

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KLUSTER KOMPONEN SINDROM
METABOLIK TERHADAP KEJADIAN FATTY LIVER**

Disusun dan diajukan oleh

WINNIE PRATIWI ACHMAD

C015191010



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2023

**HUBUNGAN ANTARA KLUSTER KOMPONEN SINDROM
METABOLIK TERHADAP KEJADIAN FATTY LIVER**

*RELATIONSHIP BETWEEN COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME
CLUSTERS AND FATTY LIVER INCIDENCE*

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh

WINNIE PRATIWI ACHMAD

C015191010

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Makassar

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KLUSTER KOMPONEN SINDROM METABOLIK TERHADAP
KEJADIAN FATTY LIVER**

**RELATIONSHIP BETWEEN COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME CLUSTERS AND
FATTY LIVER INCIDENCE**

Disusun dan diajukan oleh :

WINNIE PRATIWI ACHMAD

Nomor Pokok : C015191010

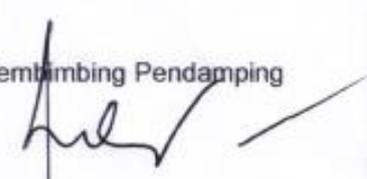
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 28 November 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

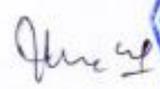

Dr. dr. Himawan Darmayani Sanusi, Sp.PD, K-EMD
NIP. 197404042003121001

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. A.M. Luhtfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH
NIP. 197012022005021002

Ketua Program Studi Spesialis I

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.RN(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001


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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Winnie Pratiwi Achmad
NIM : C015191010
Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: "Pengaruh Obesitas Terhadap Kluster Sindrom Metabolik Pada Kejadian Fatty Liver Terhadap Subjek Generasi Milenial" 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.



November 2023

Menyatakan,

[Signature]
dr. Winnie Pratiwi Achmad

KATA PENGANTAR

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

Pada kesempatan ini, saya ingin mengemukakan 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, MS., Sp.PD-KGH, SpGK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. AM Takdir Musbah Sp.** 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, 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 Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Periode 2009-2017, Ketua Unit Penjamin Mutu Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan penguji tesis saya, yang selalu membimbing, mengarahkan dalam proses penyusunan tesis. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Ketua Program Studi Sp- 1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas dan penguji tesis saya, yang senantiasa memberikan membimbing dan mengarahkan dalam proses penyusunan tesis selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS sekaligus Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. **Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD dan Dr. dr. A. M. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH** selaku pembimbing tesis dan guru saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan terutama saat proses penyusunan tesis saya.
9. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
10. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P.**
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**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
14. Kepada teman-teman angkatan saya, **JuliD 2019**. Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya. *It means a lot to me.*
15. Kepada teman-teman **PPDS angkatan Juli 2022 dan Januari 2023** atas segala bantuannya baik dalam penelitian saya maupun saat persiapan ujian nasional.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya ingin menyampaikan kepada orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai **Alm. Ir. Achmad Daud, M.Tp – Almh. dr. Erlina Kaelan, MARS**, untuk semua cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, kepada Paman saya, **dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), SP.N(K)**, kepada kakak saya, **Adek Sulistiono, S.Ked**, dan juga kepada *my one and only man* **Muhammad Taufiq Ramadhan, S.T., M.B.A.** serta keluarga besar atas dukungan moril serta 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 Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, November 2023

Winnie Pratiwi Achmad

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat penelitian	3
2. TINJUAN PUSTAKA	4
2.1. <i>Fatty Liver</i>	4
2.1.1. Definisi	4
2.1.2. Epidemiologi	5
2.1.3. Manifestasi Klinis	5
2.1.4. Diagnosis	6

2.1.5. Patofisiologi	7
2.1.6. Tatalaksana	10
2.2. Sindrom Metabolik	11
2.3. Hubungan Sindrom Metabolik dengan Fatty Liver	13
3. KERANGKA PENELITIAN	15
3.1. Kerangka Teori	15
3.2. Kerangka Konsep	16
3.3. Variabel Penelitian	16
3.4. Hipotesis Penelitian	16
4. METODE PENELITIAN	17
4.1. Rancangan Penelitian	17
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	17
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	17
4.4. Jumlah Sampel Penelitian	18
4.5. Metode Pengambilan Sampel	18
4.6. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	19
4.7. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	20
4.8. Analisis Data	21
4.9. Alur Penelitian	22
5. HASIL PENELITIAN	23
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	23
5.2. Distribusi Frekuensi Pada Variabel Penelitian	24
5.3. Hubungan Komponen Sindrom Metabolik dengan Fatty Liver...	26

5.4. Analisa Multivariat Hubungan Kluster Sindrom Metabolik dengan Fatty Liver	28
5.5. Perbandingan Kejadian Fatty Liver dengan Pembatas Obesitas ...	29
5.6. Perbandingan Hubungan Obesitas dengan Derajat Steatosis berdasarkan IMT dengan Lingkar Pinggang	30
6. PEMBAHASAN	31
6.1. Analisa Hubungan Sindrom Metabolik dengan Fatty Liver	32
6.2. Perbandingan Kejadian Fatty Liver dengan Pembatas Obesitas...	34
6.3. Perbandingan Hubungan Obesitas dengan Derajat Steatosis berdasarkan IMT dengan Lingkar Pinggang	34
7. PENUTUP	36
7.1. Ringkasan	36
7.2. Kesimpulan	36
7.3. Saran	36

DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN

Singkatan/Istilah	Keterangan
AA	<i>Amino acid</i>
AASLD	<i>The American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ALT/AST	<i>Alanin aminotransferase/Aspartate transaminase</i>
ASCVD	<i>Atherosclerotic cardiovascular disease</i>
AT	<i>Adipose tissue</i>
CAP	<i>Controlled attenuation parameter</i>
CKD	<i>Chronic kidney disease</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
DPP4	<i>Dipeptidyl-peptidase 4</i>
FFA	<i>Free fatty acids</i>
FIB	<i>Fibrosis</i>
GR	<i>Glucagon receptor</i>
HCC	<i>Hepatocellular carcinoma</i>
HDL-C	<i>High-density lipoprotein-cholesterol</i>
IMT	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
IR	<i>Insulin resistance</i>
MRE	<i>Magnetic resonance elastography</i>
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
NAFL	<i>Nonalcoholic fatty liver</i>
NASH	<i>Nonalcoholic steatohepatitis</i>
NFS	<i>NAFLD fibrosis score</i>
PCOS	<i>Polycystic ovary syndrome</i>
PNPLA-3	<i>Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3</i>

SNS	<i>Sympathetic nervous system</i>
T2DM	<i>Diabetes Mellitus Type 2</i>
VAT	<i>Visceral adipose tissue</i>
VLDL	<i>Very low density lipoproteins</i>
USG	Ultrasonografi

\

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patogenesis <i>fatty liver</i>	7
Gambar 2. Fatty liver dan komponen sindrom metabolik	8
Gambar 3. Patofisiologi fatty liver sebagai rangkaian dari obesitas hingga sindrom metabolik dan diabetes	9
Gambar 4. Kondisi utama sindrom metabolik	12
Gambar 5. Kriteria diagnostik sindrom metabolik	13
Gambar 6. Kerangka Teori	15
Gambar 7. Kerangka Konsep	16
Gambar 8. Alur penelitian	22

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Definisi sindrom metabolik	13
Tabel 2 Karakteristik Subjek Penelitian	23
Tabel 3 Distribusi Frekuensi pada Variabel Penelitian	25
Tabel 4 Nilai Statistik Diskriptif Komponen Sindrom Metabolik dan Fatty Liver dari Subjek Penelitian	26
Tabel 5 Hubungan Cluster Komponen Sindrom Metabolik dengan Kejadian Fatty Liver	28
Tabel 6 Hubungan Kluster Komponen Sindrom Metabolik dengan Fatty Liver berdasarkan Analisa Multivariat	29
Tabel 7 Perbedaan Kejadian Fatty Liver dengan Pembatas Obesitas	29
Tabel 8 Perbandingan Hubungan Obesitas dengan Derajat Steatosis berdasarkan IMT dengan Lingkar Pinggang	30

ABSTRAK

Winnie : Pengaruh Obesitas Terhadap Kluster Sindrom Metabolik Pada Kejadian Fatty Liver Terhadap Subjek Generasi Milenial

Abstrak. Latar Belakang dan Tujuan: Massa jaringan adiposa yang meluas memperkuat pelepasan asam lemak bebas, yang menyebabkan resistensi insulin dan timbulnya sindrom metabolik. Selain obesitas, sindrom metabolik mencakup empat komponen utama lainnya. Penyakit Hati Berlemak Terkait Metabolik (MAFLD) adalah suatu kondisi yang ditandai dengan fatty liver yang terjadi bersamaan dengan sindrom metabolik. Namun, penelitian mengenai pengaruh obesitas dalam sindrom metabolik terhadap perkembangan perlemakan hati, khususnya di Indonesia, masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan dampak obesitas terhadap pengelompokan komponen sindrom metabolik pada generasi milenial dan perannya dalam perkembangan fatty liver.

Metode: Penelitian cross-sectional ini melibatkan 91 subjek, yang menjalani skrining komponen sindrom metabolik dan pemeriksaan fibroscan untuk mengevaluasi perlemakan hati. Analisis statistik meliputi uji chi-square dan analisis multivariat menggunakan regresi logistik berganda.

Hasil: Di antara komponen sindrom metabolik, obesitas muncul sebagai faktor yang paling signifikan terkait dengan perlemakan hati (P: 0,002; OR 4,7; 95% CI 1,76 - 12,70). Kelompok obesitas dengan sindrom metabolik menunjukkan insiden fatty liver yang secara signifikan lebih tinggi (75,0%; P: <0,001) dibandingkan dengan kelompok non-obesitas (69,8%). Dalam sebuah analisis yang membandingkan obesitas sentral dengan obesitas umum, terungkap bahwa obesitas umum memiliki hubungan yang lebih substansial dengan perkembangan fatty liver daripada obesitas sentral (P: 0,003 vs 0,102).

Kesimpulan: Obesitas merupakan faktor risiko yang substansial untuk pengembangan fatty liver, terutama bila dikombinasikan dengan sindrom metabolik. Selain itu, obesitas umum menunjukkan hubungan yang lebih jelas dengan derajat fatty liver dibandingkan dengan obesitas sentral.

