasi.
9. **DR.dr. Nu'man AS Daud Sp.PD, Sp.K-GEH**, selaku pembimbing kedua karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya mulai dari perencanaan hingga akhir penyusunan karya ilmiah ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok panutan sebagai guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, mendidik, membimbing, mengarahkan, memberikan nasihat dan motivasi.
10. **dr. Arifin Seweng M.PH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
12. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga



sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Ibu Fira, serta Pak Razak dan kak asmy**, terima kasih bantuannya selama ini.

14. Kepada teman-teman seperjuangan angkatan saya, Januari 2020 (**dr. Arief Kamil, dr. Zulfikar Waspada, dr. Baharudin Wahyu, dr. Robi, dr. Ilham Syahid Ruray, dr. Indra darmawan Sp.PD, dr. Fidelia elvira, dr. Edwinda desi ratu, dr. Fitriani Syamsul, dr. Aulia Istiqomah, dr. Andi Puspa Ratu Sp.PD, dr. Endang Murtini Sp.PD, dr. Andi Reni Amita, dr. Dian Pora, dr. Wulansari Mangampa**). Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya.
15. Kepada **dr. Muhammad Zulfitriah** dan **dr. Audrey** saya ucapkan terima kasih karena telah membantu dalam proses pembuatan dan publikasi dari tesis saya.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya ingin mengucapkan terimakasih kepada kedua orang tua saya yang sangat saya sayangi dan cintai **Alm. dr. Bardah Sp.N – dr. Sa'adah Sp.A** dan juga kepada istri dan anak saya **dr. Kinanta – Muhamad Radeska** untuk semua dukungan cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, dan kepada saudara saya **dr. Nabilah Fajriah Barsah, dr. Naufal Amanullah Barsah dan Muhammad Raihan Barsah** serta keluarga besar yang dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Juni 2024

Rizqulloh Taufiqul Hakim Barsah



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
ABSTRAK	iv
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL	x
BAB I 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	3
1.4.1 Manfaat akademis.....	3
1.4.2 Manfaat klinis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD).....	4
etiologi dan Patogenesis.....	5



2.1.2	Diagnosis	7
2.2	Fungsi Kognitif	10
2.2.1	Definisi	10
2.2.2	Domain fungsi kognitif.....	10
2.3	Diagnosis gangguan kognitif	12
2.4	Gangguan Kognitif Pada pasien NAFLD	15
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP		20
3.1	Kerangka Teori	20
3.2	Kerangka Konsep.....	21
3.3	Hipotesis Penelitian	21
BAB IV METODE PENELITIAN.....		22
4.1	Desain Penelitian	22
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	22
4.3	Populasi dan sampel Penelitian.....	22
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	22
4.4.1	Kriteria Inklusi.....	22
4.4.2	Kriteria eksklusi.....	23
4.5	Perkiraan Besar Sampel Penelitian	23
4.6	Metode Pengambilan sampel	24
4.7	Analisa Data.....	24
4.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	24
4.9	Definisi Penelitian.....	26



4.10 Alur Penelitian	27
BAB V HASIL PENELITIAN.....	28
5.1 Karakteristik penelitian.....	28
5.2 Sebaran gangguan kognitif berdasarkan faktor resiko.....	30
5.3 Hubungan faktor resiko dengan gangguan kognitif pada pasien NAFLD.....	31
5.4 Analisis Multivariate Faktor Risiko Gangguan Kognitif.....	32
BAB VI PEMBAHASAN	33
BAB VII PENUTUP	36
7.1 Ringkasan.....	36
7.2 Kesimpulan	36
7.3 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA.....	37



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis NAFLD	6
Gambar 2. Ultrasonografi NAFLD.....	9
Gambar 3. Mekanisme yang mungkin berkontribusi pada disfungsi kognitif pada NAFLD	15



DAFTAR TABEL

Table 1. Derajat NAFLD berdasarkan USG.....	8
Table 2. karakteristik umum penelitian	29
Table 3. Sebaran Gangguan Kognitif menurut Domain	29
Table 4. Sebaran gangguan kognitif berdasarkan faktor resiko	30
Table 5. Hubungan faktor resiko dengan gangguan kognitif	31
Table 6. Analisis Multivariate Faktor Risiko Gangguan Kognitif	32



