

TESIS

**HUBUNGAN FATTY LIVER DENGAN DISTRIBUSI LEMAK VISCERAL
ABDOMEN PADA CT SCAN ABDOMEN BERDASARKAN IMT, PROFIL
LIPID DARAH DAN HASIL FIBROSCAN PADA PASIEN NAFLD**

**CORRELATION BETWEEN FATTY LIVER WITH ABDOMINAL
VISCERAL FAT DISTRIBUTION ON ABDOMINAL CT-SCAN IN
RELATION TO IMT, BLOOD LIPID PROFILE AND FIBROSCAN IN
NAFLD PATIENTS**

DINA WATI AMALIAH RAHMAN



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



**HUBUNGAN FATTY LIVER DENGAN DISTRIBUSI LEMAK VISCERAL
ABDOMEN PADA CT SCAN ABDOMEN BERDASARKAN IMT, PROFIL
LIPID DARAH DAN HASIL FIBROSCAN PADA PASIEN NAFLD**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
Dokter Spesialis Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

DINA WATI AMALIAH RAHMAN

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**





LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

KELOMPOK 1 ANALISIS GAMBAR RONTGEN FATTY LIVER DENGAN DISTRIBUSI LEMAK PERITONEAL ABDOMEN PADA CT SCAN ABDOMEN BERDASARKAN IMT, PROFIL LIPID DARAH, DAN HASIL FIBROSCAN PADA PASIEN NAFLD

Disusun dan diajukan oleh :

Dina Wati Amaliah Rahman

Nomor Pokok : C125192003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 17 Oktober 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K)
NIP. 19610703198903 1 003

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)
NIP. 19710908200212 2 002

Ketua Program Studi



dr. Rafikat Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001

Dekan Fakultas



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2001



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Dina Wati Amaliah Rahman
NIM : C125192003
Program Studi : Ilmu Radiologi
Jenjang : PPDS-1

Menyatakan dengan ini bawa tesis dengan judul "HUBUNGAN FATTY LIVER DENGAN DISTRIBUSI LEMAK VISCERAL ABDOMEN PADA CT SCAN ABDOMEN BERDASARKAN IMT, PROFIL LIPID DARAH DAN HASIL FIBROSCAN PADA PASIEN NAFLD "adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari karya saya 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, Oktober 2023

Yang menyatakan



dr. Dina Wati Amaliah Rahman

KATA PENGANTAR

Puji Syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya ilmiah ini yang berjudul "HUBUNGAN FATTY LIVER DENGAN DISTRIBUSI LEMAK VISCERAL ABDOMEN PADA CT SCAN ABDOMEN BERDASARKAN IMT, PROFIL LIPID DARAH DAN HASIL FIBROSCAN PADA PASIEN NAFLD". Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna sehingga dengan kerendahan hati saya mengharapkan kritik, saran dan koreksi dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan berbagai pihak maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Prof.Dr.dr.Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K), selaku Ketua komisi Penasehat
2. Dr.dr.Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku sekretaris Komisi Penasehat
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M. KM. selaku anggota Komisi Penasehat
4. Dr.dr.Luthfi Parewangi, Sp.PD-KGEH selaku anggota Komisi Penasehat
5. dr.Isriyah, M.Kes, Sp. Rad (K), selaku anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani Pendidikan di Departemen Radiologi Fakultas an Universitas Hasanuddin ini.



ada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan jaan saya kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, ketua konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar
2. dr. Sri Asriyani, Sp. Rad (K), M.Med Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rauf, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad selaku Sekertaris Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr.Alia Amalia, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, M. Kes, Sp. Rad (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, atas segala arahan dan bimbingan yang diberikan selama saya menjalani Pendidikan di Departemen Radiologi, serta segala arahan dan bimbingan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan karya akhir ini
3. Prof.Dr.dr.Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K), Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K). dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K), dr. Junus Baan, Sp.Rad, dr. Dario A. Nelwan, Sp. Rad (K), dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr.Amir, Sp.Rad, dr. Sri Muliati, Sp.Rad, dr. Taufiqquhdayat, Sp.Rad, dr. Erlin Syahril, Sp.Rad (K), Dr.dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad, dr. Besse Arfiana Arif, M.Kes, Sp.Rad (K), dr. Muh. Iqbal, M.Kes, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopolii, SpRad (K), dr. Isriyah, M.Kes, Sp.Rad, dr. Zatriani, Sp.Rad, dr. St. Nasrah Azis, Sp.Rad, dr. Rosdianah, Sp.Rad (K), dr. Isnaniah, Sp.Onk.Rad dan dr. Iriani Bahar, Sp.Rad serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani Pendidikan
4. Direksi beserta seluruh staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar dan RSUPTN Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada
 untuk menjalani Pendidikan di rumah sakit ini
 staf Fakultas Kedokteran Universitas Hassanuddin, staf Administrasi an Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP dr. idin Sudirohusodo Makasar atas bantuan dan kerjasamanya



6. Teman PPDS terbaik angkatan Januari 2020, dr.Ayu, dr. Weny, dr. Resty, dr. Angie, dr. Rani, dr. Ida, dr. Ivan dan dr. Rifal serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan. Motivasi dan dukungan kepada saya selama masa Pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini
7. Terima kasih sebesar-besarnya kepada (alm) Ayah dr.H.Abdul Rahman Rahim, Ibu DR.Hj.Mujizatullah M.p.d.i, Bapak H.Nur.Alim Tahir. S.E.M.S.i, Suami saya dr. Arif Sumanto S. Dai, S.Ked, anak saya Assyifa Rahmania Arif Dai dan adik-adik dr.Lina Nadzivah, S.Ked, Muhammad Ripurio, A.P,BC, serta segenap keluarga lainnya atas segala cinta, pengertian dorongan semangat serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menempuh pendidikan
8. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung, saya ucapkan terima kasih
9. Melalui kesempatan ini pula perkenankan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani Pendidikan ini
10. Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karuniaNya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya

Makassar, Oktober 2023

dr. Dina Wati Amaliah Rahman





ABSTRAK

AMALIAH RAHMAN. *Hubungan Fatty Liver dengan Distribusi Lemak Visceral pada CT Scan Abdomen Berdasarkan IMT, Profil Lipid Darah, dan Hasil Fibroscan pada Pasien NAFLD* (dibimbing oleh Bachtiar Murtala, Mirna Muis, dan Andi Alfian Zainuddin).