Kata kunci: fatty liver, obesitas sentral, obesitas umum, sindrom metabolik

ABSTRACT

Winnie : *Obesity's Impact on Metabolic Syndrome Clusters and Fatty Liver Incidence in Millennial Subjects*

Abstract. *Background and Aim:* The expanding mass of adipose tissue amplifies the release of free fatty acids, leading to insulin resistance and the onset of metabolic syndrome. In addition to obesity, metabolic syndrome encompasses four other key components. Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) is a condition characterized by fatty liver occurring in conjunction with metabolic syndrome. However, research into the influence of obesity within metabolic syndrome on the development of fatty liver, particularly in Indonesia, remains limited. This study seeks to elucidate the impact of obesity on the clustering of metabolic syndrome components in millennials and its role in the development of fatty liver. *Methods:* This cross-sectional study enlisted 91 subjects, subjecting them to screening for metabolic syndrome components and fibroscan examinations to evaluate fatty liver. Statistical analysis encompassed the chi-squared test and multivariate analysis using multiple logistic regression. *Results:* Among the metabolic syndrome components, obesity emerged as the most significant factor associated with fatty liver ($P: 0.002$; OR 4.7; 95% CI 1.76 – 12.70). The obese group with metabolic syndrome exhibited a significantly higher incidence of fatty liver (75.0%; $P: < 0.001$) compared to the non-obese group (69.8%). In an analysis comparing central obesity with general obesity, it was revealed that general obesity bore a more substantial relationship with the development of fatty liver than central obesity ($P: 0.003$ vs. 0.102). *Conclusions:* Obesity represents a substantial risk factor for fatty liver development, especially when combined with metabolic syndrome. Furthermore, general obesity exhibits a more pronounced association with the degree of fatty liver compared to central obesity.

Key words: *Fatty liver, central obesity, general obesity, metabolic syndrome*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fatty liver merupakan spektrum kerusakan hati mulai dari steatosis sederhana hingga steatohepatitis, fibrosis lanjut, dan sirosis.¹ Pada populasi umum, diperkirakan 20–45% orang mengalami steatosis hati. Prevalensi meningkat menjadi 57% pada subyek obesitas, 70% pada subyek diabetes dan 90% pada orang gemuk yang tidak sehat. Data kejadian *fatty liver* masih terbatas.² Data epidemiologi *fatty liver* di Indonesia belum adekuat. Studi epidemiologi nasional tentang insiden dan prevalensi *fatty liver* di Indonesia masih diperlukan.

Faktor risiko *fatty liver* meliputi obesitas, pola makan tinggi kalori dan lemak, serta gaya hidup yang tidak banyak bergerak. Meskipun demikian, *fatty liver disease* dinyatakan bukan hanya penyakit hati, namun sering dikaitkan dengan perubahan metabolisme sistemik lainnya, seperti perubahan profil lipid, resistensi insulin, obesitas perut umum atau preferensial dan/atau diabetes.¹ Sebuah panel yang terdiri dari 22 ahli internasional baru-baru ini mengusulkan kriteria definisi untuk penyakit hati berlemak terkait metabolisme (MAFLD). MAFLD didefinisikan sebagai adanya steatosis hati (bukti histologis, pencitraan atau biomarker darah dari steatosis hati) ditambah setidaknya satu dari tiga kriteria metabolik: kelebihan berat badan / obesitas, Diabetes Mellitus tipe 2 yang sudah mapan, atau adanya disregulasi metabolik yang ditandai dengan adanya setidaknya 2 kelainan metabolik.²

Sindrom metabolik ditandai sebagai sekelompok gangguan metabolisme seperti obesitas perut, hipertensi, dislipidemia, dan gangguan glikemia.^{2,3} *Fatty liver* dinyatakan berhubungan dengan berbagai komponen dalam sindrom metabolik. Hal ini dibuktikan pada hasil penelitian bahwa sekitar 90% pasien dengan *fatty liver* memiliki lebih dari satu ciri sindrom metabolik dan sekitar 33 % memiliki tiga kriteria atau lebih sindrom metabolik. Penambahan masing-masing komponen sindrom metabolik menyebabkan risiko steatosis meningkat secara eksponensial.⁴ Oleh karena *fatty liver* sangat berkaitan dengan sindrom metabolik, maka deteksi

dini *fatty liver* menggunakan parameter komponen sindrom metabolik dapat membantu memodifikasi perjalanan penyakit dan menunda komplikasi yang lebih serius seperti sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler.⁵

Penelitian sebelumnya dilaporkan oleh Chang *et al.* bahwa komponen sindrom metabolik berupa kelebihan berat badan dan obesitas hasil indeks massa tubuh (IMT), lingkar pinggang melebihi standar, glukosa darah puasa 100–125 mg/dL, dan *high-density lipoprotein-cholesterol* (HDL-C) yang terlalu rendah merupakan faktor risiko *fatty liver* pada perawat.⁶ Penelitian lain dilakukan oleh Rafique *et al.* pada 67 subjek terdiagnosis *fatty liver* dan 50 kontrol sehat dengan hasil bahwa komponen sindrom metabolik seperti obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi, dan diabetes berhubungan dengan kejadian *fatty liver*.⁷