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit perlemakan hati non alkohol atau *Non-Alcoholic Fatty Liver disease* (NAFLD) didefinisikan sebagai spektrum penyakit yang berkaitan dengan penimbunan lemak di hati mulai dari *Non-Alcoholic Fatty Liver* (NAFL) (*simple steatosis*) hingga *Steatosis Non-Alkohol* (NASH) yang dapat berkembang menjadi fibrosis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler.¹

Prevalensi NAFLD di negara-negara barat berkisar antara 20% -30% pada populasi umum dan 80% -90% pada individu dengan obesitas.² Prevalensi NAFLD di Asia sekitar 25% dimana 8-19% orang asia dengan indeks massa tubuh kurang dari 25kg/m² ditemukan menderita NAFLD.³ Di Indonesia penelitian mengenai NAFLD belum diteliti secara menyeluruh. Studi yang dilakukan oleh *Suharjo B et al* di Palembang, menemukan prevalensi NAFLD sebesar 7,9% dimana 39% pasien memiliki indeks massa tubuh normal.⁴ Prevalensi NAFLD di Indonesia yang didiagnosis menggunakan ultrasonography ditemukan 51.04%.⁵

Beberapa tahun terakhir disfungsi kognitif dihubungkan dengan penyakit NAFLD. Dilaporkan 70% kasus NAFLD menimbulkan masalah pada fungsi kognitif terutama pada daya ingat, perhatian, konsentrasi, dan kebingungan yang berdampak negatif pada kehidupan

kualitas hidup.⁶



Seo et al melakukan penelitian pada 4.472 orang dewasa yang berusia 20-59 tahun menemukan bahwa NAFLD secara independen dikaitkan dengan kinerja kognitif yang lebih rendah, terlepas dari penyakit kardiovaskular dan faktor risiko lainnya. Pada penelitian ini ditemukan bahwa NALFD secara signifikan berpengaruh terhadap fungsi daya ingat.⁷

Penelitian sebelumnya telah menemukan bahwa NAFLD dikaitkan dengan fungsi kognitif yang lebih buruk. Secara umum, Faktor resiko yang berhubungan dengan gangguan kognitif antara lain usia, tingkat pendidikan, riwayat hipertensi, pemakaian obat-obatan, kadar LDL yang tinggi.⁸

Charlotte et al yang melakukan penelitian mengenai prevalensi dan faktor risiko gangguan kognitif pada obesitas dan NAFLD terhadap 180 sampel penelitian menyimpulkan bahwa gangguan kognitif multidomain terdapat pada 40% dari kelompok individu dengan obesitas berat, dengan fungsi eksekutif dan memori sebagai domain yang paling terpengaruh. Gangguan kognitif tidak terbatas pada pasien dengan NAFLD atau NASH, tetapi jenis kelamin laki-laki kolesterol LDL rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif.⁹

Liu et al melakukan penelitian terhadap 1.651 peserta yang 795 (48,2%) di antaranya memiliki NAFLD secara longitudinal mengenai NAFLD dan perubahan kognitif pada orang dewasa paruh baya dan lansia menemukan bahwa jenis kelamin, umur obesitas (IMT), hipertensi, DM dan dislipidemia memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian

itif.¹⁰



Berdasarkan latar belakang diatas penulis tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara faktor resiko gangguan kognitif pada pasien NAFLD.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah faktor resiko apa saja yang menjadi penyebab gangguan kognitif pada NAFLD?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Untuk mengetahui faktor resiko gangguan kognitif pada NAFLD.

1.3.2 Tujuan khusus

- Menganalisis faktor resiko gangguan kognitif pada pasien NAFLD
- Mengetahui jenis gangguan kognitif berdasarkan faktor resiko pada pasien NAFLD

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademis

Memberikan informasi ilmiah mengenai faktor resiko apa saja yang menyebabkan gangguan kognitif pada NAFLD.