NAFLD umum terjadi pada pasien obesitas dan berkorelasi positif dengan Diabetes Melitus (DM) tipe 2, dislipidemia, dan hipertensi. Kelainan ini termasuk dalam sindrom resistensi insulin (sindrom metabolik) dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Mengingat potensi risikonya, biopsi tidak dilakukan pada semua pasien. Sebagai pengganti biopsi, teknik pencitraan, termasuk *ultrasound*, CT, dan MR kini banyak digunakan. Fibroscan atau *transient elastography* merupakan modalitas pemeriksaan yang dapat menilai kekakuan hepar secara noninvasif. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan *fatty liver* dengan distribusi lemak visceral abdomen pada CT *scan* abdomen berdasarkan IMT, profil lipid darah, dan fibroscan. Penelitian dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian ini mengambil data sekunder mulai Januari 2020 – September 2023. Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosis dengan *fatty liver* dan dinilai juga distribusi lemak visceral abdomennya menggunakan pemeriksaan CT *scan* abdomen berdasarkan IMT, profil lipid darah, dan fibroscan di bagian radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Hasil penelitian tidak menunjukkan hubungan antara *fatty liver* dan distribusi lemak visceral abdomen pada CT *scan* abdomen $p=0,721$ ($p>0,05$). Tidak terdapat hubungan antara *fatty liver* dan elastisitas hepar berdasarkan hasil fibroscan $p=0.292$ ($p>0,05$). Persentase sampel usia pada lemak abdomen visceral lebih tinggi pada kelompok usia >45 tahun dibandingkan dengan yang tidak visceral lebih tinggi pada kelompok usia ≤ 45 tahun. Usia dan jenis kelamin tidak memiliki korelasi terhadap *fatty liver* dengan distribusi lemak visceral $p>0.05$. Meskipun tidak signifikan, median HU Hepar paling tinggi pada kelompok usia > 45 tahun. Fibroscan digunakan untuk menilai fibrosis hati, yaitu jaringan parut pada jaringan hati yang disebabkan oleh peradangan dan cedera. Fibrosis hati dapat berkembang menjadi sirosis yang merupakan kondisi serius dan dapat menyebabkan gagal hati serta kanker hati. Persentase lemak abdomen pada Visceral fat lebih banyak pada perempuan dengan 31 sampel. Tidak terdapat hubungan antara IMT dan kadar lemak visceral dengan nilai p -value yang diperoleh sebesar $p=0,097$ ($p>0,05$). Meskipun tidak bermakna, median HU hepar paling tinggi pada kelompok obesitas sehingga memungkinkan terjadinya risiko obesitas dan gangguan sindrom metabolik.

Kata kunci: *fatty liver*, lemak visceral abdomen, fibroscan





ABSTRACT

AMALIAH RAHMAN. *Correlation Between Fatty Liver and Abdominal Visceral Fat Distribution on Abdominal Ct-Scan in Relation to IMT, Lipid Profile, and Fibroscan in NAFLD Patients* (supervised by Bachtiar Murtala, Mirna Muis, and Andi Alfian Zainuddin)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common occurrence in obese patients and is related to type II diabetes, dyslipidemia, and hypertension. Together, these diseases make up to what is known as metabolic syndrome (insulin resistance syndrome) and due to its potential risks. Biopsy does not increase the risk for cardiovascular disease. As a substitute for biopsy, imaging technique including ultrasound (US), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) are widely used nowadays. FibroScan or transient elastography is a radiologic modality that can non-invasively assess the liver's elasticity. The aim of this research is to discover the relation between fatty liver with abdominal visceral fat distribution on abdominal CT in relation to IMT, lipid profile, and FibroScan. This research was performed at dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar with secondary data collected from January 2020 to September 2023. The population of this research comprised of all patients diagnosed with fatty liver whose abdominal visceral fat distribution were also assessed using abdominal CT based on their IMT, lipid profile, and FibroScan in Radiology Unit of dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar. The results of the research show no correlation between fatty liver and abdominal visceral fat distribution on abdominal CT with a p-value of 0.721 ($p > 0.05$). There is no correlation also observed between fatty liver and liver elasticity according to FibroScan results with a p-value of 0.292 ($p > 0.05$). Patients aged > 45 years-old are found to have a higher level of abdominal visceral fats compared to patients aged ≤ 45 years of age. From this research, it is also indicated that age and gender is not correlated with abdominal visceral fat distribution with a p-value > 0.05 . Although there is no correlation found, the highest median liver density is observed in patients aged > 45 years-old. Fibroscan is used to assess liver fibrosis, scar tissues formed due to inflammation and injury. Liver fibrosis can further develop into cirrhosis, a serious condition which can result in liver failure and liver cancer. A higher percentage of samples with higher abdominal visceral fat level are found in women. There is no correlation found between IMT and abdominal visceral fat levels with a p-value of 0.097 ($p > 0.05$). Even though no correlation is found, the highest median liver density is indicated in the obese group resulting in an increased risk of obesity and metabolic syndrome.

Keywords: fatty liver, abdominal visceral fat, Fibroscan



DAFTAR ISI

SAMPUL	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
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 Hipotesis Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat Teoritik.....	4
1.5.2 Manfaat metodologi.....	4
1.5.3 Manfaat aplikasi	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi Hati	5
2.2 Fisiologi Hati	8
2.2.1 Metabolisme Lemak Hati	8
2.3 Fatty Liver	10
2.3.1 Definisi	10
2.3.2 Etiologi.....	11
2.3.3 Patogenesis	13
2.3.4 Manifestasi Klinis.....	18
2.3.5 Diagnosis.....	18
2.3.6 Pencegahan.....	19
2.3.7 Prognosis.....	19
2.3.8 Penatalaksanaan.....	19



2.3.6 Pemeriksaan Laboratorium	23
2.3.7 Hubungan Profil Lipid Darah dan Fatty Liver	25
2.3.8 Pemeriksaan Radiologi dalam mendiagnosis Fatty Liver	25
BAB III KERANGKA PENELITIAN	36
3.1. KERANGKA TEORI.....	36
3.2. KERANGKA KONSEP	37
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	38
4.1 DESAIN PENELITIAN.....	38
4.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	38
4.3 POPULASI PENELITIAN	38
4.4 SAMPEL DAN CARA PENGAMBILAN	38
4.5 PERKIRAAN SAMPEL PENELITIAN.....	38
4.6 KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	39
4.6.1 Kriteria Inklusi:.....	39
4.6.2 Kriteria Eksklusi:.....	39
4.7 IZIN PENELITIAN DAN ETHICAL CLEARANCE	40
4.8 ALOKASI SUBJEK DAN CARA KERJA.....	40
4.9 ALUR PENELITIAN	41
4.10 IDENTIFIKASI DAN KLASIFIKASI VARABEL.....	41
4.11 DEFINISI OPERASIONAL	42
4.12 PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA	48
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	49
5.1 Hasil Penelitian	49
5.1.1 Analisis Univariat.....	50
5.1.2 Analisis Bivariat.....	51
5.2 Pembahasan.....	58
5.2.1 Hubungan Jenis Kelamin dengan Lemak Visceral Abdomen	59
5.2.2 Hubungan IMT dengan Lemak Visceral Abdomen	60
5.2.3 Hubungan Usia dengan Lemak Visceral Abdomen	61
5.2.4 Hubungan Profil Lipid Darah dengan Lemak Visceral Abdomen	63
5.2.5 Hubungan Derajat Fatty Liver Berdasarkan CT Scan Abdomen dengan ak Visceral Abdomen	64
; Hubungan Usia dengan Hasil Fibroscan	66
' Hubungan Jenis Kelamin dengan Hasil Fibroscan	67
; Hubungan IMT dengan Hasil Fibroscan	68



