

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT FIBROSIS DENGAN
GANGGUAN KOAGULASI PADA *METABOLIC-
ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE* (MAFLD) NON
SIROSIS**

*ASSOCIATION BETWEEN SEVERITY OF FIBROSIS AND
COAGULATION DISORDERS IN NON-CIRRHOTIC
METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE (MAFLD)*

IIN ALFRIANI AMRAN



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT FIBROSIS DENGAN
GANGGUAN KOAGULASI PADA *METABOLIC-
ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE* (MAFLD) NON
SIROSIS**

TESIS

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

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

**Diajukan oleh:
IIN ALFRIANI AMRAN**

**Kepada
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT FIBROSIS DENGAN GANGGUAN KOAGULASI
PADA METABOLIC – ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE (MAFLD) NON SIROSIS**

**ASSOCIATION BETWEEN SEVERITY OF FIBROSIS AND COAGULATION
DISORDERS IN NON – CIRROTIC METABOLIC ASSOCIATED LIVER DISEASE (MAFLD)**

Disusun dan diajukan oleh :

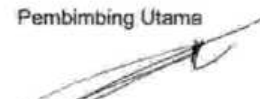
IIN ALFRIANI AMRAN

Nomor Pokok : C0152010011

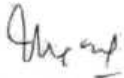
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 16 Oktober 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

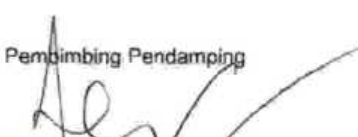
Pembimbing Utama


Dr. dr. Tutik Harlanti, SpPD, K-HOM
NIP. 19660916 199803 2 001

Ketua Program Studi Spesialis 1


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
121001

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. M. Luthfi Parewangi, SpPD, K-GEH
NIP. 197-12022005021002

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana


Prof. Dr. dr. Haniyati Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 19680530 1996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Iin Alfriani Amran

NIM : C015201011

Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : "Hubungan Antara Derajat Fibrosis Dengan Gangguan Koagulasi Pada *Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) Non Sirosis* " adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian 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, 15 Oktober 2024

Yang Menyatakan,



dr. Iin Alfriani Amran



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat, hidayah, serta inayah-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 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, guru, dan orang tua saya selama menjalani Pendidikan dari awal masuk pendidikan hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu dalam melaksanakan pendidikan selama ini serta memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam, juga telah menjadi sosok guru dan orang tua yang sangat berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya serta arahan nya kepada saya.
3. **DR. dr. H. Andi Muh. Takdir, SpAn, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit dalam.
4. **Prof. DR. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami, juga mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, beliau sekaligus sebagai penguji karya akhir saya, guru serta orang tua saya yang sangat berharga sejak awal masuk pendidikan di prodi ilmu penyakit dalam hingga saat ini, terima kasih banyak telah senantiasa banyak meluangkan waktu, tenaga, serta ntuk mendidik, memberikan banyak ilmu, mengarahkan, dan memberi nasehat serta motivasi kepada saya serta selalu an keluar di saat saya menemukan kesulitan selama pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.



r. **Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD** selaku Ketua

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas kesediaan beliau untuk selalu dapat meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing kami baik saat visite maupun pada saat pembacaan ilmiah di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru sekaligus orang tua yang sangat berharga yang senantiasa mengajar, membimbing dan memberikan nasihat kepada kami selama menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

6. **DR. dr. Harun Iskandar, Sp.PD K-P, SpP (K)**, selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus juga pembimbing akademik saya, dan sekaligus pembimbing refarat 1 saya. Terimakasih atas kesediaannya untuk senantiasa memberikan ilmu, arahan, memotivasi dan membantu dalam mengerjakan tugas-tugas selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
7. **Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.d, Sp.PD, K-HOM** selaku mantan Sekretaris Departemen Ilmu penyakit dalam dan **dr. Endy Adnan, Ph.d, Sp.PD, K-R** Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam terpilih, terimakasih atas ilmu, bimbingan dan arahannya selama saya menempuh proses pendidikan.
8. **Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM** selaku pembimbing karya akhir saya. Terimakasih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan, serta kesediaan meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas akhir saya.
9. **Dr. dr. A. M. Luthfi Parewangi Sp.PD, K-GEH** selaku pembimbing karya akhir saya. Terima kasih atas kesediaan meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas akhir saya .
10. **Dr. dr. Sahyudin, Sp.PD, K-HOM**, selaku penguji tesis saya. Terima kasih atas kesediaan meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya.



Syahriani, Sp.PD, K-R selaku pembimbing referat 2 saya. 1 atas kesediaan meluangkan banyak waktunya dalam ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam

menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya.

12. **DR. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD**, selaku pembimbing Laporan Kasus saya. Terima kasih atas kesediaan beliau meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya selama pendidikan.
13. **Dr. Sudirman Katu, Sp.PD.K-PTI**, selaku pembimbing paper nasional saya, Terima kasih atas kesediaan beliau meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya selama pendidikan.
14. **dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** selaku pembimbing statistik saya. Terima Kasih atas kesediaannya meluangkan banyak waktu untuk memberikan ilmu, arahan, bimbingan dan koreksi selama proses penyusunan tesis saya.
15. Seluruh Guru-guru Besar, para Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa mendidik, memberikan ilmu yang sangat bermanfaat dan banyak membantu saya dalam memperoleh pengalaman selama pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam
16. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. PTN UNHAS, RS. Akademis Jaury, RS. Islam Faisal, RS. Stella Maris, RS. Ibnu Sina dan RSUD Mamasa atas segala bantuan, fasilitas dan kerjasamanya selama saya menempuh pendidikan.
17. Para staf pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut banyak membantu selama saya menempuh pendidikan. Kepada Pak Udin,, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Pak Hari, Ibu Yayuk, Pak Razak dan Kak Asmi, saya ucapkan banyak terima kasih,
18. **Teman Angkatan Juli 2020** dr. Munaiva, dr Riandhani, dr. Rubianti, dr



dr. Ika, dr. Lutfi, dr. Zulfitra, dr. Gilang, dr. Satria, dr. Rido .
untuk dapat senantiasa saling membantu, mendukung dan
dalam menjalani proses pendidikan PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit

wat pada peserta PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih atas segala bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada kesempatan ini, tidak lupa pula saya ingin mengucapkan rasa cinta, hormat, dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada ayah dan ibu saya: **Drs. Amran Ambar M.Pd dan Drs. Nurlina, R,** Kakak saya : **Farzan Fahrichal, S.E.** Kepada tante saya : **Surianti S.Pd** , serta seluruh **keluarga besar** saya. Terima kasih atas doa yang tidak pernah putus, kasih sayang dan dukungan yang tiada henti, dan pengorbanan yang tanpa pamrih. Terima kasih juga kepada, **dr. Deo Prasetyo, Sp.B.** atas dukungan sepenuh hati, mendorong saya dengan doa dan *support*. Terima kasih atas kesabaran dan keikhlasan selama beberapa tahun, agar saya dapat menempuh pendidikan sampai selesai.