Penelitian oleh Varanasi *et al.* mendapatkan faktor risiko tertinggi kejadian *fatty liver* ialah lingkar pinggang dan lingkar pinggang + diabetes mellitus, yang menunjukkan bahwa kelompok yang terkait dengan lingkar pinggang saja atau dalam kombinasi dengan diabetes mellitus memiliki risiko tertinggi untuk *fatty liver* dibandingkan dengan kombinasi metabolik lainnya.⁸ Namun penelitian mengenai pengaruh obesitas terhadap komponen sindrom metabolik lainnya pada subjek milenial masih sangat minim. Selain itu, penelitian terkait hubungan antara kluster komponen sindrom metabolik dengan *fatty liver* khususnya di Indonesia masih relatif jarang dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk menyelidiki lebih lanjut perbedaan terjadinya perlemakan hati pada individu yang mengalami obesitas jika menggunakan kriteria lingkar pinggang dibandingkan dengan Indeks Massa Tubuh. Penelitian ini dirancang untuk meningkatkan pemahaman kita tentang dampak obesitas terhadap pengelompokan komponen sindrom metabolik dan perannya dalam perkembangan *fatty liver* terutama dalam konteks generasi milenial di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka dapat disusun rumusan masalah penelitian ini yaitu: Bagaimana pengaruh obesitas terhadap kluster sindrom metabolik pada kejadian *fatty liver* terhadap subjek generasi milenial?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini yaitu mengetahui pengaruh obesitas terhadap kluster sindrom metabolik pada kejadian *fatty liver* terhadap subjek generasi milenial.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui hubungan kluster komponen sindrom metabolik pada kejadian *fatty liver* pada subjek generasi milenial.
2. Mengetahui hubungan obesitas berdasarkan IMT pada kejadian *fatty liver* pada subjek generasi milenial.
3. Mengetahui hubungan obesitas berdasarkan Lingkar Pinggang pada kejadian *fatty liver* pada subjek generasi milenial.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan komponen sindrom metabolik dengan kejadian *fatty liver* pada subjek generasi milenial.
2. Menjadi data dasar dan bahan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam memahami hubungan komponen sindrom metabolik dengan kejadian *fatty liver* pada subjek generasi milenial.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menerapkan pemeriksaan dini sindrom metabolik sebagai upaya untuk mencegah terjadinya *fatty liver*.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Fatty Liver*

2.1.1 Definisi *fatty liver*

Liver atau hati adalah organ penting dalam tubuh manusia yang bertanggung jawab untuk beberapa proses fisiologis, seperti pembuatan protein, faktor pembekuan darah, metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein, pemeliharaan volume darah, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, pengaturan hormon pertumbuhan, jalur pensinyalan reseptor, homeostasis kolesterol dan lipid, sintesis glikogen, produksi empedu, dan pemecahan senyawa xenobiotik.⁹ *Fatty liver disease* mengacu pada spektrum kerusakan hati mulai dari steatosis sederhana hingga steatohepatitis nonalkohol, fibrosis lanjut, dan sirosis.¹ *Fatty liver* atau sering disebut *fatty liver* non alkohol merupakan salah satu penyakit hati kronis yang paling umum dan merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan semua penyakit yang berhubungan dengan akumulasi terlalu banyak lemak di sel hati.⁹

Fatty liver berkembang perlahan dan dapat berkembang menjadi sirosis hati, gagal hati, dan karsinoma hepatoseluler (HCC). *Fatty liver* merupakan istilah untuk berbagai penyakit hati ringan yang disebabkan oleh penumpukan lemak di hati yang menyebabkan penyakit kronis dan tidak dapat disembuhkan yang disebut sirosis. Pada sekelompok pasien *fatty liver* yang mirip dengan pasien yang mengkonsumsi alkohol, terjadi kerusakan sel hati, namun pada pasien *fatty liver* yang dimaksud, tidak ada riwayat konsumsi alkohol sehingga disebut *fatty liver diseases* non alkohol.⁹

Fatty liver diseases non alkohol didefinisikan oleh adanya steatosis hati tanpa adanya penyebab lain untuk akumulasi lemak hati, penggunaan alkohol yang signifikan, obat-obatan dan penyebab lain dari penyakit hati kronis. Spektrum penyakit ini mencakup spektrum penyakit hati mulai dari steatosis hati terisolasi yang ditandai dengan akumulasi trigliserida intrahepatik (hati berlemak nonalkohol, NAFL), steatosis dengan peradangan dan cedera hepatosit (steatohepatitis nonalkohol, NASH), NASH dengan fibrosis yang dapat berlanjut hingga berakhir.¹⁰

Sejak tahun 2020, para ahli telah menyarankan perubahan terminologi dari NAFLD menjadi penyakit hati berlemak terkait disfungsi metabolik (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease/MAFLD*). MAFLD merupakan definisi baru *fatty liver diseases* yang didasarkan pada inklusi positif faktor risiko metabolik.¹¹ Definisi MAFLD yang terbaru tahun 2020 didasarkan pada adanya steatosis hati dan setidaknya satu kondisi lain seperti kelebihan berat badan/obesitas, T2DM, atau kelainan metabolik tanpa kriteria eksklusi tambahan.¹²

2.1.2 Epidemiologi *fatty liver*

Kejadian *fatty liver* secara global dilaporkan sekitar lebih dari 8 juta orang dengan angka kejadian sekitar 25%. Angka kejadian *fatty liver* dilaporkan berbeda-beda yang tergantung dari diagnosis dan pada wilayah dunia yang dipertimbangkan.² Prevalensi *fatty liver* dari regional tertinggi diamati di Timur Tengah dan Amerika Selatan (sekitar 30%). Selama dua dekade terakhir, MAFLD menjadi penyakit hati kronis yang paling umum dan prevalensi global MAFLD sekitar 25,24%, dengan prevalensi tertinggi di Timur Tengah (31,79%) dan Amerika Selatan (30,45%), diikuti oleh Asia (27,37%), Amerika Utara (24,13%), dan Eropa (23,71%), sedangkan MAFLD kurang umum terjadi di Afrika (13,48%). Di Cina, ada peningkatan prevalensi MAFLD dari 23,8% pada tahun 2001 menjadi 32,9% pada tahun 2018, dan terus meningkat seiring dengan meningkatnya prevalensi sindrom metabolik, DM, penyakit kardiovaskular dan penyakit metabolik kronis lainnya. Diperkirakan pada tahun 2030, jumlah kasus MAFLD akan menjadi sekitar 314,58 juta. Hal ini menunjukkan dampak MAFLD yang luar biasa dalam beberapa dekade mendatang.¹³