5.2.9 Hubungan Profil Lipid Darah dengan Hasil Fibroskan	70
5.2.10 Hubungan Derajat Fatty Liver Berdasarkan CT Scan Abdomen dengan Hasil Fibroskan.....	72
5.2.11 Hubungan Lemak Visceral Abdomen dengan Hasil Fibroskan	73
BAB VI PENUTUP.....	76
6.1 KESIMPULAN.....	76
6.2 SARAN	76
DAFTAR PUSTAKA	77



DAFTAR TABEL

Tabel 1 Definisi Operasional	42
Tabel 2 Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden berdasarkan umur, jenis kelamin, IMT, Profil Lipid Darah, dan hasil fibroscan pada pasien NAFLD (n=63)	50
Tabel 3 Hubungan fatty liver dengan lemak visceral berdasarkan jenis kelamin pada pasien NAFLD	51
Tabel 4 Hubungan fatty liver dengan lemak visceral berdasarkan kelompok usia pada pasien NAFLD	51
Tabel 5 Hubungan fatty liver dengan lemak visceral berdasarkan status obesitas (IMT)	52
Tabel 6 Hubungan fatty liver dengan lemak visceral berdasarkan profil lipid darah pada pasien NAFLD	53
Tabel 7 Hubungan fatty liver dengan lemak visceral berdasarkan hasil fibroscan pada pasien NAFLD	53
Tabel 8 Hubungan Derajat Fatty Liver dengan Lemak Visceral Abdomen pada pasien NAFLD	54
Tabel 9 Hubungan Usia dengan Lemak Visceral Abdomen pada pasien NAFLD	54
Tabel 10 Hubungan Jenis Kelamin dengan Lemak Visceral Abdomen pada pasien NAFLD	55
Tabel 11 Hubungan IMT dengan Lemak Visceral Abdomen pada pasien NAFLD	55
Tabel 12 Hubungan Profil Lipid Darah dengan Lemak Visceral Abdomen pada pasien NAFLD	56
Tabel 13 Hubungan Hasil Fibroscan dengan Lemak Visceral Abdomen pada Pasien NAFLD	56
Tabel 14 Hubungan Usia, Jenis Kelamin, IMT, Profil Lipid, Derajat Fatty Liver terhadap Hasil Fibroscan pada Pasien NAFLD	57



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Segmen Hati.....	6
Gambar 2. Anatomi Vaskularisasi Liver.....	7
Gambar 3. Metabolisme Lipid.....	9
Gambar 4. Patogenesis Steatosis hepatis.....	18
Gambar 5. Grey-scale ultrasound pada pasien dengan <i>fatty liver</i>	26
Gambar 6. CT scan abdomen tanpa kontras pada pasien dengan <i>fatty liver</i>	28
Gambar 7. CT scan abdomen dengan kontras pada pasien dengan <i>fatty liver</i> ..	29
Gambar 8 Pengukuran nilai atenuasi hepar dan lien. 5 bagian (regions of interest/ROI) ditentukan pada hepar dengan menghindari pembuluh darah, duktus biliaris, kalsifikasi dan artefak. Pada lien, 4 ROI ditentukan dengan cara yang sama.....	30
Gambar 9. Cakupan pindaian hepar dan lemak abdomen. (a) Cakupan pemeriksaan lemak hepar; (b) cakupan pemeriksaan lemak abdomen.....	32
Gambar 10 Analisis distribusi lemak abdomen. Pada level setinggi umbilikus, volume lemak abdomen secara otomatis dihitung di workstation (Philips EBW2 versi 3.0). Volume total lemak badomen (A) dan volume lemak visceral (VF) (B). Volume lemak subkutan didapatkan dengan mengurangi VF dari lemak total abdomen.	32
Gambar 11 Transient elastography (Fibroscan) menunjukkan pengukuran kekakuan hepar dalam kilopascal (kPA) sepanjang sisi kiri layar. Sebuah gambar A-mode ditunjukkan untuk membantu operator dalam memilih zona pengukuran.	34



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik.....	94
Lampiran 2 Data Sampel Penelitian	95
Lampiran 3 Curriculum Vitae	117



DAFTAR SINGKATAN

AFLD	:	<i>Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
APRI	:	<i>Aspartat Aminotransferase to Platelet Ratio Indeks</i>
ChREBP	:	<i>Nuclear translocation of carbohydrate response element binding protein</i>
CT	:	<i>Computed Tomography</i>
DNL	:	<i>De novo lipogenesis</i>
FABP	:	<i>Fatty Acid-Binding Proteins</i>
FATPs	:	<i>Fatty Acid Transport Proteins</i>
IHTG	:	<i>Intrahepatic Triglyceride</i>
IMT	:	Indeks Masa Tubuh
HDL-C	:	<i>Cholesterol Low Density Lipoprotein</i>
LDL-C	:	<i>Cholesterol Low Density Lipoprotein</i>
NAFLD	:	<i>Non-alcoholic fatty liver disease</i>
NAFL	:	<i>Non-alcoholic fatty liver</i>
NASH	:	<i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i>
ORG	:	<i>Obesity-Related Glomerulopathy</i>
SF	:	<i>Subcutaneous Fat</i>
TF	:	<i>Total Fat</i>
TCA	:	<i>Tricarboxylic Acid</i>
TG	:	<i>Trigliserida</i>
UDCA	:	<i>Ursodeoxycholic Acid</i>
VF	:	<i>Visceral Fat</i>
VLDL	:	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) atau *fatty liver* adalah salah satu penyebab umum penyakit hati kronis di seluruh dunia (Benedict dan Zhang, 2017). NAFLD atau *fatty liver* adalah spektrum penyakit yang ditandai dengan bukti steatosis hati pada pencitraan atau pemeriksaan histologi (steatosis makro-vesikuler), dan tidak adanya penyebab sekunder steatosis hati seperti konsumsi alkohol yang signifikan, penggunaan obat-obatan kronis yang dapat menyebabkan steatosis hati atau gangguan herediter lainnya (Iqbal et al., 2019).

Spektrum penyakit NAFLD memiliki rentang yang luas berkisar dari kondisi yang lebih jinak dari *non-alcoholic fatty liver* (NAFL) hingga kondisi peradangan dari *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), yang berada di ujung spektrum yang lebih parah (Pouwels et al., 2022). NAFLD dapat berkembang menjadi kondisi *end-stage liver disease* seperti fibrosis dan sirosis hati. Pada NAFLD, steatosis hepatic hadir tanpa bukti inflamasi, sedangkan pada NASH, steatosis hepatic berhubungan dengan inflamasi lobular dan apoptosis yang dapat menyebabkan fibrosis dan sirosis (Maurice dan Manousou, 2018).