1.4.2 Manfaat klinis

Meningkatkan mutu pelayanan terhadap pencegahan awal gangguan kognitif pada



Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

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

Penyakit perlemakan hati non-alkohol (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/ NAFLD*) merupakan kondisi steatosis hepatic, inflamasi, dan kerusakan hepatosit.¹¹ Di negara Barat dan berbagai negara di Asia, perubahan gaya hidup dan diet meningkatkan prevalensi obesitas dan sindrom metabolik yang sejalan dengan peningkatan insiden dari NAFLD.¹²

Berdasarkan *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* NAFLD adalah istilah menyeluruh yang mencakup semua tingkat dan stadium penyakit yang mengacu pada populasi di mana $\geq 5\%$ hepatosit menunjukkan steatosis makrovaskular tanpa adanya penyebab alternatif steatosis yang dapat diidentifikasi pada individu yang minum sedikit atau tidak minum alkohol (didefinisikan sebagai <20 g/hari untuk wanita dan <30 g/hari untuk pria). Spektrum penyakit ini meliputi NAFL yang ditandai dengan steatosis hepatic makrovaskular disertai dengan peradangan ringan dan NASH yang juga ditandai dengan adanya peradangan dan cedera seluler (pembengkakan), dengan atau tanpa fibrosis dan akhirnya sirosis dengan tanda adanya pita-pita septa berserat yang mengarah pada pembentukan nodul sirosis.¹³

Spektrum kelainan hati pada NAFLD mulai dari steatosis sederhana (simple steatosis)



kondisi inflamasi dan fibrosis, steatohepatitis disertai kondisi inflamasi, dan

kondisi sirosis. Kondisi steatosis sederhana ditandai dengan deposisi lemak pada hepatosit tanpa fibrosis. Pada steatohepatitis dapat disertai *hepatocellular ballooning* atau kondisi inflamasi lobular disertai fibrosis peri selular. Kondisi tersebut dapat berkembang menjadi sirosis yang juga ditandai dengan fibrosis yang lebih berat dan *nodular scarring*.¹⁴

2.1.1 Etiologi dan Patogenesis

Sindrom metabolik didefinisikan dengan adanya obesitas perut, resistensi insulin perifer, hipertensi, dan dislipidemia. Beberapa ciri sindrom metabolik, yaitu inflamasi sistemik, disfungsi pembuluh darah, aterosklerosis, dan apnea tidur obstruktif (OSA), sering dikaitkan dengan gangguan kognitif, yang memunculkan konsep sindrom kognitif metabolik. Ini semua adalah fitur yang juga terkait dengan NAFLD.⁶

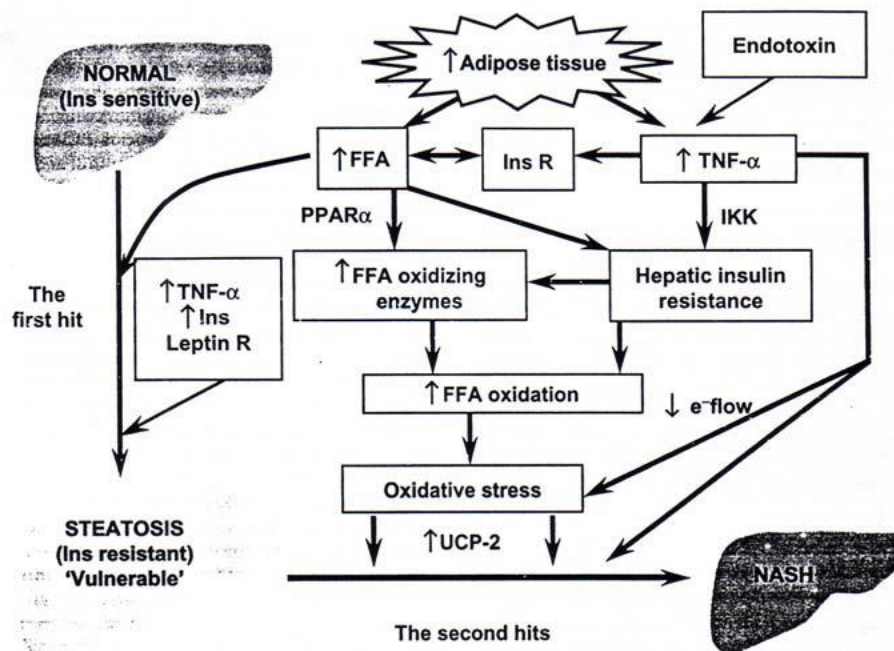
NAFLD berhubungan erat dengan sindrom metabolik yang meliputi obesitas, resistensi insulin, hipertensi, diabetes melitus tipe 2, dislipidemia. Dimana pada sekitar 90% penderita dengan NAFLD memenuhi satu kriteria dari sindroma metabolik dan sekitar 33% penderita memenuhi tiga atau lebih kriteria dari sindroma metabolik. “*Two Hit Hypothesis*” yang diajukan oleh Day dan James menjelaskan proses terjadinya steatosis, fibrosis dan sirosis. Telah diduga bahwa komponen dalam sindroma metabolik terlibat dalam patogenesis teori “*Two Hit*” ini.¹⁵