Terima kasih kepada para sahabat, kerabat, dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan kepada saya selama proses pendidikan.

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

Makassar, 15 Oktober 2024

Iin Alfriani Amran



ABSTRAK

Iin Alfriani amran : HUBUNGAN ANTARA DERAJAT FIBROSIS DENGAN GANGGUAN KOAGULASI PADA *METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE* (MAFLD) NON SIROSIS

Latar Belakang: Istilah *Metabolic-Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) yang diperkenalkan pada tahun 2020 menggantikan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) untuk lebih mencerminkan penumpukan lemak hati yang terkait dengan gangguan metabolisme, termasuk mereka yang memiliki riwayat penggunaan alkohol. MAFLD sering dikaitkan dengan masalah koagulasi akibat disfungsi hati, yang dapat mengganggu keseimbangan faktor pembekuan darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara tingkat keparahan fibrosis MAFLD dengan gangguan koagulasi.

Metode: Penelitian potong lintang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo ini melibatkan 140 subjek dengan MAFLD berusia > 18 tahun, dengan pengambilan sampel berurutan. Pemeriksaan faktor koagulasi melalui sampel darah dengan persetujuan pasien. Uji Mann Whitney digunakan untuk analisis statistik.

Hasil: Penelitian ini melibatkan 140 subjek, dengan usia rata-rata $49,6 \pm 9,7$ tahun. Obesitas ditemukan pada 106 peserta (75,7%), hipertensi pada 42 peserta (30%), trigliserida tinggi (>150 mg/dL) pada 110 peserta (78,6%), dan diabetes pada 41 peserta (29,3%). Tingkat keparahan MAFLD dikategorikan sebagai F1 pada 53 peserta (37,9%) dan F2 pada 87 peserta (62,1%). Studi ini menemukan bahwa pasien dengan fibrosis signifikan (F2) memiliki Waktu Protrombin (PT) yang memanjang, jumlah trombosit yang lebih rendah, dan kadar D-dimer yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan fibrosis ringan (F1) (semua $P < 0,05$). Secara spesifik, PT adalah 21,8 detik pada F2 dibandingkan dengan 13,3 detik pada F1, jumlah trombosit adalah $185 \times 10^3/\mu\text{L}$ pada F2 dibandingkan dengan $221 \times 10^3/\mu\text{L}$ pada F1, dan kadar D-dimer adalah $1,85 \mu\text{g/mL}$ pada F2 dibandingkan dengan $1,5 \mu\text{g/mL}$ pada F1.

Kesimpulan: Penelitian ini menyoroti hubungan antara tingkat keparahan dan perubahan profil koagulasi, dengan menekankan jumlah trombosit, dan kadar D-dimer.



ABSTRACT

Iin Alfriani Amran : *ASSOCIATION BETWEEN SEVERITY OF FIBROSIS AND COAGULATION DISORDERS IN NON-CIRRHOTIC METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE (MAFLD)*

Background: The term Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), introduced in 2020, replaces Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to better reflect liver fat buildup linked to metabolic disorders, including those with a history of alcohol use. MAFLD is often associated with coagulation issues due to liver dysfunction, which can disrupt the balance of blood clotting factors. This study aims to determine the association between MAFLD fibrosis severity and coagulation disorders.

Methods: This cross-sectional study at Dr. Wahidin Sudirohusodo Central General Hospital involved 140 subjects with MAFLD aged ≥ 18 years, with sequential sampling. coagulations factor examination through blood samples with patient consent. Mann Whitney test was used for statistical analysis.

Results: This study involved 140 subjects, with a mean age of 49.6 ± 9.7 years. Obesity was observed in 106 participants (75.7%), hypertension in 42 participants (30%), elevated triglycerides (>150 mg/dL) in 110 participants (78.6%), and diabetes in 41 participants (29.3%). MAFLD severity was categorized as F1 in 53 participants (37.9%) and F2 in 87 (62.1%). This study found that patients with significant fibrosis (F2) had an extended Prothrombin Time (PT), lower platelet count, and higher D-dimer levels compared to patients with mild fibrosis (F1) (all $P < 0.05$). Specifically, PT was 21.8 seconds in F2 compared to 13.3 seconds in F1, platelet count was $185 \times 10^3/\mu\text{L}$ in F2 compared to $221 \times 10^3/\mu\text{L}$ in F1, and D-dimer level was $1.85 \mu\text{g/mL}$ in F2 compared to $1.5 \mu\text{g/mL}$ in F1.

Conclusion: This study highlights a relationship between the severity of MAFLD fibrosis and changes in coagulation profiles, emphasizing the impact on PT, platelet counts, and D-dimer levels.



bolic-associated fatty liver disease (MAFLD), coagulation, bin time, platelet, d-dimer

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	ii
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus:	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)	7
2.2 Hemostasis	12
2.3 Gangguan Koagulasi pada Fibrosis MAFLD Non Sirosis	16
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN	
HIPOTESIS PENELITIAN	20
3.1 Kerangka Teori.....	20
3.2 Kerangka Konsep	21
Metode Penelitian	21
DAFTAR PUSTAKA	22
Metode Penelitian	22
Lokasi dan Tempat Penelitian	22



4.3 Populasi Penelitian	22
4.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	23
4.4.1 Kriteria inklusi	23
4.4.2 Kriteria eksklusi	23
4.5 Jumlah Subjek Penelitian	23
4.6 Metode Pengambilan Sample	24
4.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	24
4.8 Alur Penelitian	29
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	30
5.1 Hasil Penelitian	30
5.1.1 Karakteristik penelitian.....	30
5.1.2 Hubungan Antara Severitas Fibrosis MAFLD non sirosis dengan Gangguan Koagulasi.....	31
5.2 Pembahasan	32
5.2.1 Karakteristik Penelitian.....	32
5.2.2 Hubungan Antara Severitas Fibrosis MAFLD non sirosis Dengan Gangguan Koagulasi.....	34
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	38
6.1 Ringkasan.....	38
6.2 Kesimpulan	39
6.3 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA	40