Studi melaporkan prevalensi NAFLD cukup bervariasi tergantung pada populasi yang diteliti (Murag et al., 2021). Diperkirakan prevalensi NAFLD berkisar antara 20% pada populasi Amerika Serikat dan antara 11,5% dan 46% pada populasi umum. Sebaliknya, prevalensi NASH berada di kisaran 2% dan 3%. Prevalensinya lebih tinggi pada pria kulit putih daripada wanita kulit putih tetapi tidak ada perbedaan antara orang Hispanik dan Afrika-Amerika (Arshad et al., 2020).

Insidensi *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) meningkat secara pesat, terutama di negara-negara barat (Murag et al., 2021). Meningkatnya tingkat prevalensi obesitas, tingkat kejadian obesitas pada masa kanak-kanak tinggi, gaya hidup sedentari, konsumsi makanan cepat saji yang tidak t, dan umur yang lebih panjang adalah beberapa kemungkinan ebabnya (Iqbal et al., 2019). Insidensi dan prevalensi NAFLD juga



meningkat karena peningkatan penggunaan ultrasonografi yang umumnya digunakan untuk skrining penyakit perlemakan hati (Petzold, 2022). Prevalensi NAFLD adalah 80% sampai 90% pada orang dewasa obesitas, 30% sampai 50% pada pasien dengan diabetes mellitus, 90% atau lebih pada pasien dengan hiperlipidemia, 3 sampai 10% pada anak-anak, dan setinggi 40% sampai 70% di antara anak obesitas (Sarwar et al., 2018).

NAFLD umum terjadi pada pasien obesitas dan berkorelasi positif dengan diabetes melitus (DM) tipe 2, dislipidemia, dan hipertensi. Bersamaan, kelainan ini termasuk dalam sindrom resistensi insulin (sindrom metabolik) dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Huh et al., 2022). Di antara komponen sindrom metabolik, obesitas perut berkorelasi lebih tinggi dengan risiko NAFLD, terlepas dari obesitas seluruh tubuh. Dalam kategori obesitas perut, lemak visceral (VF) berkorelasi lebih kuat dengan risiko metabolik daripada lemak subkutan (SF) (Sarwar et al., 2018).

Dalam studi ultrasonografi (US), computed tomography (CT), dan magnetic resonance (MR) rutin, perlemakan hati pada pasien lebih sering ditemukan yang memiliki indeks massa tubuh (IMT) normal (Lee, 2017). Beberapa studi sering menemukan parenkim hati yang normal pada pasien obesitas. Dengan demikian, sangat mungkin bahwa perlemakan hati dan NAFLD mungkin berkorelasi lebih kuat dengan lemak visceral perut dibandingkan dengan lemak total (Polyzos et al., 2019).

Konfirmasi histologis adalah standar emas untuk mendiagnosis perlemakan hati. Namun, biopsi bersifat invasif, menimbulkan rasa sakit dan memerlukan istirahat di tempat tidur selama enam jam atau lebih. Biopsi juga secara sederhana meningkatkan risiko kematian. (Zhang et al., 2019). Mengingat potensi risikonya, biopsi tidak dilakukan pada semua pasien. Sebagai pengganti biopsi, teknik pencitraan, termasuk ultrasound, CT, dan MR, kini banyak digunakan. Fibroscan atau *transient elastography* merupakan modalitas pemeriksaan yang dapat menilai kekakuan hepar secara non-invasif. Selama pemeriksaan fibroscan, pasien ditempatkan dalam posisi

posisi dan *probe* diletakkan di lobus hepar dextra pada celah intercostal sesuai sumbu vibrator. Vibrator akan menghasilkan gelombang suara dengan amplitudo dan frekuensi rendah, yaitu 50 Hertz, yang kemudian memicu gelombang *elastic shear*. Gelombang ini kemudian merambat



melintasi jaringan di bawahnya. Derajat kekakuan hepar diperoleh dari pengukuran kecepatan gelombang suara dan pantulannya. Fibroscan telah direkomendasikan oleh pedoman klinis terkini sebagai alat stratifikasi risiko untuk kecurigaan *non-alcoholic fatty liver disease* (Braude et al., 2023).

Pemeriksaan CT scan memiliki beberapa kelebihan (Jang et al., 2011). Studi melaporkan nilai atenuasi CT hati berkorelasi kuat dengan bukti histologis steatosis hati. *Attenuation* hati adalah indikator yang dapat diandalkan dari perlemakan hati jika jauh lebih rendah dari *attenuation* limpa (Baek et al., 2020). Oleh karena itu, CT dapat digunakan sebagai tes non-invasif untuk memastikan adanya steatosis hati (Graffy and Pickhardt, 2016). Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai Korelasi fatty liver dan distribusi lemak abdomen pada CT scan abdomen berdasarkan IMT dan profil lipid darah.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan fatty liver dengan distribusi lemak visceral abdomen pada CT Scan abdomen berdasarkan IMT, Profil lipid darah dan hasil fibroscan pada pasien NAFLD.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan fatty liver dengan distribusi lemak visceral abdomen pada CT Scan abdomen berdasarkan IMT, Profil lipid darah dan hasil fibroscan pada pasien NAFLD.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menentukan derajat fatty liver berdasarkan pemeriksaan CT scan abdomen
- b. Menentukan proporsi total fat (TF), visceral fat (VF) dan dan subcutaneous fat (SF) berdasarkan pemeriksaan CT scan abdomen
- c. Menentukan IMT
- d. Menentukan profil lipid darah
 - Kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL-C)
 - Kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL-C)
 - Triglicerida (TG)
 - Kolesterol total



- e. Menentukan tingkat fibrosis/kekakuan jaringan hepar berdasarkan pemeriksaan fibroscan
- f. Menentukan korelasi fatty liver dengan distribusi lemak visceral abdomen pada CT Scan abdomen berdasarkan IMT, Profil lipid darah dan hasil fibroscan pada pasien NAFLD

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan fatty liver dengan distribusi lemak visceral abdomen pada CT Scan abdomen berdasarkan IMT, Profil lipid darah dan hasil fibroscan pada pasien NAFLD

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritik

Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan fatty liver dengan distribusi lemak visceral abdomen pada CT Scan abdomen berdasarkan IMT, Profil lipid darah dan hasil fibroscan pada pasien NAFLD.