“*Hit*” pertama yaitu terjadinya steatosis hepatitis, dimana terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan dan perombakan dari trigliserida. Adanya resistensi insulin diduga
aruh besar pada awal terjadinya NAFLD. “*Hit*” kedua berhubungan dengan



peningkatan kadar stress oksidatif dan inflamasi yang terjadi pada sindroma metabolik. Dimana, kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan lipid peroksidase yang meningkat akan mengaktifkan sel-sel stellate yang menyebabkan terjadinya steatohepatitis dan fibrogenesis sehingga dapat menyebabkan perkembangan NAFLD menuju NASH dan sirosis hati.¹⁶

Peningkatan asupan FFA (*Free Fatty Acid*) dapat menimbulkan efek sitotoksik langsung terhadap sel hati (kelebihan asam lemak). Konsep mengenai toksisitas selular yang disebabkan asam lemak masih sangat bervariasi dan melalui mekanisme yang kompleks. Mekanisme tidak langsung yang penting adalah peroksidase lipid asam lemak tak jenuh.¹⁷



Gambar 1. Patogenesis NAFLD



2.1.2 Diagnosis

Diagnosis NAFLD ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pencitraan hati dan biopsi hati.

1. Pemeriksaan laboratorium

Perlu diketahui bahwa pemeriksaan laboratorium tidak dapat secara akurat membedakan steatosis dengan steatohepatitis, dan NAFLD dengan perlemakan hati alkoholik. Peningkatan nilai aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) ataupun keduanya biasa terdapat pada penderita NAFLD dengan peningkatan 4 kali batas normal. Derajat peningkatan nilai aminotransferase tidak dapat digunakan sebagai faktor prediksi. Meskipun dalam beberapa kasus nilai ALT lebih tinggi dari AST.¹⁸

2. Pemeriksaan pencitraan

Metode pencitraan yang umum digunakan untuk mendeteksi NAFLD adalah ultrasonography (USG), *Computerized Tomography* (CT) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Untuk diagnosis NAFLD, pemeriksaan USG hati adalah pilihan pencitraan yang umum dan paling banyak digunakan dalam praktek klinik dan penelitian di masyarakat. Hal ini dikarenakan mudah dikerjakan, biaya relatif murah,

invasive, banyak tersedia dan mempunyai nilai akurasi yang baik. Untuk



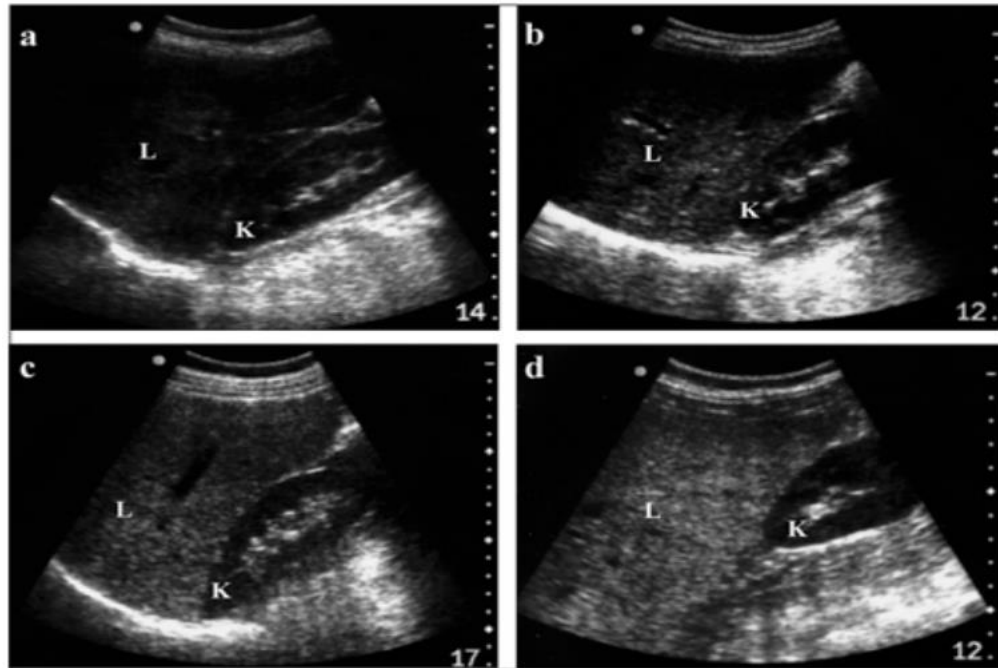
mendeteksi steatosis, pemeriksaan USG mempunyai sensitivitas sebesar 89% dan spesifisitas 93%. Pada pemeriksaan USG, perlemakan hati memberikan gambaran peningkatan *Echogenic Diffuse* yang disebut '*Bright Liver*' dengan atenuasi posterior dibandingkan dengan echogenitas ginjal. Pada umumnya perlemakan hati bersifat difus, tetapi pada beberapa kasus dapat bersifat lokalis (localized) yang mengenai sebagian parenkim hati.^{18,19}