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komponen trombogenik dan antitrombogenik.....	14
Tabel 2. Nomenklatur protein koagulasi/faktor pembekuan	15
Tabel 3. Karakteristik penelitian	30
Tabel 4. Hubungan antara severitas fibrosis MAFLD non sirosis dengan gangguan koagulasi	31



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Progresi penyakit dari hati yang sehat hingga HCC	9
Gambar 2. Bagan kriteria diagnostik MAFLD	11
Gambar 3. Kaskade Koagulasi	13
Gambar 4. Kemungkinan perubahan dalam kaskade koagulasi, fibrinolisis, trombosit dan disfungsi endotel terkait dengan MAFLD	19



DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN

Singkatan/Istilah	Keterangan
APC	<i>Activated protein C</i>
AT	<i>Antitrombin</i>
aPTT	<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
DMT2	<i>Diabetes Melitus tipe 2</i>
F0	<i>Fibrosis</i>
F1	<i>Fibrosis ringan</i>
F2	<i>Fibrosis signifikan</i>
F3	<i>Fibrosis lanjut</i>
F4	<i>Sirosis</i>
HbA1c	<i>Hemoglobin glikosilasi</i>
HCC	<i>Hepatocellular Carcinoma</i>
HDL-C	<i>High-Density Lipoprotein Cholesterol</i>
MAFLD	<i>Metabolic Associated Fatty Liver Disease</i>
MASH	<i>Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis</i>
MeSH	<i>Metabolic Steatohepatitis</i>
NAFLD	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PT	<i>Prothrombin Time</i>
TFPI	<i>TF Pathway Inhibitor</i>
TT	<i>Thrombin time</i>
vWF	<i>von Willebrand Factor</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) merupakan sebuah konsep baru yang menggambarkan perlemakan pada hati yang diusulkan pada tahun 2020. Konsep baru ini diusulkan untuk mengganti penggunaan istilah Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). MAFLD berbeda secara signifikan dari kriteria diagnostik NAFLD. Dua perbedaan penting antara MAFLD dan NAFLD adalah, diagnosis MAFLD tidak memerlukan eksklusi pasien dengan riwayat konsumsi alkohol atau penyakit hati kronis lainnya, dan adanya kelainan metabolik diperlukan untuk diagnosis MAFLD ¹.

MAFLD merupakan rangkaian gangguan hati kronis yang ditandai dengan akumulasi trigliserida yang berlebihan di dalam sitoplasma hepatosit. Spektrum penyakit tersebut bermanifestasi mulai dari akumulasi trigliserida yang terisolasi di dalam hepatosit dan perkembangan steatosis saja atau ditambah satu peradangan lobular atau portal atau pembengkakan. MAFLD juga dapat melibatkan peradangan lobular atau portal dan cedera pada



ngkakan), yang disebut *Metabolic dysfunction-associated* IASH) ². MASH merupakan sindrom klinis yang memiliki ng sama dengan hepatitis alkoholik tetapi tanpa konsumsi

alkohol yang signifikan, merupakan manifestasi yang berbeda dari MAFLD. MASH ditandai dengan peradangan hepatoseluler yang terkait dengan steatosis, dan jika diperburuk, dapat berkembang menjadi fibrosis hati dan sirosis^{2,3}.

Hemostasis adalah mekanisme humoral/seluler kompleks yang di regulasi dengan ketat, yang dalam kondisi normal memungkinkan aliran darah di dalam sistem vaskular tetapi membantu menghentikan pendarahan di lokasi cedera. Hemostasis normal memerlukan keseimbangan antara faktor pro koagulan dan antikoagulan. Apabila terdapat ketidakseimbangan, maka dapat terjadi gangguan koagulasi^{4,5}. Hemostasis dipertahankan dengan cara yang sangat seimbang melalui interaksi antara pembuluh darah, trombosit, faktor pembekuan plasma, dan protein fibrinolitik dalam pembentukan dan pembubaran bekuan darah. Apabila keseimbangan terganggu, dapat terjadi perdarahan masif yang disebabkan oleh keadaan hipokoagulasi dan juga memicu hiperkoagulasi yang membentuk trombus dengan segala komplikasinya. Pemahaman yang lebih baik tentang dasar hemostasis dan fibrinolitik berdampak positif terhadap penatalaksanaan diatesis hemoragik⁶.

Koagulasi diatur dan dilokalisasi oleh beberapa mekanisme antikoagulan.



mencegah pembentukan trombus berlebih, yang dapat memicu trombus. Trombin yang terbentuk tidak hanya bertindak sebagai koagulan, tetapi juga sebagai fungsi umpan balik negatif dengan

mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin dan merangsang produksi antitrombin (AT). Plasmin bekerja dalam jaring fibrin dan menguraikannya. Beberapa antikoagulan yang ada adalah Antitrombin (AT), TF Pathway Inhibitor (TFPI), *Activated protein C* (APC) ⁶. Pada dasarnya, koagulasi dapat dinilai dengan melakukan pemeriksaan darah di laboratorium. Pemeriksaan koagulasi dasar yang biasa dinilai seperti *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT), pengukuran prokoagulan, pengukuran antikoagulan, atau produk sampingan dari pembekuan darah dan proses penguraiannya (D-dimer)^{4,5}.

Hyperkoagulasi sering terjadi pada pasien dengan penyakit hati, termasuk MAFLD. Sebagian besar faktor koagulasi, termasuk fibrinogen, trombin, dan faktor V, VII, IX, dan X disintesis di hati. Selain itu, modifikasi faktor koagulasi pasca translasi juga terjadi di hepatosit, dan pada keadaan adanya kerusakan hepatosit fungsinya dapat berubah secara kuantitatif dan kualitatif, yang menyebabkan diatesis hemoragik. Di sisi lain, kerusakan hepatosit juga dapat menyebabkan keadaan prokoagulan karena peningkatan produksi mediator inflamasi, perubahan sintesis inhibitor koagulasi endogen dan faktor fibrinolitik, serta penurunan klirens *von Willebrand Factor* (vWF) yang



endotel. Pasien dengan patologi pada hati rentan terhadap lasi yang menghasilkan hemostasis "rebalanced", yang

berpotensi mengarah ke perdarahan atau trombosis tergantung pada etiologi dan tingkat keparahan penyakit hati ⁷.