1.5.2 Manfaat metodologi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan pengembangan bagi penelitian-penelitian selanjutnya

1.5.3 Manfaat aplikasi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memudahkan klinisi dalam menilai derajat keparahan pasien fatty liver yang dihubungkan dengan komposisi lemak abdomen sehingga dapat memberikan manajemen yang lebih cepat dan tepat.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

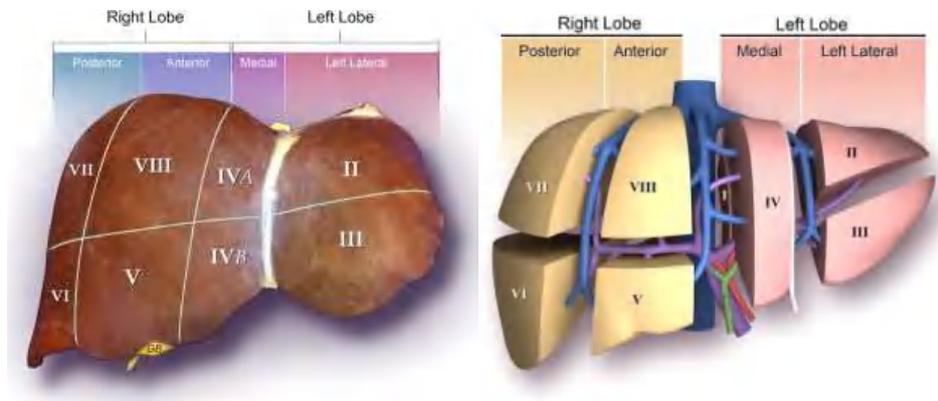
2.1 Anatomi Hati

Hepar atau hati adalah organ terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga abdomen. Pada kondisi hidup hati berwarna merah tua karena kaya akan persediaan darah. Hati merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kg. Sebagian besar hepar terletak di profunda arcus costalis dextra dan hemidiaphragma dextra memisahkan hepar dari pleura, pulmo, pericardium, dan cor. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai hemidiaphragma sinistra (Snell, 2006).

Secara eksternal, hati dibagi oleh ligamen falciformis menjadi lobus kanan yang lebih besar dan lobus kiri yang lebih kecil. Ligamen falciformis menempelkan hati ke dinding perut anterior (Sibulesky, 2013). Basisnya berisi ligamentum teres, yang merupakan sisa dari vena umbilicalis vestigial. Pada sirosis, vena ini mengalami rekanalisasi akibat hipertensi portal. Hepar juga dapat terbagi menjadi empat lobus, yakni lobus dextra, lobus caudatus, lobus sinistra, dan lobus caudatus. Terdapat lapisan jaringan ikat yang tipis, disebut dengan kapsula Glisson, dan pada bagian luar ditutupi oleh peritoneum (Abdel-Misih dan Bloomston, 2010).

Berdasarkan klasifikasi Couinaud, hati dibagi menjadi delapan segmen fungsional independen. Setiap segmen memiliki pedikel portalnya sendiri yang terdiri dari cabang arteri hepatic, cabang portal, dan saluran empedu dengan cabang vena hepatic terpisah yang menyediakan aliran keluar (Ichida et al., 2021). Penomoran segmen dilakukan searah jarum jam. Segmen II dan III, yang masing-masing dikenal sebagai segmen anterior dan posterior lobus kiri, juga dikenal secara kolektif sebagai segmen lateral kiri hati dan lobus kiri topografi. Segmen IV adalah segmen medial lobus kiri. Segmen II, III, dan IV secara kolektif membentuk lobus kiri fungsional hati. Lobus kanan fungsional hati terdiri dari segmen V dan II, segmen anterior, dan segmen VI dan VII, segmen posterior. Segmen lobus berekor, terletak posterior (Ichida et al., 2021).

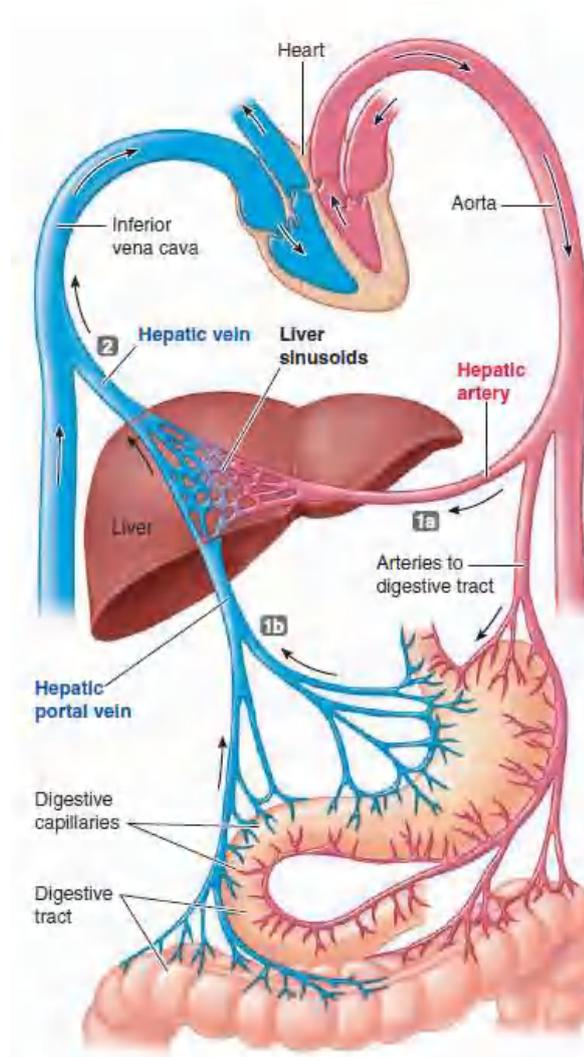




Gambar 1. Anatomi Segmen Hati
(Sibulesky, 2013).

Hati menerima suplai darahnya dari dua sumber: 80% dialirkan oleh vena portal, yang mengalirkan darah dari usus; 20% sisanya, darah beroksigen, dialirkan oleh arteri hepatica (Mathew and Venkatesh, 2018). Vena portal dibentuk oleh penyatuan vena splenika dan vena mesenterika superior dengan vena mesenterika inferior yang bermuara pada vena splenika. Pada sebagian besar kasus, arteri hepatica umum adalah cabang dari arteri celiac bersama). Kadang-kadang, arteri hepatic memiliki pembuluh tambahan atau pengganti yang mensuplai hati. Arteri hepatica kanan aksesori atau pengganti adalah cabang dari arteri mesenterika superior proksimal, sedangkan arteri hepatic kiri aksesori atau pengganti adalah cabang dari arteri gastrica sinistra (Sherwood, 2016).





Gambar 2. Anatomi Vaskularisasi Liver
(Sherwood, 2016)

Darah arteria dan vena berjalan di antara sel-sel hepar melalui sinusoid dan dialirkan ke vena centralis. Vena centralis pada masing-masing lobulus bermuara ke venae hepaticae. Dalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat canalis hepatis yang berisi cabang-cabang arteria hepatica, vena portae hepatis, dan sebuah cabang ductus choledochus. Selain cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica yang mengelilingi bagian perifer lobulus hati, juga terdapat saluran empedu yang membentuk kapiler empedu yang dinamakan kanalikuli empedu yang berjalan antara lembaran sel hati (Gasmi dan Kleiner, 2020).



2.2 Fisiologi Hati

Hati adalah organ dalam terbesar yang melakukan beragam fungsi biokimia yang diperlukan untuk homeostasis metabolisme seluruh tubuh (Sherwood, 2016). Aktivitas metabolisme hati membutuhkan suplai darah yang kaya untuk pengiriman dan ekspor substrat, hormon, dan nutrisi. Jaringan vaskular hepatic terdiri dari kontribusi ganda dari arteri hepatica, yang mengalirkan ~30%, dan vena portal, yang mengalirkan ~70%, dari darah yang mencapai hati (Lorente et al., 2020).