Berdasarkan penilaian gambaran echogenitas hati dan pembuluh darah intrahepatik, secara USG perlemakan hati dapat dibedakan dalam 3 derajat, yakni derajat ringan, derajat sedang dan derajat berat.²⁰

Table 1. Derajat NAFLD berdasarkan USG

1	Derajat Ringan (Mild)	Peningkatan echogenitas difus parenkim hati dibandingkan dengan korteks ginjal, tetapi pembuluh darah intrahepatik masih tervisualisasi normal.
2	Derajat Sedang (Moderate)	peningkatan echogenitas difus moderat parenkim hati dengan visualisasi pembuluh darah intrahepatik sedikit kabur
3	Derajat Berat (Severe)	Peningkatan echogenitas hati nyata dengan sulitnya visualisasi dari dinding vena porta dan diafragma. Bagian hati yang lebih dalam juga mungkin sulit di visualisasikan.





Gambar 2. Ultrasonografi sagittal menunjukkan intensitas echogenitas di kedua parenkima hati (L) dan korteks renal (K). Gambar (a) tidak adanya steatosis, (b) derajat ringan, (c) derajat sedang, dan (d) derajat berat

3. Biopsi hati

Hasil histopatologi dari biopsi hati merupakan *'gold standart'* untuk diagnosis NAFLD. Biopsi hati adalah satu-satunya metoda diagnosis NAFLD yang dapat membedakan berbagai derajat NAFLD dari steatosis sederhana, steatohepatitis, dengan dan tanpa fibrosis dan sirosis. Hasil biopsi hati tidak dapat digunakan untuk membedakan antara NAFLD dengan penyakit perlemakan hati alkoholik karena

7a memiliki gambaran histologi yang sama.¹⁸



2.2 Fungsi Kognitif

2.2.1 Definisi

Kognisi adalah suatu proses dalam memperoleh pengetahuan dan pemahaman melalui pemikiran, pengalaman, dan indera. Fungsi kognitif adalah kemampuan mental untuk memberikan atensi, belajar, berpikir, mengingat, memecahkan masalah, mengambil keputusan, menggunakan bahasa, perceptual dan mengenali emosi²¹

2.2.2 Domain fungsi kognitif

Berdasarkan DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), fungsi neuro-kognitif terdiri dari 6 domain, yaitu:²¹

1. Atensi

Adalah kemampuan untuk mempertahankan perhatian pada suatu rentang waktu (*sustained attention*), mempertahankan perhatian meskipun terdapat stimulus pengacau (*selective attention*), melakukan dua tugas dalam waktu yang bersamaan (*divided attention*), dan kecepatan dalam menyelesaikan suatu tugas (*processing speed*).