MAFLD dikaitkan dengan kondisi hyperkoagulasi. Peradangan hati kronis mengganggu keseimbangan sistem koagulasi. MAFLD menyebabkan hyperkoagulasi selain aktivasi endotel dan trombosit, seperti resistensi insulin, regulasi produksi oksida nitrat, dan homeostasis mikrobiota usus. Selain itu, ada keterlibatan penghambat aktivator plasminogen-1 (PAI-1) dan tromboinflamasi yang terjadi pada MAFLD. Tingkat keparahan MAFLD secara independen dinyatakan berhubungan dengan kadar penghambat aktivator plasminogen-1 ⁸. Beberapa penelitian telah menemukan bahwa MAFLD cenderung menyebabkan keadaan pro koagulan seiring dengan peningkatan keparahannya. Ditemukan pada MAFLD terjadi peningkatan fibrinogen, penurunan dari nilai PT dan APTT, peningkatan dari kadar D-dimer, serta perubahan jumlah trombosit ⁹.

Keadaan hiperkoagulasi dapat diukur menggunakan rasio waktu protrombin (PT), waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT), dan waktu trombin (TT). Dua dari parameter tersebut menurun menunjukkan adanya hiperkoagulasi karena peningkatan faktor prokoagulan yang memperpendek



n ¹⁰. Sementara itu perlambatan PT dan APTT, dapat aktivitas proses trombosis dan fibrinolisis dengan tanda-

tanda hipokoagulasi ¹¹. Hipokoagulasi dinyatakan ditemukan pada pasien sirosis ¹².

Berdasarkan penjelasan di atas, diketahui bahwa MAFLD berpotensi menyebabkan gangguan koagulasi. Namun apakah MAFLD akan membentuk kondisi hiperkoagulabilitas ataukah sebaliknya dan apakah keparahan dari MAFLD mempengaruhi koagulasi. Oleh karena itu, penelitian ini ditujukan untuk mengetahui hubungan antara severitas MAFLD khususnya severitas fibrosis MAFLD non sirosis dengan gangguan koagulasi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara severitas fibrosis MAFLD non sirosis dengan gangguan koagulasi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai hubungan korelasi antara severitas fibrosis MAFLD non sirosis dengan gangguan koagulasi

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Melihat hubungan antara severitas fibrosis MAFLD non sirosis dengan jumlah trombosit



2. Melihat hubungan antara severitas fibrosis MAFLD non sirosis dengan fibrinogen

3. Melihat hubungan antara severitas fibrosis MAFLD non sirosis dengan PT
4. Melihat hubungan antara severitas fibrosis MAFLD non sirosis dengan aPTT
5. Melihat hubungan antara severitas fibrosis MAFLD non sirosis dengan D-Dimer



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)

Metabolic-Associated Fatty Liver Disease atau sebelumnya disebut sebagai NAFLD, merupakan penyebab paling umum dari penyakit hati kronis yang mempengaruhi hingga setengah populasi di dunia. MAFLD ditandai dengan akumulasi lipid pada hati yang dapat berkembang menjadi inflamasi dan kerusakan hepatosit. MAFLD adalah istilah yang mencakup spektrum keadaan penyakit hati mulai dari steatosis hingga Metabolic Steatohepatitis (MeSH) (sebelumnya disebut Non-Alcoholic Steatohepatitis) hingga sirosis terkait MAFLD dan Hepatocellular Carcinoma (HCC) ¹³.

Prevalensi MAFLD di negara Asia sebelumnya dianggap lebih rendah daripada negara Barat. Namun, tampak peningkatan prevalensi MAFLD khususnya pada negara dengan pendapatan tinggi di Asia seperti Hongkong, Taiwan, Singapura, dan Korea Selatan. Cina daratan merupakan kontributor utama peningkatan kasus MAFLD di Asia. dengan prevalensi 17,6% pada semua kelompok usia. Di Jepang, MAFLD dilaporkan terjadi pada sekitar



5.5 Belum ada penelitian yang melaporkan prevalensi di Asia.

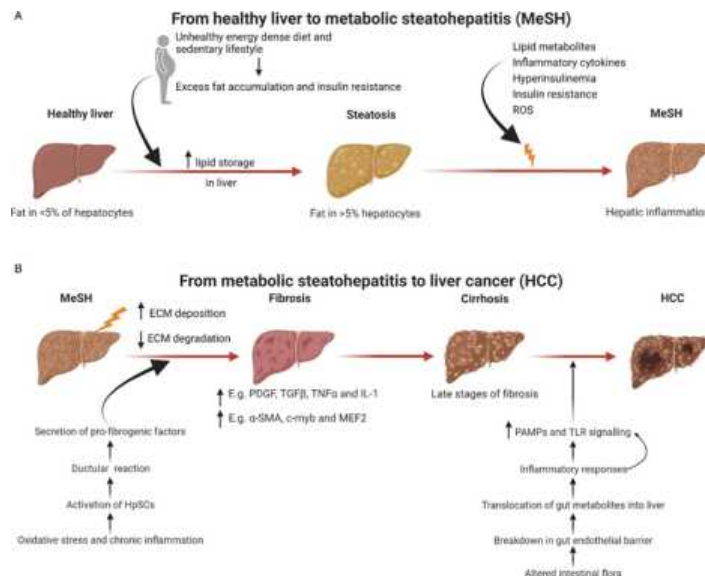
Insiden global MAFLD yang dilaporkan bervariasi dari 6% hingga 35%. MAFLD lebih sering terjadi di negara Barat (20%–30%) daripada di negara Timur (10%–20%). Saat ini, MAFLD adalah penyebab paling umum penyakit hati kronis di negara-negara Barat. Prevalensi MAFLD yang lebih tinggi di negara-negara Barat dapat dikaitkan dengan beberapa faktor termasuk konsumsi diet berkalori tinggi, padat energi, dan berkualitas buruk, berkurangnya tingkat aktivitas fisik, hidup sedentari, tingkat obesitas yang lebih tinggi, dan faktor genetik. Namun, perlu diketahui obesitas bukanlah prasyarat untuk MAFLD karena sekitar 20% pasien MAFLD di wilayah Asia-Pasifik memiliki berat badan sehat berdasarkan kriteria Body Mass Index (BMI) ($\text{BMI} < 23 \text{ kg/m}^2$) atau kelebihan berat badan ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) meskipun menunjukkan karakteristik yang sama dari MAFLD obesitas¹³.