2.1.3 Manifestasi klinis *fatty liver*

Fatty liver diseases ditandai dengan peningkatan kadar lemak hati, dengan ambang > 5%, dengan tidak adanya konsumsi alkohol yang signifikan atau penyebab steatosis sekunder lainnya, termasuk konsumsi alkohol (ditandai dengan 30 g/hari untuk pria dan 20 g/hari untuk wanita). Hal ini dapat dikategorikan sebagai perlemakan hati nonalkohol (NAFL), bila hanya terdapat bukti steatosis hati pada histologi hati, dan steatohepatitis nonalkohol (NASH), bila terdapat steatosis,

inflamasi lobular, dan pembengkakan hepatosit dengan atau tanpa fibrosis perisinusoidal. *Fatty liver* dapat berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler.²

2.1.4 Diagnosis *fatty liver*

Fatty liver dapat didiagnosis berdasarkan bukti pencitraan atau histologi steatosis hati ketika penyebab lain dari perlemakan hati, seperti penggunaan alkohol berat, obat-obatan, dan penyakit keturunan, telah dihilangkan.⁶ Kriteria diagnostik MAFLD didasarkan pada bukti steatosis hati dan koeksistensi kelebihan berat badan atau obesitas, diabetes mellitus tipe 2, atau disregulasi metabolik.¹⁴

a. Biopsi hati

Biopsi hati merupakan standar emas sampai sekarang untuk diagnosis MAFLD. Biopsi hati dilakukan untuk menentukan derajat steatosis dan fibrosis pada jaringan hati.¹⁵ Namun prosedur invasif ini memiliki beberapa kekurangan, seperti kesalahan pengambilan sampel, biaya tinggi, variabilitas antar dan intra-pengamat, dan risiko komplikasi. Dalam konteks ini, metode non-invasif dapat dilakukan untuk deteksi dan tindak lanjut pasien.²

b. Pemeriksaan non-invasif

Teknik pencitraan

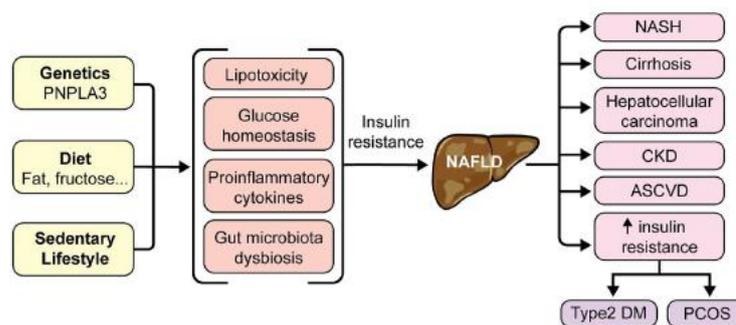
Ultrasonografi (USG) merupakan pemeriksaan pencitraan lini pertama yang digunakan untuk diagnosis steatosis hati karena ketersediaannya yang luas dan biaya yang lebih rendah. Selain itu, pemeriksaan dapat dilakukan dengan *computed tomography*. Steatosis dapat dideteksi pada CT non-kontras, tetapi karena sensitivitasnya yang lebih rendah dan paparan radiasi, kurang berguna dibandingkan USG sebagai tes skrining. Metode noninvasif tervalidasi terbaik untuk evaluasi fibrosis adalah transient elastography menggunakan ultrasonografi yang mengukur steatosis dengan melaporkan hilangnya sinyal ultrasound melalui parenkim hati, yang dilaporkan sebagai parameter atenuasi terkontrol (CAP). Di sisi lain, MRI dengan elastografi (MRE) adalah metode yang lebih baik untuk mengidentifikasi derajat fibrosis pada pasien *fatty liver*.²

FibroScan dapat digunakan untuk pengukuran kekakuan liver dan CAP melalui transient elastography. Elastografi transien dengan pengukuran

kekakuan hati (LSM) dan pengukuran parameter atenuasi terkontrol (CAP) dilakukan menggunakan perangkat kompak FibroScan yang dilengkapi dengan probe M dan XL.¹⁶ Probe M digunakan pada contoh pertama sehingga pengukuran kekakuan hati (LSM) dan CAP dapat diperoleh. Probe XL untuk pasien obesitas digunakan saat probe M gagal. Setidaknya 10 pengukuran valid diperoleh pada setiap pasien. Tingkat keberhasilan $\geq 60\%$ (jumlah pengukuran yang divalidasi dibagi dengan jumlah total pengukuran) dan rasio rentang interkuartil (IQR) kekakuan liver terhadap median (IQR/MLSM) $\leq 30\%$ dianggap andal dan digunakan untuk analisis akhir.¹⁷ Ketika jumlah pengukuran kurang dari 10 atau rasio rentang interkuartil lebih besar dari 0,30, nilai yang diukur dikeluarkan karena tidak dapat diandalkan. *Fatty liver* didiagnosis jika CAP ≥ 248 dB/m. CAP memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 78% dan 79%, untuk mendeteksi S1 steatosis.² Skor FAST dihitung menggunakan rumus berikut: $ex/(1 + ex)$, di mana $x = -1.65 + 1.07 \times \ln(\text{LSM}) + 2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP} - 63.3 \times \text{AST} - 1$. Fibrosis hati didefinisikan sebagai skor FAST $> 0,35$.¹⁶