2. Fungsi eksekutif

Adalah kemampuan untuk membuat perencanaan (*planning*), mengambil keputusan (*decision making*), menyimpan dan memanipulasi informasi (*working memory*), atkan umpan balik/koreksi untuk menyelesaikan masalah (*responding to /error correction*), memilih solusi yang tepat dalam menyelesaikan suatu



masalah (*overriding habit/inhibition*), dan kemampuan untuk mengalihkan konsep, tugas, atau merespon aturan (*mental flexibility*)

3. Belajar dan memori

Adalah kemampuan untuk segera mengulang informasi yang diterima (*immediate memory*), mengulang informasi yang baru-baru diterima (*recent memory*), mengulang informasi lama (*long term memory*), dan pembelajaran implisit. *Recent memory* terdiri dari beberapa aspek yaitu *free recall* (kemampuan mengulang kembali sebanyak mungkin informasi yang diberikan), *cued recall* (kemampuan mengulang kembali informasi sesuai syarat tertentu), dan *recognition memory* (kemampuan mengenali suatu objek). *Long term memory* terdiri dari *semantic memory* (pengetahuan akan hal-hal yang umum dijumpai dalam kehidupan sehari-hari) dan *autobiographical memory* (ingatan terhadap seseorang atau suatu kejadian). Pembelajaran implisit adalah kemampuan yang diperoleh secara natural tanpa disadari karena pengalaman yang berulang-ulang.

4. Bahasa

Adalah kemampuan untuk menamakan sesuatu (*naming*), menemukan suatu kata (*word finding*), kelancaran berbahasa (*fluency*), tata bahasa (grammar and syntax), dan memahami maksud dari suatu kata atau kalimat.



5. Fungsi perceptual-motorik

Adalah kemampuan untuk mengenali/mengidentifikasi suatu objek yang tampak (*visual perception*), melakukan suatu tugas yang memerlukan koordinasi visual dan motorik (*visuoconstructional*), mengintegrasikan persepsi dengan suatu gerakan yang bertujuan (*perceptual-motor*), meniru atau memperagakan suatu gerakan (*praxis*), persepsi spiritual/intuisi (*gnosis*).

6. Kognisi sosial

Adalah kemampuan untuk mengenali emosi (*recognition of emotions*) dan menilai status mental (misal: isi pikiran, keinginan, niat) orang lain (*theory of mind*).

2.3 Diagnosis gangguan kognitif

Beberapa instrumen pemeriksaan yang sering digunakan untuk deteksi awal gangguan fungsi kognitif adalah dengan menggunakan MoCA-INA (*Montreal Cognitive Assessment*)

Instrumen MoCA memeriksakan beberapa domain kognitif, yaitu:

- Fungsi eksekutif: dinilai dengan *trail-making B* (1 poin),
- Visuospasial dinilai dengan *clock drawing test* (3 poin) dan
- menggambar kubus 3 dimensi (1 poin).
- Bahasa: menyebutkan 3 nama binatang (3 poin), mengulang 2 kalimat (2
- poin), kelancaran berbahasa (1 poin).

elayed recall: menyebutkan kembali kata setelah 5 menit (5 poin).



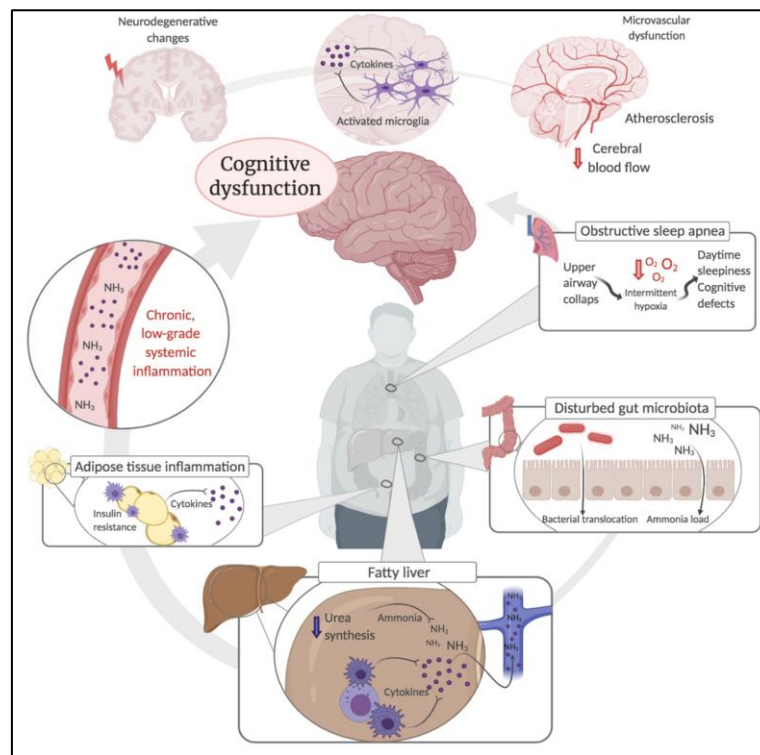
- Atensi: menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin),
- *forward digit span* and *backward digit span* (masing-masing 1 poin).
- Abstraksi: menilai kesamaan suatu benda (2 poin).
- Orientasi: menilai menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota (masing-masing 1 poin).