Deposisi lipid pada hati yang berlebihan bermanifestasi sebagai steatosis, tetapi hal ini sebenarnya hanya berdampak minimal pada mortalitas terkait hati. Namun, steatosis hati adalah penanda peningkatan mortalitas terkait penyakit ekstrahepatik akibat penyakit kardiovaskular dan kanker. Inflamasi hati kronis dan kerusakan hepatosit yang disebabkan oleh penumpukan lemak ektopik dapat berkembang menjadi steatohepatitis, faktor risiko utama untuk



Perkembangan MeSH menjadi fibrosis hati adalah penyebab
di stadium akhir dan merupakan faktor risiko paling penting
MAFLD¹³.

Gaya hidup sedentari, diet yang tidak sehat dan padat energi, serta aktivitas fisik yang kurang merupakan kontributor utama obesitas. Hal ini menyebabkan resistensi insulin dan akumulasi lipid hati berlebih. Kelebihan akumulasi lipid di hati pada individu yang memiliki predisposisi memicu inflamasi pada hati atau MeSH. MeSH yang persisten menyebabkan peningkatan deposisi matriks ekstraseluler dan penurunan degradasi matriks yang mengakibatkan fibrosis hati. Fibrosis hati didorong oleh berbagai molekul inflamasi. Seiring waktu fibrosis akan menjadi sirosis. Sirosis atau fibrosis hati stadium akhir merupakan dasar perkembangan HCC, meskipun pada keadaan MAFLD, HCC dapat berkembang tanpa adanya sirosis¹³.



Gambar 1. Progresi penyakit dari hati yang sehat hingga HCC

Sumber: ¹³



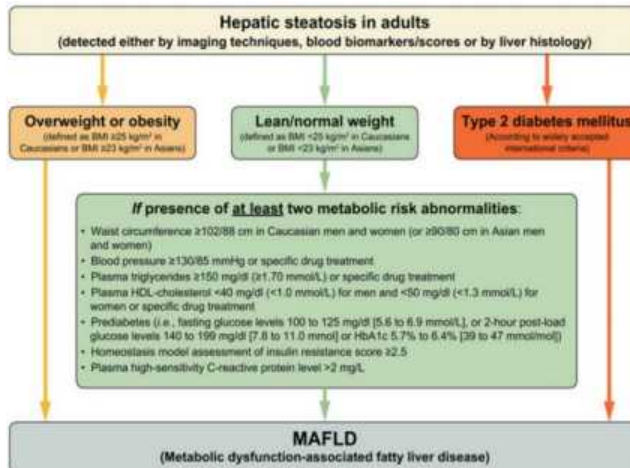
MAFLD didasarkan pada adanya steatosis hati (ditentukan

ncitraan dan/atau biopsi hati) dan setidaknya satu di antara

ketiga kondisi ini: 1) diabetes melitus tipe 2 (DMT2), 2) obesitas, dan 3) disregulasi metabolik. Disregulasi metabolik didefinisikan sebagai adanya setidaknya dua kelainan risiko metabolik, yaitu ¹⁴:

1. Lingkar pinggang $\geq 102/88$ cm pada pria/wanita Kaukasia atau $\geq 90/80$ cm pada pria/wanita Asia
2. Tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg atau pengobatan antihipertensi
3. Trigliserida Plasma ≥ 150 mg/dl atau pengobatan penurun trigliserida
4. High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) plasma < 40 mg/dl untuk pria dan < 50 mg/dl untuk wanita atau pengobatan penurun lipid
5. Prediabetes (kadar glukosa plasma puasa antara 100–125 mg/dl atau 2 jam pasca prandial antara 140–199 mg/dl atau hemoglobin glikosilasi (HbA1c) antara 5,7–6,4%)
6. Skor Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance $\geq 2,5$
7. Kadar protein C-reaktif sensitivitas tinggi plasma > 2 mg/L





Gambar 2. Bagan kriteria diagnostik MAFLD

Sumber: ¹⁴

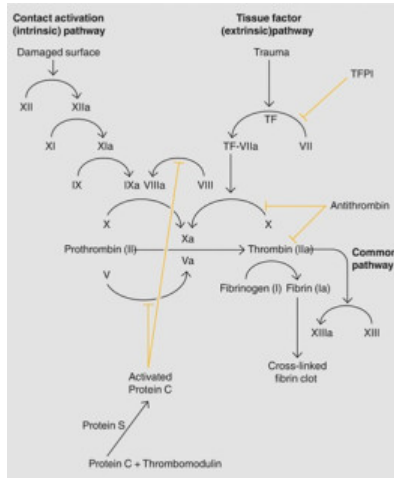
Pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosis NAFLD adalah biopsi hati dan pemeriksaan histopatologi. Namun, pemeriksaan biopsy tidak dilakukan secara rutin karena invasif, memiliki biaya lebih tinggi, dan berpotensi komplikasi. Dalam beberapa tahun terakhir, teknik non-invasif baru telah dikembangkan untuk menilai derajat fibrosis hati. Dari semua teknik ini, FibroScan adalah yang paling banyak digunakan. Fibroscan dapat memperkirakan tingkat fibrosis hati dan mengukur steatosis hati. Fibrosis diklasifikasikan sebagai tanpa fibrosis (F0), fibrosis ringan (F1), fibrosis signifikan (F2), fibrosis lanjut (F3), atau sirosis (F4) ¹⁵.



2.2 Hemostasis

Koagulasi merupakan sebuah proses dinamis terbentuknya bekuan darah. Fungsi koagulasi adalah untuk menjaga hemostasis, yaitu penyumbatan perdarahan. Hemostasis primer adalah agregasi trombosit yang membentuk sumbatan di tempat yang mengalami kerusakan. Adhesi trombosit diawali oleh pengikatan GPIIb dengan VWF yang diimobilisasi dan pengikatan GPVI dengan kolagen, yang terpapar darah akibat kerusakan endotel. Trombosit kemudian teraktivasi, dan adhesi serta agregasi diperkuat dan diperluas melalui hubungan trombosit-trombosit antara $\alpha\text{IIb}\beta 3$ yang terikat pada fibrinogen, VWF, fibronectin, atau vitronectin serta antara $\alpha\text{v}\beta 3$ yang terikat pada vitronectin atau trombospondin, dengan interaksi $\alpha 5\beta 1$ -fibronectin dan $\alpha 6\beta 1$ -laminin mungkin juga berperan. Selain itu, adhesi terhadap kolagen subendotel diperkuat melalui interaksi integrin $\alpha 2\beta 1$ dan kolagen. Sumbatan trombosit ini distabilkan oleh deposisi fibrin yang dihasilkan oleh kaskade koagulasi atau hemostasis sekunder¹⁶⁻¹⁸.