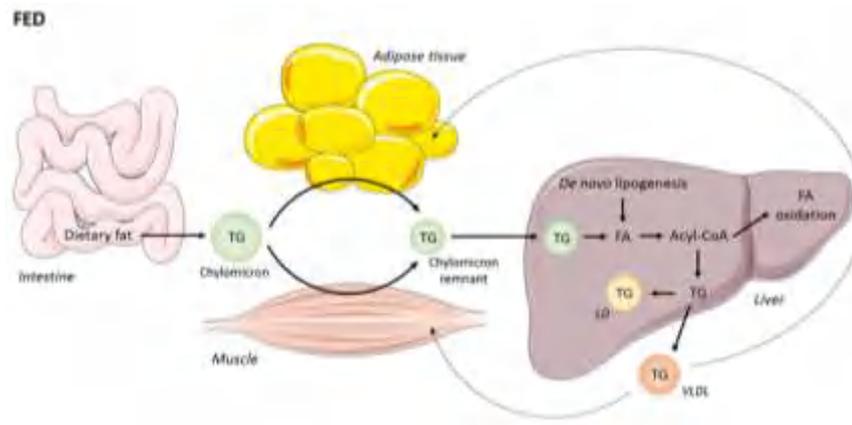
Selama kondisi basal, 1,5 L darah diangkut ke hati setiap menit, yang mengantarkan sejumlah besar senyawa yang memerlukan proses metabolisme. Akumulasi intrahepatic trilyceride (IHTG) yang berlebihan dikaitkan dengan perubahan kadar glukosa darah, metabolisme asam lemak (FA) dan peradangan lipoprotein, yang memiliki konsekuensi buruk pada kesehatan (Lorente et al., 2020). Namun, tidak jelas apakah NAFLD menyebabkan kelainan ini atau apakah kelainan metabolik ini menyebabkan akumulasi IHTG. Selain itu, hubungan antara NAFLD dan komplikasi metabolik sering dibingungkan oleh peningkatan jaringan adiposa visceral dan TG intramyoselular secara bersamaan, yang juga merupakan faktor risiko disfungsi metabolik. Oleh karena itu, orang dengan peningkatan IHTG sering mengalami peningkatan akumulasi lemak ektopik di organ lain dan peningkatan massa lemak visceral (Tajiri and Shimizu, 2013).

2.2.1 Metabolisme Lemak Hati

Fatty acid (FA) di dalam hati berasal dari sumber makanan atau endogen. Saat makanan masuk, trigliserida (TG) makanan akan diemulsi oleh asam empedu dalam lumen usus untuk meningkatkan luas permukaannya (Alves-Bezerra dan Cohen, 2017). Selanjutnya TG akan dihidrolisis terutama oleh enzim lipase pankreas, yang menghasilkan sn-2-monoasilgliserol dan FA bebas sebagai produk. Setelah emulsifikasi dan hidrolisis, molekul lipid ini diambil oleh enterosit dan disintesis ulang menjadi TG. TG dikemas menjadi kilomikron, disekresikan ke dalam sistem peredaran darah dan akhirnya mencapai plasma. Sebagian besar TG kilomikron diambil oleh otot dan jaringan adiposa karena aktivitas lipoprotein lipase,



yang diekspresikan pada permukaan luminal sel endotel kapiler jaringan ini. TG yang tersisa dalam sisa-sisa kilomikron dikirim ke hati. Partikel-partikel TG diambil secara endositosis yang dimediasi reseptor, dan dipecah menjadi FA selama pemrosesan partikel dalam lisosom enterosit (Hussain, 2014).



Gambar 3. Metabolisme Lipid
(Alves-Bezerra dan Cohen, 2017)

Tiga sumber utama untuk asam lemak hati (FA) adalah lipid makanan, FA turunan jaringan adiposa, dan FA yang disintesis *de novo*. Setelah makan, lemak makanan dihidrolisis di dalam lumen usus (Natesan dan Kim, 2021). Setelah penyerapan usus, FA diesterifikasi ulang untuk membentuk molekul TG, yang dikemas menjadi kilomikron dan dikirim terutama ke otot dan jaringan adiposa (Lent-Schochet dan Jialal, 2022). TG yang tersisa dalam sisa-sisa kilomikron yang diserap otot kemudian diangkut ke hati dan diproses secara intraseluler, menyebabkan pelepasan FA dalam hepatosit. Karbohidrat, terutama glukosa, digunakan dalam hepatic *de novo* lipogenesis (DNL) untuk produksi FA. Agar dapat dimetabolisme, FA diaktifkan untuk membentuk molekul asil-KoA, yang dapat mengalami oksidasi atau dimasukkan ke dalam lipid kompleks. TG yang disintesis secara lokal dapat disimpan dalam *low density lipoprotein* (LDL) atau dikemas ke dalam *very low density lipoprotein* (VLDL) dan disekresikan ke dalam plasma (Lent-Schochet dan Jialal, 2022).



Ketika karbohidrat melimpah, hati mengubah glukosa menjadi FA, sebuah proses yang disebut *de novo lipogenesis* (Imamura et al., 2020). Kontrol *de novo lipogenesis* terutama bersifat transkripsional. Insulin

plasma mengaktifkan *endoplasmic reticulum membrane-bound transcription factor sterol regulatory element binding protein 1C* (SREBP1c), yang bertranslokasi ke nukleus dan meningkatkan regulasi semua gen dalam jalur biosintetik FA. Penyerapan glukosa plasma berlebih oleh hati juga mendorong translokasi *nuclear translocation of carbohydrate response element binding protein* (ChREBP), sebuah faktor transkripsi yang juga meningkatkan regulasi transkripsi sebagian besar gen biosintetik FA ditambah piruvat kinase, yang meningkatkan ketersediaan sitrat untuk sintesis FA (DeBose-Boyd dan Ye, 2018).

FA di dalam hati juga dapat digunakan untuk sintesis lipid kompleks lainnya, termasuk fosfolipid (PL). Selama puasa, FA digunakan baik sebagai suplai energi lokal maupun sebagai substrat untuk produksi badan keton. Secara keseluruhan, metabolisme FA hati diatur secara ketat oleh beberapa jalur transkripsi dan pensinyalan yang saling terkait yang tetap menjadi subjek penyelidikan dan penemuan intensif (Ponziani et al., 2015).

Dalam kondisi kelebihan gizi dan resistensi insulin, tingkat FA hati meningkat karena peningkatan lipolisis dalam adiposit, yang menyebabkan peningkatan tingkat sirkulasi FA dalam aliran darah, dan peningkatan de novo lipogenesis hati. Kelebihan FA tidak dapat dikonsumsi oleh jalur oksidatif dan FA malah diarahkan menuju sintesis TG, yang menyebabkan peningkatan penyimpanan TG hati dan produksi VLDL berlebih (Chung, 2021).