Total skor maksimal adalah 30. Fungsi kognitif dianggap normal bila didapatkan skor ≥ 26 . Penyesuaian dengan tingkat pendidikan perlu dilakukan, dimana untuk subjek yang menjalani pendidikan ≤ 12 tahun ditambahkan 1 poin bila total poin < 30 .



2.4 Gangguan Kognitif Pada pasien NAFLD

NAFLD merupakan penyakit multisystem dan beberapa ciri klinis NAFLD telah dikaitkan dengan gangguan kognitif. Beberapa mekanisme yang mungkin berkontribusi terhadap disfungsi kognitif seperti efek sistemik dari NAFLD dan neuro-inflamasi, disfungsi metabolik di hati dan Amonia, aterosklerosis dan disfungsi serebrovaskular, neuro-degenerasi dan *Obstructive Sleep Apnoea*.⁶



Gambar 4. Mekanisme yang mungkin berkontribusi pada disfungsi kognitif pada NAFLD



Ciri umum NAFLD adalah peradangan kronis tingkat rendah. Peradangan sistemik telah diusulkan sebagai penyebab disfungsi kognitif pada NAFLD dan sindrom metabolik, tetapi tidak jelas bagaimana peradangan menyebar ke otak. sitokin dan faktor pro inflamasi lainnya dapat mengganggu fungsi otak. Mereka dapat masuk ke otak melalui transpor aktif atau masuk secara langsung.⁶

Penyakit hati dan otak memiliki faktor penentu risiko metabolik yang sama, termasuk resistensi insulin, tekanan darah tinggi, kelebihan berat badan, gaya hidup dan hiperlipidemia. Variabel-variabel ini sering kali berkorelasi dengan NAFLD dan telah dikaitkan dengan peningkatan gangguan pembuluh darah kecil di otak, yang mengakibatkan lesi pada *white matter*, pendarahan mikro di otak, dan atrofi otak. Selain itu, NAFLD ditandai dengan peningkatan inflamasi yang menginduksi aktivitas trombosit, ketidakseimbangan pro-koagulan dan disfungsi endotel, yang dapat menyebabkan perubahan pembuluh darah otak dan mikrovaskuler. Sirkulasi otak juga dapat terpengaruh dalam hal aliran dan suplai darah otak, yang pada akhirnya dapat menyebabkan iskemia mikrovaskuler, kerusakan jaringan otak, atrofi, dan penurunan kognitif.²²

Amonia adalah molekul neurotoxic yang dengan mudah melintasi sawar darah-otak dan berperan penting dalam patogenesis encephalopathic hepatic. Pada NAFLD, hanya sedikit yang diketahui tentang interaksi antara amonia dan disfungsi kognitif. *Felipo et al* menunjukkan bahwa kombinasi hyperammonemia dan peradangan sistemik kronis tingkat



rendah pada pasien dengan NASH non-sirosis dikaitkan dengan gangguan neuropsikiatri yang umumnya dikaitkan dengan hyperammonemia dalam konteks sirosis.²³

Bukti saat ini menunjukkan bahwa NAFLD secara independen terkait dengan disfungsi pembuluh darah, yang mengakibatkan komplikasi serebrovaskular. Disfungsi serebrovaskular kronis dan gangguan aliran darah otak pada akhirnya dapat menyebabkan perubahan neurodegenerative permanen di otak. Meskipun hubungan antara penyakit makrovaskular di otak dan penurunan kognitif sudah jelas, penelitian yang menilai dampak aterosklerosis dan disfungsi serebrovaskular terhadap gangguan kognitif pada pasien NAFLD masih diperlukan.⁶