2.1.5 Patofisiologi *fatty liver*

Patogenesis *fatty liver* bersifat heterogen meliputi faktor genetik, epigenetik, dan pola makan berperan pada derajat yang berbeda pada masing-masing pasien (Gambar 1).¹⁸

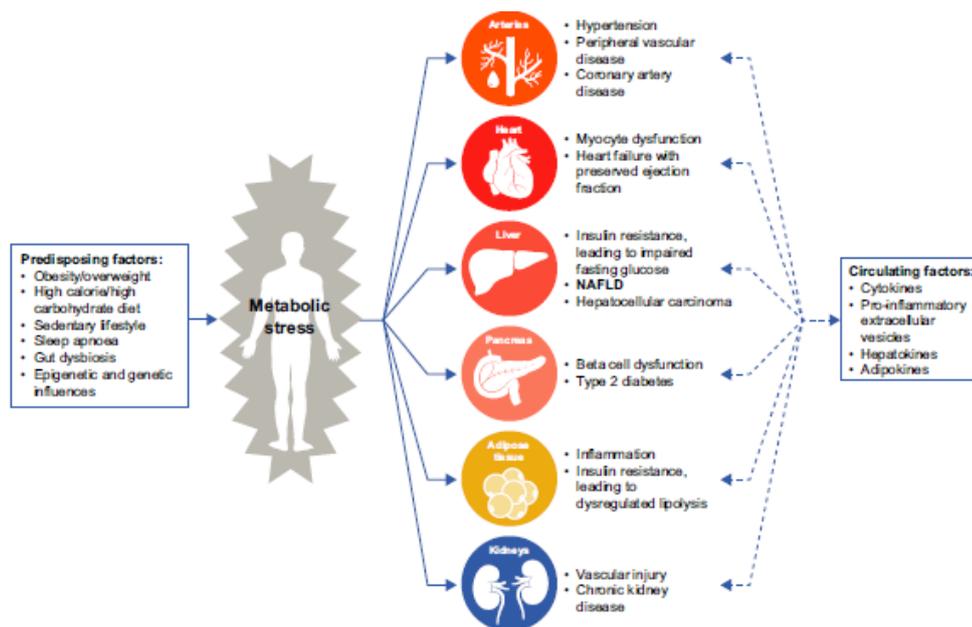


Gambar 1. Patogenesis *fatty liver*¹⁹

Patofisiologi MAFLD yang tepat tidak dipahami dengan baik, namun, banyak penelitian telah mengeksplorasi korelasinya dengan varian genetik dan praktik gaya hidup yang dapat dimodifikasi. Di antara orang dewasa, skor

peradangan yang lebih tinggi akibat paparan makanan dan gaya hidup seperti merokok dan gaya hidup yang tidak banyak bergerak dikaitkan dengan risiko MAFLD yang lebih tinggi. Inflamasi menjadi mekanisme intrinsik dalam jalur patofisiologis dalam pengembangan dan perkembangan MAFLD. Varian genetik juga telah terbukti menunjukkan keterkaitan dengan MAFLD.¹¹

Hubungan yang kompleks antara manifestasi stres metabolik di berbagai organ dan jaringan, yang berpotensi memperkuat atau meredam respons terhadap stres di organ lain. Hati mengeluarkan banyak faktor pensinyalan sebagai respons terhadap stres metabolik, seperti halnya jaringan adiposa. Akumulasi lipid dalam bentuk trigliserida dianggap sebagai indeks sensitif atau ukuran paparan jaringan terhadap asam lemak; paparan asam lemak ini dan turunan non trigliserida menyebabkan disfungsi seluler dan kematian sel di banyak jaringan. Akumulasi lemak di hati adalah penanda sensitif stres metabolik seluruh tubuh dan mungkin muncul sebelum kelainan teridentifikasi di organ lain.¹⁸



Gambar 2. Fatty liver dan komponen sindrom metabolik¹⁸

Pada Gambar 2, stres metabolik multifaktorial memiliki efek langsung pada banyak jaringan dan tipe sel, yang kemudian melepaskan sitokin, adipokin, hepatokin, dan vesikel ekstraseluler proinflamasi. Mediator yang bersirkulasi ini dapat memperkuat atau mengurangi perubahan patologis di berbagai jaringan target untuk menciptakan mekanisme umpan maju dari perkembangan penyakit dalam

yang berkontribusi terhadap hipertensi. AT disfungsi yang meradang menjadi lebih resisten terhadap insulin dan melepaskan adipokin pro-inflamasi, sementara menurunkan adiponektin anti-inflamasi.² Di hati, trigliserida dan metabolit toksik menginduksi lipotoksisitas, disfungsi mitokondria, dan tekanan retikulum endoplasma, yang menyebabkan kerusakan hepatosit, apoptosis, dan fibrosis. Hepatosit disfungsi ini mensintesis dan mengeluarkan dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), yang mendorong peradangan makrofag AT dan lebih banyak IR.¹⁹