2.3 Fatty Liver

2.3.1 Definisi

Perlemakan hati (Fatty Liver) mengacu pada akumulasi abnormal trigliserida (TG) di dalam hepatosit. Fatty liver didefinisikan sebagai komposisi lemak intrahepatik lebih dari 5% dari berat hati atau volume hati (Zhang et al., 2019).

Terdapat 2 kondisi utama yang terkait dengan fatty liver: nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) dan *alcoholic fatty liver disease* (AFLD). Selain itu, penyebab variabel seperti metabolisme, nutrisi, obat-obatan emoterapi dan steroid), dan infeksi virus hepatitis C (HCV) berperan penting pada patogenesis fatty liver (Iqbal et al., 2019).



Fatty liver juga sering dinamakan dengan istilah *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). NAFLD adalah istilah luas yang digunakan untuk mendefinisikan spektrum kondisi yang ditandai dengan bukti fatty liver pada modalitas pencitraan atau histologi (makro-vesikuler), dan tidak adanya penyebab sekunder fatty liver seperti konsumsi alkohol yang signifikan, penggunaan obat-obatan kronis yang dapat menyebabkan fatty liver atau penyakit hati herediter (Antunes et al., 2022).

NAFL (Non-Alcoholic Fatty Liver) didefinisikan sebagai adanya fatty liver tanpa bukti cedera hepatoseluler dalam bentuk penggelembungan hepatosit (hepatocyte ballooning). NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis) didefinisikan sebagai adanya steatosis hati yang disertai peradangan ditandai dengan adanya cedera hepatosit (ballooning), malloryhyaline, dan infiltrasi peradangan limfositik dan neutrofilik campuran di daerah perivenular (Pouwels et al., 2022).

Penting untuk dicatat bahwa NAFLD adalah spektrum, dengan NAFL sebagai bentuk paling ringan dan NASH serta sirosis hati sebagai bentuk yang paling berat. NAFL (Non-Alcoholic Fatty Liver) atau hanya Steatosis dan NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis) hanya dapat dibedakan dengan histologi dan biopsi hati. NAFLD memiliki beberapa fase perkembangan, yang meliputi fatty liver, steatohepatitis, fibrosis, sirosis, dan akhirnya dapat berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler (Khoonsari et al., 2017).

2.3.2 Epidemiologi

Fatty liver adalah penyakit hati yang paling umum di negara-negara Barat, dan NAFLD adalah penyebab paling umum untuk nilai enzim hati (SGOT dan SPT) yang abnormal dalam perawatan primer. Prevalensi NAFLD bervariasi secara dramatis tergantung pada populasi yang diteliti. Prevalensi NAFLD diperkirakan berkisar antara 20% pada populasi Amerika Serikat dan antara 11,5% dan 46% pada populasi umum (Arshad et al., 2020). Sebuah meta-analisis baru-baru ini di Asia selama 1999 hingga 2019, menggambarkan tingkat kejadian NAFLD yang dikumpulkan secara keseluruhan adalah 50,9 per 1.000 orang-tahun (Li et al., 2019).

Prevalensi NAFLD lebih tinggi pada pria kulit putih daripada wanita kulit putih tetapi tidak ada perbedaan prevalensi jenis kelamin antara pada ras/etnis Hispanik dan Afrika-Amerika. Usia rata-rata saat diagnosis adalah



50 tahun (kisaran 16-80). NAFLD lebih sering terjadi pada orang Hispanik jika dibandingkan dengan orang kulit putih dan lebih sering terjadi pada orang kulit putih daripada orang kulit hitam (Murag et al., 2021).

Penyakit fatty liver sangat berkaitan erat dengan penyakit metabolisme. Prevalensi NAFLD adalah 80% sampai 90% pada orang dewasa obesitas, 30% sampai 50% pada pasien dengan diabetes mellitus, 90% atau lebih pada pasien dengan hiperlipidemia, 3 sampai 10% pada anak-anak, dan setinggi 40% sampai 70% di antara anak obesitas (Iqbal et al., 2019). Meta analisis dan review sistematik oleh (Dai et al., 2017) melaporkan prevalensi gabungan NAFLD pada pasien diabetes tipe 2 adalah 59,67% (interval kepercayaan 95%: 54,31–64,92%)

Tingkat prevalensi NAFLD meningkat dengan meningkatnya indeks massa tubuh (IMT). Analisis histologi hati yang diperoleh dari donor hati, korban kecelakaan mobil, temuan otopsi, dan biopsi hati klinis menunjukkan bahwa tingkat prevalensi steatosis dan steatohepatitis masing-masing sekitar 15% dan 3% pada orang yang tidak obesitas, 65% dan 20% masing-masing pada orang dengan obesitas kelas I dan II (IMT 30,0–39,9 kg/m²), dan 85% dan 40% masing-masing pada pasien yang sangat gemuk (IMT \geq 40 kg/m²). Hubungan antara IMT dan NAFLD dipengaruhi oleh latar belakang ras/etnis dan variasi genetik pada gen tertentu (Fabbrini et al., 2010).

Beban fatty liver dan NAFLD pada biaya perawatan kesehatan dan pemanfaatan sumber daya rumah sakit cukup signifikan saat ini. Sebuah studi berdasarkan data dunia nyata dari klaim medis menetapkan bahwa biaya perawatan kesehatan kumulatif jangka panjang NAFLD adalah 80% lebih tinggi daripada non-NAFLD dengan usia yang sama dan komorbiditas metabolik (Allen et al., 2018). Tingkat rawat inap dengan sirosis dekompensasi terkait NAFLD meningkat dari 13,4 per 100.000 rawat inap menjadi 32,1 per 100.000 rawat inap dengan peningkatan tahunan sebesar 10,6%. Peningkatan ini besarnya 2 kali lipat lebih tinggi daripada penyakit hati akibat infeksi virus hepatitis C kronis atau penyakit hati alkoholik (Kim et al., 2019).

Proporsi NAFLD di antara rawat inap dengan sirosis dekompensasi rus meningkat dari 12,7% menjadi 20,1% sementara persentase infeksi



hepatitis C kronis (39,3% menjadi 27,6%) dan penyakit hati alkoholik menurun (39,0% menjadi 37,4%) dari tahun 2005 hingga 2014 (Kim et al., 2019).. Rawat inap untuk HCC terkait NAFLD juga meningkat dengan tingkat tahunan sebesar 8% (Kim et al., 2019).. Studi lain juga menunjukkan tren serupa yang menunjukkan sirosis NASH adalah etiologi sirosis hati yang tumbuh paling cepat untuk berkontribusi pada rawat inap (Axley et al., 2019).