Penyakit metabolik seperti NAFLD terbukti secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko menurunnya cara berpikir dan daya ingat (demensia). Mekanisme patogenetik yang mendasari demensia sangat kompleks; demensia dapat terjadi sebagai komplikasi dari berbagai penyakit dan anamnesis yang akurat sangat penting.²⁴ Khususnya, NAFLD dan demensia terbukti memiliki banyak faktor risiko yang sama. Sebaliknya, beberapa penelitian menunjukkan tidak ada hubungan antara NAFLD dan gangguan kognitif atau antara NAFLD dan demensia. Sebagai contoh, sebuah penelitian melaporkan bahwa diabetes atau hipertensi yang disertai dengan penyakit hati kronis tidak terkait dengan gangguan kognitif. Pasien dengan NAFLD yang menjalani biopsi hati tidak menunjukkan peningkatan risiko demensia.²⁴ Terlepas dari laporan-laporan ini, pasien dengan NAFLD



sekitar empat kali lebih besar untuk mengalami disfungsi kognitif daripada

individu kontrol.²⁵ Pasien dengan NAFLD yang berusia di atas 60 tahun menunjukkan fungsi kognitif yang lebih rendah dibandingkan dengan individu dengan usia yang sama tanpa NAFLD.²⁶

Sebuah tinjauan sistematis melaporkan bahwa pasien dengan NAFLD menunjukkan kecenderungan untuk mengalami penurunan fungsi kognitif dan beberapa domain kognitif yang terkait dengan fungsi kognitif umum, kecepatan mental, perhatian, dan fleksibilitas mental terpengaruh. Secara anatomis, NAFLD menunjukkan integritas materi putih yang abnormal, berkurangnya volume otak serebral, dan perubahan pembuluh darah yang menyimpang yang menyebabkan kinerja kognitif yang buruk, yang dianggap sebagai ciri utama demensia.²⁵ Teknik *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) telah mengungkapkan bahwa pasien dengan NAFLD menunjukkan atrofi otak total, sementara alat spectroscopy inframerah telah menunjukkan bahwa aktivitas otak menurun pada pasien NAFLD. Demikian pula, Pasien dengan NAFLD menunjukkan aliran darah otak total yang lebih rendah dan volume jaringan otak total pada MRI, kesulitan dalam melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari, dan fungsi kognitif yang lebih rendah pada *Symbol-Digit Substitution Test and Serial Digit Learning Test*.²⁷

Yu et al dalam penelitiannya mengenai Hubungan antara NAFLD terkait Disfungsi Metabolik dan Gangguan Kognitif menemukan bahwa Dibandingkan dengan pasien *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) tanpa atau hiperglikemia, prediabetes memiliki risiko dua kali lipat mengalami gangguan kognitif



berdasarkan skor *Symbol Digit Substitution Test* (SDST). Selain itu, OR dari gangguan kinerja pada SDST hampir tiga kali lipat pada pasien MAFLD dengan diabetes, dibandingkan dengan pasien MAFLD dengan gula darah yang normal.²⁸ Demikian pula, penelitian cross-sectional lainnya melaporkan bahwa NAFLD saja tidak terkait dengan kognisi, tetapi NAFLD yang dikombinasikan dengan T2DM secara signifikan terkait dengan gangguan fungsi visuospatial.²⁹

Miao et al melakukan penelitian mengenai hubungan gangguan kognitif dengan tingkat keparahan NAFLD dan kerusakan hippocampus menemukan bahwa Dibandingkan dengan kontrol, pasien dengan NAFLD memiliki memori jangka pendek dan panjang yang lebih buruk. Pencitraan dengan MRI menunjukkan bahwa pasien dengan steatohepatitis non alkoholik menunjukkan kehilangan volume pada hippocampus kiri dan subregional subiculum dan pre-subiculum. Hasil lainnya dikatakan bahwa pasien dengan steatohepatitis non alkoholik mengalami penurunan aktivasi hippocampus kiri. Kerusakan hippocampus tersebut berkontribusi pada skor memori yang lebih rendah.³⁰

George et al dalam sistemik review mengemukakan bahwa dari sebelas penelitian observational yang melibatkan 7978 peserta dengan usia rata-rata 51 tahun. Pasien yang menderita NAFLD memiliki kinerja kognitif yang buruk dalam domain kognisi umum, kecepatan mental, perhatian dan kecepatan psiko-motorik, dan ide, abstraksi, kreasi figural, dan fleksibilitas mental.¹