2.1.6 Tatalaksana *fatty liver*

Saat ini, dengan tidak adanya pengobatan farmakologis efektif yang disetujui untuk *fatty liver*, pengobatan pilihan untuk *fatty liver* adalah penurunan berat badan dengan modifikasi gaya hidup. Strategi pengobatan yang sama dapat diterapkan untuk manifestasi ekstrahepatik, dengan modifikasi gaya hidup menjadi komponen kunci dari strategi pengobatan dalam pengendalian glukosa darah, tekanan darah, hiperlipidemia, penyakit kardiovaskular, dan faktor risiko lainnya. Strategi skrining yang diusulkan untuk ekstrahepatik yang lebih umum telah diusulkan oleh VanWagner dan Rinella, yang meliputi pemantauan hemoglobin A1c, glukosa puasa, tekanan darah, profil lipid, mikroalbumin urin dan rasio albumin/kreatinin, perkiraan laju filtrasi glomerulus, tes fungsi tiroid, dan ultrasonografi ovarium dan/atau androgen serum.¹⁰

Berikut dijelaskan mengenai tatalaksana *fatty liver* yaitu

1. Penurunan berat badan

Menurut pedoman praktik American Association for the Study of Liver Disease, kehilangan setidaknya 3% hingga 5% dari berat badan dapat meningkatkan *fatty liver*, tetapi penurunan berat badan yang lebih besar hingga 10% diperlukan untuk meningkatkan derajat peradangan nekro hati.¹⁰

2. Diet

Beberapa strategi diet berpotensi memiliki efek positif pada *fatty liver*, sindrom metabolik, dan kardiovaskuler. Pengurangan konsumsi kalori total merupakan aspek penting dari modifikasi gaya hidup, meski saat ini tidak ada rekomendasi konsensus untuk intervensi diet untuk mengobati *fatty liver*, sindrom metabolik, dan CVD. Asupan kalori harian bervariasi menurut etnis,

jenis kelamin, IMT, dan penyakit penyerta. Untuk mencapai pengurangan kalori yang optimal, perkiraan kebutuhan energi individu dan resep defisit energi 500 kkal/hari atau 30% dari baseline umumnya direkomendasikan.¹⁰

Manajemen diet di fatty liver harus fokus pada pembatasan kalori, yang bertujuan untuk mendorong penurunan berat badan 0,5-1 kg/minggu. Secara umum, diet rendah kalori harus memiliki 50-60% asupan kalori dari karbohidrat dan 20-25% dari lipid. Lemak jenuh harus mencapai <10% dari total asupan lemak. Diet sangat rendah kalori (500-800 kkal/hari) memiliki kepatuhan jangka panjang yang rendah dan tidak direkomendasikan.²

3. GLP-1RA

GLP-1RA adalah obat yang sangat menjanjikan untuk pengobatan fatty liver. Agen ini menginduksi penurunan berat badan yang bergantung pada dosis, yang menunjukkan perbaikan pada perlemakan hati. Selain itu, terdapat bukti in vitro bahwa reseptor GLP-1 terdapat pada hepatosit manusia dan aktivasinya oleh exendin-4 telah terbukti mengurangi steatosis hepatosit.²

4. Orlistat

Orlistat mempromosikan penurunan berat badan dengan menghambat lipase gastrointestinal dan pankreas, sehingga mencegah penyerapan sekitar sepertiga dari trigliserida makanan. Hal ini terkait dengan perkiraan tingkat rata-rata 44% untuk mencapai setidaknya 5% penurunan berat badan. Kelebihan penurunan berat badan dengan orlistat dibandingkan dengan plasebo (yaitu perbedaan rata-rata tertimbang untuk perbandingan obat dengan plasebo) adalah 2,6 kg yang dianggap sebagai efek ringan.²

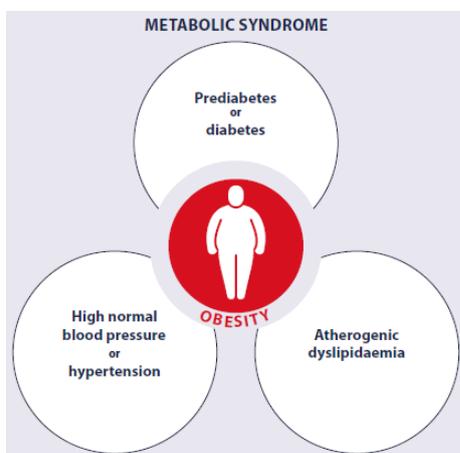
5. Operasi bariatrik

Jika kombinasi modifikasi gaya hidup dan farmakoterapi juga gagal pada pasien dengan fatty liver, maka operasi bariatrik harus dipertimbangkan pada individu terpilih dengan $IMT \geq 35 \text{ kg/m}^2$, karena fatty liver adalah komorbiditas terkait obesitas.²