Gambar 3. Kaskade Koagulasi
Sumber: ¹⁸

Hemostasis sekunder mencakup dua jalur koagulasi utama, intrinsik dan ekstrinsik (gambar 3), yang bertemu pada satu titik untuk membentuk jalur umum. Jalur umum mengaktifkan fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin memiliki afinitas satu sama lain dan bergabung menjadi untaian fibrin yang mengikat trombosit, menstabilkan sumbatan trombosit. Biasanya, proses koagulasi berada di bawah kendali inhibisi beberapa inhibitor yang membatasi pembentukan bekuan, sehingga mencegah trombus. Keseimbangan ini terganggu ketika aktivitas prokoagulan dari faktor koagulasi meningkat, atau aktivitas inhibitor yang terjadi secara alami menurun^{17,18}



Tabel 1. Komponen trombogenik dan antitrombogenik

Site	Thrombogenic	Antithrombogenic
Vessel wall	Exposed endothelium	Heparin
	TF	Thrombomodulin
	Collagen	Tissue plasminogen activator
Circulating elements	Platelets	Antithrombin
	Platelet activating factor	Protein C and S
	Clotting factor	Plasminogen
	Prothrombin	
	Fibrinogen	
	vWF	

vWF – Von Willebrand factor; TF – Tissue factor

Sumber: ¹⁷

Mekanisme koagulasi adalah proses yang rumit yang terjadi melalui serangkaian faktor pembekuan. Jalur intrinsik terdiri dari faktor I, II, IX, X, XI, dan XII. Jalur ekstrinsik terdiri dari faktor I, II, VII, dan X. Faktor VII disebut faktor stabil. Jalur umum terdiri dari faktor I, II, V, VIII, X. Faktor-faktor tersebut bersirkulasi melalui aliran darah sebagai zimogen dan diaktifkan menjadi serin protease. Serin protease ini bertindak sebagai katalis untuk mengaktifkan zimogen berikutnya menjadi lebih banyak serin protease dan akhirnya mengaktifkan fibrinogen. Jalur intrinsik diaktifkan melalui kolagen endotel yang terpapar, dan jalur ekstrinsik diaktifkan melalui faktor jaringan yang dilepaskan oleh sel endotel setelah kerusakan eksternal ¹⁷.

Untuk mencegah koagulasi berlebih, terdapat proses tertentu yang berakademi koagulasi tetap terkendali. Selain bertindak sebagai antitrombin juga bertindak sebagai umpan balik negatif dengan



antitrombin. Plasmin bekerja langsung pada jaring fibrin dan memecahnya. Antitrombin menurunkan produksi trombin dari protrombin dan menurunkan jumlah faktor X yang teraktivasi. Protein C dan S juga bertindak untuk mencegah koagulasi, terutama dengan menginaktivasi faktor V dan VIII. Salah satu organ yang terlibat dalam proses koagulasi adalah hati. Hati berperan dalam pembentukan faktor I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, dan protein C dan S ¹⁷.

Tabel 2. Nomenklatur protein koagulasi/faktor pembekuan

Clotting factor number	Clotting factor name	Function	Plasma half-life (h)	Plasma concentration (mg/L)
I	Fibrinogen	Clot formation	90	3000
II	Prothrombin	Activation of I, V, VII, VIII, XI, XIII, protein C, platelets	65	100
III	TF	Co factor of VIIa	-	-
IV	Calcium	Facilitates coagulation factor binding to phospholipids	-	-
V	Proaccelerin, labile factor	Co-factor of X-prothrombinase complex	15	10
VI	Unassigned			
VII	Stable factor, proconvertin	Activates factors IX, X	5	0.5
VIII	Antihæmophilic factor A	Co-factor of IX-tenase complex	10	0.1
IX	Antihæmophilic factor B or Christmas factor	Activates X: Forms tenase complex with factor VIII	25	5
X	Stuart-Prower factor	Prothrombinase complex with factor V: Activates factor II	40	10
XI	Plasma thromboplastin antecedent	Activates factor IX	45	5
XII	Hageman factor	Activates factor XI, VII and prekallikrein		-
XIII	Fibrin-stabilising factor	Crosslinks fibrin	200	30
XIV	Prekallikrein (F Fletcher)	Serine protease zymogen	35	
XV	HMWK- (F Fitzgerald)	Co factor	150	
XVI	vWf	Binds to VIII, mediates platelet adhesion	12	10 µg/mL
XVII	Antithrombin III	Inhibits IIa, Xa, and other proteases	72	0.15-0.2 mg/mL
XVIII	Heparin cofactor II	Inhibits IIa	60	-
XIX	Protein C	Inactivates Va and VIIIa	0.4	-
XX	Protein S	Cofactor for activated protein C		-

HMWK – High molecular weight kininogen; vWf – Von Willebrand factor; TF – Tissue factor

Sumber: ¹⁷

Tes laboratorium koagulasi adalah tes fungsional yang mengevaluasi laju pembentukan



faat sistem koagulasi diaktifkan. Tes-tes ini biasanya dilakukan untuk alah pada jalur sistem koagulasi sehingga pengujian lebih lanjut dapat engidentifikasi defek tertentu. Tes laboratorium standar meliputi trombosit, aPTT, PT, konsentrasi fibrinogen, dan D-dimer ^{19,20}.

Trombosit adalah sel darah yang berperan dalam hemostasis. Trombosit mempertahankan hemostasis dengan menempel pada endotel vaskular, bergabung dengan trombosit lain, dan memulai kaskade koagulasi, yang mengarah ke produksi jaring-jaring fibrin, yang secara efektif mencegah kehilangan darah yang signifikan. Pemeriksaan jumlah trombosit sering berperan dalam mengevaluasi risiko perdarahan pada pasien. aPTT digunakan untuk mengevaluasi jalur koagulasi intrinsik. PT mengukur fungsi jalur koagulasi ekstrinsik dan umum akhir^{20,21}.

Fibrinogen adalah glikoprotein yang disintesis oleh hati. Fibrinogen merupakan substrat untuk tiga enzim utama: trombin, plasmin, dan faktor XIIIa. Karena berbagai interaksi fungsional, fibrinogen berperan penting dalam hemostasis. Fibrinogen juga adalah prekursor untuk fibrin, dan mendukung agregasi trombosit. Tes kuantitatif fibrinogen dapat memeriksa jumlah fibrinogen yang terdapat dalam darah. D-dimer adalah produk sampingan dari proses pembekuan dan pemecahan bekuan darah yang dapat diukur melalui analisis sampel darah. D-dimer dilepaskan saat bekuan darah mulai pecah¹³.

2.3 Gangguan Koagulasi pada Fibrosis MAFLD Non Sirosis

Hati merupakan bagian penting dari kaskade koagulasi karena sebagian besar protein koagulasi dan fibrinolitik disintesis di hati. Gangguan koagulasi sering terjadi pada pasien dengan gangguan hati dan bergantung pada derajat kerusakan hati.^{22,23} Perkembangan gangguan hemostatik terjadi bertahap seiring dengan peningkatan keparahan MAFLD, dengan perubahan kecil ditemukan pada pasien dengan steatosis sederhana dan gangguan yang lebih berat mengikuti perkembangan steatohepatitis atau sirosis. Keadaan hiperkoagulasi



dapat menggambarkan perkembangan kerusakan hati. Mekanisme yang mengganggu hemostatik yang terkait dengan MAFLD berhubungan langsung atau secara tidak langsung melalui proses inflamasi dan gangguan

MAFLD juga dapat melibatkan peradangan lobular atau portal dan cedera pada hepatosit (pembengkakan), yang disebut *Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH) ². MASH merupakan sindrom klinis yang memiliki ciri patologis yang sama dengan hepatitis alkoholik tetapi tanpa konsumsi alkohol yang signifikan, merupakan manifestasi yang berbeda dari MAFLD. MASH ditandai dengan peradangan hepatoseluler yang terkait dengan steatosis, dan jika diperburuk, dapat berkembang menjadi fibrosis hati dan sirosis ^{2,3}.

Perkembangan fibrosis setelah cedera kronis, terlepas dari etiologinya, paling baik dianggap sebagai sifat penyakit kompleks yang mungkin dipengaruhi oleh interaksi faktor genetik host, patogen, dan pengaruh lingkungan kebetulan lainnya. Kerusakan jaringan memicu "respons penyembuhan luka" pada skala seluruh organ yang berlanjut hingga faktor penyebabnya dihilangkan. Fibrogenesis hati dimediasi oleh aktivasi sel stellata hati (HSC) menjadi fenotipe seperti miofibroblast otot polos yang ditandai dengan ekspresi aktin otot polos alfa (α -SMA) dan desmin, sekresi kolagen tipe I/III, dan pelepasan penghambat jaringan metaloproteinase 1 (TIMP-1) yang mencegah remodeling kolagen yang dimediasi metaloproteinase matriks. Ketika cedera atau infeksi berlanjut, respons penyembuhan luka normal berlanjut, yang menyebabkan akumulasi jaringan parut dan akhirnya terjadi sirosis ¹².

MAFLD merupakan penyakit yang berkaitan dengan gangguan koagulasi yang dapat berupa hiperkoagulasi atau hipokoagulasi. Hiperkoagulabilitas didefinisikan sebagai ketidakseimbangan prokoagulan karena peningkatan kadar prokoagulan, penurunan kadar antikoagulan, atau keduanya. Keadaan hiperkoagulabilitas dapat terjadi karena mikrovesikel sirkulasi tinggi yang berasal dari monosit, trombosit, atau sel endotel, yang setelah aktivasi melepaskan, ke dalam sirkulasi, sejumlah besar vesikel sitoplasma kecil yang memiliki, pada



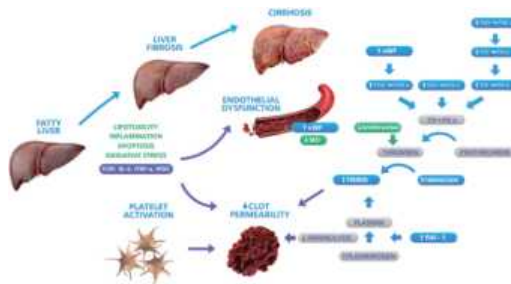
rokoagulan dari sel induk (misalnya, faktor jaringan dari monosit, iatan negatif dari trombosit, dll.), yang, oleh karena itu, disebarluaskan temik. Kondisi tersebut dapat secara signifikan meningkatkan keadaan

hiperkoagulabilitas plasma. Hyperkoagulasi juga terjadi karena peradangan yang sedang berlangsung, yang melalui pelepasan sitokin proinflamasi secara masif mengganggu keseimbangan antara prokoagulan dan antikoagulan yang menyebabkan hiperkoagulabilitas⁵.

Pada prinsipnya, hiperkoagulabilitas dapat dinilai dengan melakukan uji koagulasi dasar seperti: (i) protrombin dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (PT dan APTT); (ii) pengukuran prokoagulan individual, atau (iii) pengukuran antikoagulan alami individual (yaitu, antitrombin, protein C, protein S, atau penghambat jalur faktor jaringan).⁵ Keadaan hiperkoagulasi dapat diukur menggunakan rasio waktu protrombin (PT), waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT), dan waktu trombin (TT). Dua dari parameter tersebut menurun menunjukkan adanya hiperkoagulasi karena peningkatan faktor prokoagulan yang memperpendek waktu pembekuan¹⁰. Sementara itu perlambatan PT dan APTT, dapat mengindikasikan aktivitas proses trombosis dan fibrinolisis dengan tanda-tanda hipokoagulasi¹¹. Hipokoagulasi dinyatakan ditemukan pada pasien sirosis¹².

Pada penelitian oleh Bazhenova ditemukan peningkatan fibrinogen yang disertai pengurangan dari nilai PT dan APTT yang menunjukkan akselerasi koagulasi pada kelompok pasien dengan NAFLD dibandingkan kontrol, dan menurut Bazhenova hal ini sesuai dengan beberapa literatur lain. Selain itu, menurut Dhanunjaya dkk., pemeriksaan D-dimer penting dilakukan untuk menilai status fibrinolisis pada pasien dengan penyakit pada hati. Pada penelitiannya, ditemukan bahwa kadar D-dimer plasma meningkat secara signifikan sesuai dengan peningkatan keparahan dari penyakit hati²⁴.