2.2 Sindrom Metabolik

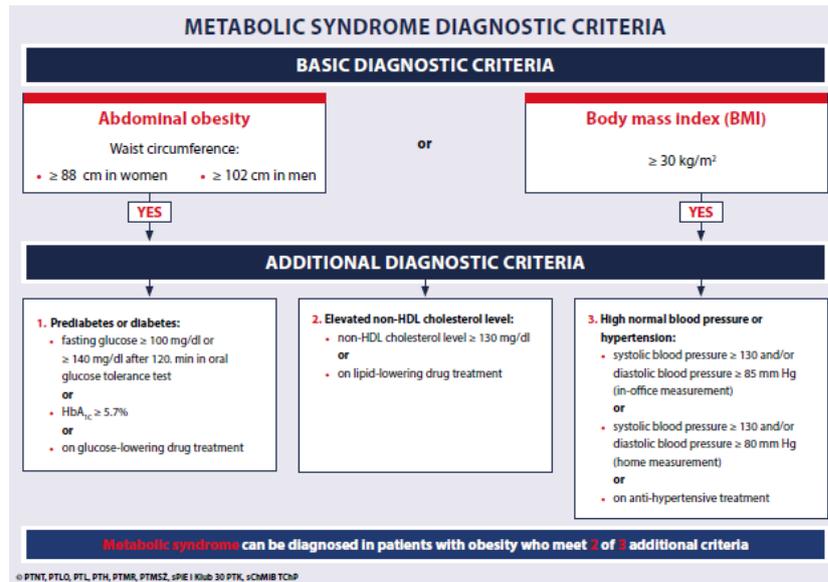
Sindrom metabolik biasanya ditentukan oleh adanya setidaknya tiga faktor risiko berikut: obesitas sentral, tekanan darah tinggi, gula darah tinggi, trigliserida

serum tinggi, dan kolesterol lipoprotein densitas tinggi serum rendah.¹⁰ Sindrom metabolik ditandai sebagai sekelompok gangguan metabolisme seperti obesitas perut, hipertensi, dislipidemia, dan gangguan glikemia.²



Gambar 4. Kondisi utama sindrom metabolik²⁰

Definisi Sindrom Metabolik 2022, mempertimbangkan kemajuan dalam memahami komponen individu MetS dan panduan terbaru tentang pengelolaan setiap kondisi individu, sehingga diusulkan bahwa definisi sindrom metabolik mencakup adanya obesitas perut dan disertai setidaknya dua dari empat kriteria berikut: tekanan darah tinggi, gangguan metabolisme glukosa, peningkatan kadar kolesterol high-density lipoprotein (HDL) dan peningkatan kadar trigliserida.² Kriteria diagnostik MetS disajikan pada Gambar 4 dan 5. Sindrom metabolik juga mencakup kondisi tambahan seperti gangguan fungsi ginjal, steatosis hati, apnea tidur obstruktif, gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang dipertahankan, sindrom ovarium polikistik, peradangan kronis, aktivasi simpatis, dan hiperurisemia.²⁰



Gambar 5. Kriteria diagnostik sindrom metabolik²⁰

Sementara itu, berbagai kriteria definisi sindrom metabolik dipaparkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Definisi sindrom metabolik²

Adult Treatment Panel III (2005 revision)	International Diabetes Federation
Any three of the five criteria below: WC > 102 cm (men) or > 88 cm (women) Blood glucose > 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or diagnosed diabetes	WC ≥ 94 cm (men) or ≥ 80 cm (women) and at least two of the following: Blood glucose > 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or diagnosed diabetes
HDL cholesterol < 40 mg/dL (1.0 mmol/L) in men, < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women or specific drug treatment	HDL cholesterol < 40 mg/dL (1.0 mmol/L) in men, < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women or specific drug treatment
Plasma triglycerides > 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or specific drug treatment	Plasma triglycerides > 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or specific drug treatment
Blood pressure > 130/85 mmHg or specific drug treatment	Blood pressure > 130/85 mmHg or specific drug treatment

HDL high-density lipoprotein, *WC* waist circumference

2.3 Hubungan sindrom metabolik dengan fatty liver

Fatty liver dapat dianggap sebagai representasi hati dari sindrom metabolik. *Fatty liver* nonalkohol secara konsisten dinyatakan berhubungan dengan obesitas (60-95%), diabetes tipe 2 melitus (28-55%) dan dislipidemia (27-92%).(Valdes) Penelitian lain bertujuan untuk mengetahui faktor--faktor risiko dari kejadian fatty liver hati yang terkait dengan sindroma metabolik dengan hasil bahwa asam lemak bebas dan HDL-kolesterol merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian fatty liver, meskipun penurunan kadar HDL-kolesterol memiliki risiko paling rendah terhadap fatty liver.⁸

Penelitian lain mempelajari prevalensi *fatty liver* non-alkohol pada sindrom metabolik; mempelajari korelasi antara fatty liver non-alkohol dan sindrom

metabolik beserta komponennya masing-masing. Secara total, 73% kasus sindrom metabolik menurut NCEP ATPIII mengalami *fatty liver*, sedangkan pada kontrol 38% orang mengalami *fatty liver* yang secara statistik signifikan. *Fatty liver* ditemukan sangat lazim pada sindrom metabolik, dan deteksi dini perlemakan hati dapat membantu memodifikasi perjalanan penyakit dan menunda komplikasi yang lebih serius seperti sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler.⁵ Penelitian lain bertujuan untuk mengetahui hubungan antara *fatty liver* non alkohol dengan sindrom metabolik pada perawat. Hasil menunjukkan bahwa ada hubungan erat antara sindrom metabolik dan *fatty liver* terhadap kesehatan perawat. Perawat dengan usia lebih tua, IMT kelebihan berat badan dan obesitas, lingkar pinggang melebihi standar, glukosa darah puasa 100–125 mg/dL, dan HDL-C yang terlalu rendah merupakan risiko *fatty liver* yang lebih besar.⁶ Penelitian bertujuan mengeksplorasi sindrom metabolik dan komponen individualnya terkait dengan *fatty liver* dengan hasil bahwa berbagai komponen sindrom metabolik seperti obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi, dan diabetes berhubungan dengan *fatty liver*.⁷