Gambar 4. Kemungkinan perubahan dalam kaskade koagulasi, fibrinolisis, trombosit dan disfungsi endotel terkait dengan MAFLD

Sumber: ²⁵

Mekanisme MAFLD yang menyebabkan penurunan jumlah trombosit bersifat multifaktorial. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa jumlah trombosit yang lebih rendah tidak hanya berkorelasi negatif dengan fibrosis hati, tetapi juga terkait dengan perkembangan hepatitis virus kronis atau hepatitis alkoholik. Selain itu, produksi trombosit perifer terutama diatur oleh trombopoietin, yang merupakan hormon glikoprotein yang sebagian besar disintesis di hati. Selama perkembangan MAFLD, deposisi lipid yang berlebihan dan stres oksidatif dapat mengganggu fungsi mitokondria melalui mediator inflamasi dan kemudian mempengaruhi sintesis trombopoietin ²⁵.

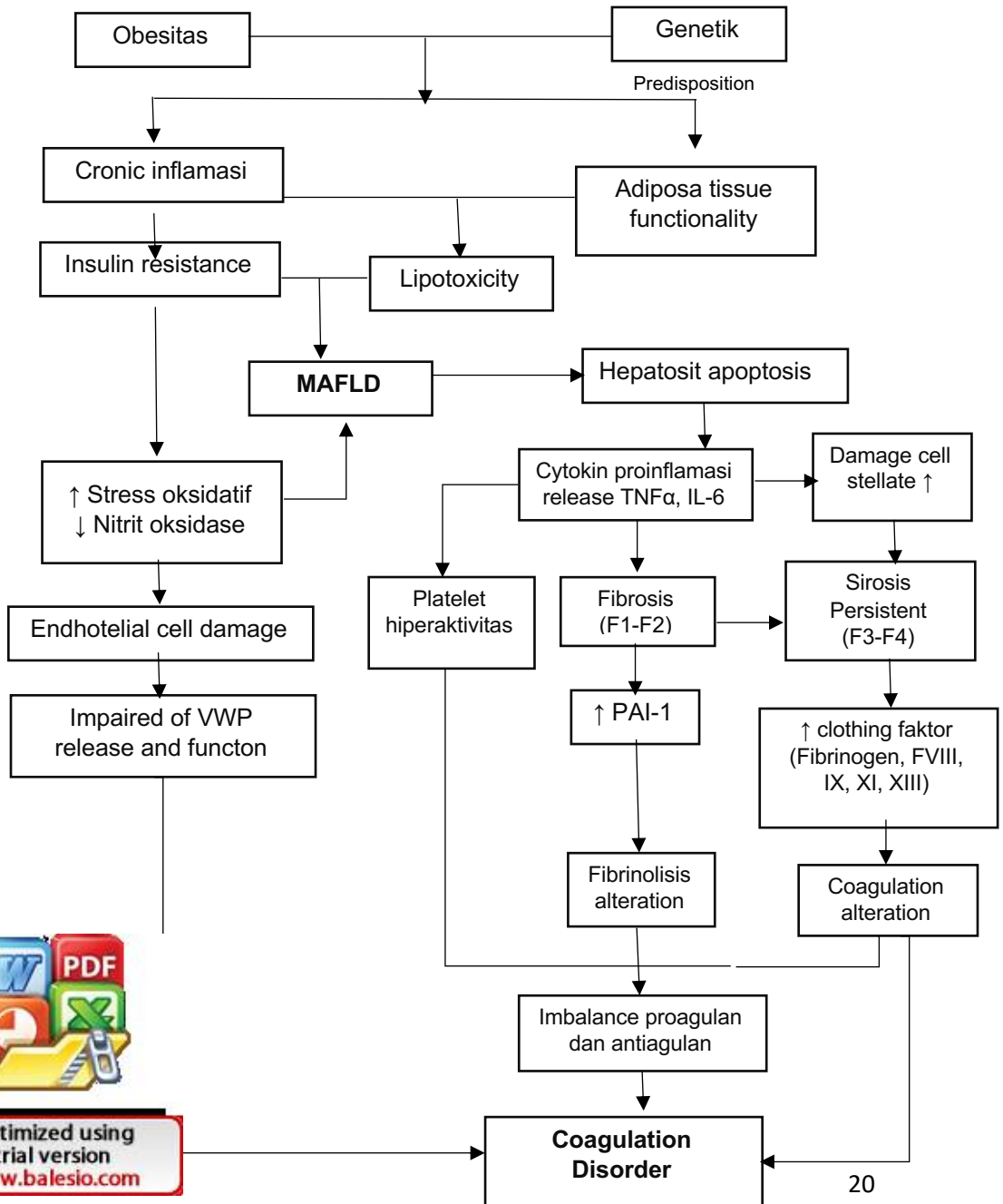


BAB III

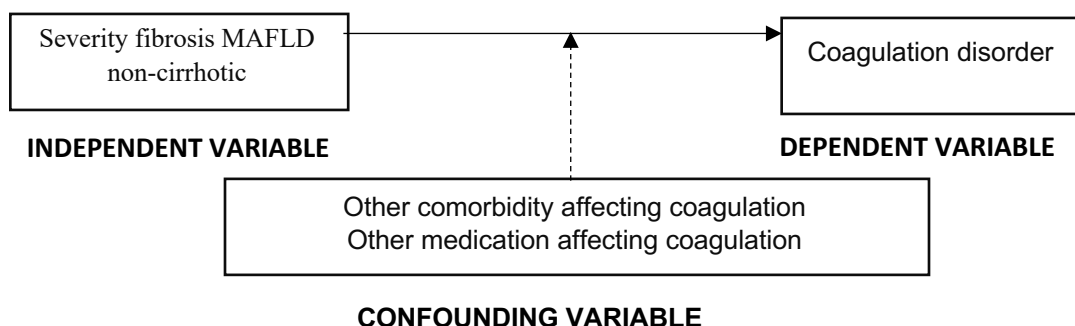
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

PENELTIAN

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



3.3 Hipotesis Penelitian

1. Semakin tinggi severitas fibrosis MAFLD non sirosis berhubungan dengan penurunan jumlah trombosit.
2. Semakin tinggi severitas fibrosis MAFLD non sirosis berhubungan dengan pemanjangan waktu PT.
3. Semakin tinggi severitas fibrosis MAFLD non sirosis berhubungan dengan pemanjangan waktu aPPT.
4. Semakin tinggi severitas fibrosis MAFLD non sirosis berhubungan dengan peningkatan kadar D-dimer.
5. Semakin tinggi severitas fibrosis MAFLD non sirosis berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen.