2.3.3 Patogenesis

Hati tidak berfungsi untuk menyimpan banyak trigliserida dan asam lemak dalam kondisi normal, namun di bawah pengaturan stres seperti pada obesitas atau dengan asupan tinggi lemak/karbohidrat tinggi, metabolisme lipid abnormal menyebabkan akumulasi lipid ektopik hepatic (Pei et al., 2020). Dalam sebuah penelitian yang membandingkan subjek dengan kadar TG intrahepatik rendah (3%) dan tinggi (17%), individu dengan steatosis memiliki tingkat lipolisis 50% lebih tinggi dan tingkat glukoneogenesis 30% lebih tinggi, dengan peningkatan metabolisme oksidatif mitokondria. Peningkatan metabolisme oksidatif ini berujung pada kerusakan jaringan hati yang lebih luas (Carr et al., 2016).

Asam lemak bebas hati / free fatty acid (FFA) dapat bersumber dari diet, lipolisis jaringan adiposa, dan/atau lipogenesis de novo. FFA kemudian dioksidasi melalui β -oksidasi, diesterifikasi menjadi TG, dan dikemas menjadi lipoprotein untuk disekresikan atau disimpan sebagai lipid droplet (LD) (Pei et al., 2020). Akumulasi TG di hati dan kerusakan hepatoselular selanjutnya bersifat multifaktorial dan mungkin melibatkan banyak organ. Selain faktor lingkungan, beberapa cacat genetik telah terbukti berhubungan dengan steatosis hati. Gangguan pada gen yang terlibat dalam penyerapan asam lemak, sekresi TG hati, dan oksidasi asam lemak menyebabkan steatosis hati (Heeren dan Scheja, 2021).

Lemak intrahepatik dan lemak visceral telah terbukti berhubungan secara independen dengan disfungsi metabolik (Carr et al., 2016). Namun, penurunan berat badan melalui pengurangan lemak visceral dengan bariatriktomi atau setelah operasi Rouxen-Y tidak meningkatkan sensitivitas insulin perifer dan hati. Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa lemak intrahepatik, dan bukan lemak visceral, berkorelasi dengan



resistensi insulin multiorgan dan dapat secara langsung dikaitkan dengan dislipidemia yang terkait dengan steatosis hati (Doval et al., 2021). Dislipidemia dan hiperglikemia terjadi pada sekitar 60% pasien dengan perlemakan hati. Akumulasi lipid di hati juga terkait dengan lipotoksitas karena peningkatan stres retikulum endoplasma, stres mitokondria, dan gangguan mitophagy. Dengan demikian, peningkatan TG hati dapat memicu disfungsi metabolik yang menyebabkan resistensi insulin, dislipidemia, penyakit kardiovaskular, dan perkembangan menjadi NASH, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler (Rhee et al., 2019).

2.2.3.1 Peran molekular dan penyerapan lemak

Penyerapan asam lemak melintasi membran plasma hepatosit dimediasi oleh protein membran seperti fatty acid transport proteins (FATPs) dan fatty acid translocase (CD36). Hati mengekspresikan 2 FATP: FATP1 dan FATP5. Mutasi genetik FATP1 atau FATP5 pada tikus mengurangi serapan dan deposisi asam lemak oleh hati. Ekspresi berlebihan FATP5 dalam sel mamalia meningkatkan deposisi asam lemak hati. Sebaliknya, delesi gen FATP5 mengurangi serapan asam lemak rantai panjang di hati. Studi juga melaporkan Gene silencing pada FATP5 juga membalikkan NAFLD yang sudah ada pada tikus (Wang et al., 2021).

CD36 diekspresikan dalam berbagai jaringan, termasuk usus, jaringan adiposa, dan otot. Ekspresi CD36 di hati dalam keadaan normal adalah rendah tetapi meningkat dengan obesitas dan diet tinggi lemak. Penyerapan asam lemak rantai panjang dan akumulasi lipid di hati berhubungan langsung dengan ekspresi CD36. Serupa dengan temuan dalam studi tikus, biopsi hati dari pasien dengan NAFLD menunjukkan tingkat CD36 yang lebih tinggi dibandingkan dengan biopsi dari subyek kontrol, menyoroti relevansi klinis CD36 pada perlemakan hati (Zhao et al., 2021).

Distribusi jaringan CD36 pada subyek dengan intrahepatik tinggi kandungan lemak dibandingkan dengan distribusinya pada individu dengan kadar TG intrahepatik normal telah menunjukkan peningkatan mRNA CD36 dan kadar protein di otot dan penurunan kadar jaringan adiposa (Zhao et al., 2021). Selanjutnya, peningkatan ekspresi CD36



dan serapan asam lemak oleh jaringan adiposa dengan proliferasi peroksisom—agonis reseptor- γ teraktivasi pada pasien dengan diabetes tipe 2 disertai dengan penurunan steatosis hati dan sensitivitas insulin yang lebih baik. Cytosolic fatty acid-binding proteins (FABP) juga memainkan peran penting dalam perdagangan asam lemak di hati (Lu et al., 2020). Hati mamalia mengekspresikan FABP tunggal (L-FABP), yang meningkatkan penyerapan asam lemak rantai panjang. Tikus yang kekurangan L-FABP terlindungi dari steatosis hati akibat diet (Samovski dan Abumrad, 2019).

2.2.3.2 Peran De Novo Lipogenesis pada Fatty Liver

Lipogenesis menghasilkan asam lemak dari kelebihan karbohidrat dan terdiri dari beberapa reaksi yang awalnya berlangsung di matriks mitokondria dan berlanjut di sitosol. Asetil-KoA dikondensasikan dengan oksaloasetat untuk membentuk trikarboksilat sitrat, yang dioksidasi oleh siklus asam trikarboksilat (TCA). Dalam kasus kelebihan energi seluler, sitrat diekspor ke dalam sitosol untuk menghasilkan asetil-KoA, yang selanjutnya diubah menjadi malonil-KoA oleh asetil-KoA karboksilase dan kemudian menjadi asam palmitat oleh sintase asam lemak (Belew and Jones, 2022).

De novo lipogenesis diaktifkan oleh asupan glukosa yang tinggi dan kadar glukosa plasma yang tinggi. Glukosa mengatur protein pengikat elemen yang responsif terhadap karbohidrat, yang pada gilirannya mengatur gen lipogenik. Kadar glukosa plasma juga mempengaruhi ekspresi enzim lipogenik dengan merangsang pelepasan insulin dan menghambat pelepasan glukagon dari pankreas (Sanders dan Griffin, 2016). Efek insulin pada ekspresi gen lipogenik diatur oleh sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c). Dalam sebuah studi baru-baru ini membandingkan subjek dengan kandungan lemak hati tinggi dengan individu dengan kandungan lemak hati rendah (subjek kontrol), orang dengan kadar lemak hati yang tinggi memiliki sintesis asam lemak yang lebih besar daripada subjek kontrol (Smith et al., 2020).

Kontribusi lipogenesis de novo terhadap kandungan lemak hati tergolong kecil dalam keadaan puasa (<5% untuk lipoprotein densitas



sangat rendah namun, proporsi yang lebih tinggi ditemukan pada keadaan kenyang (23% untuk VLDL-TAG), terutama dengan diet kaya karbohidrat. Pada pasien obesitas hipertrigliseridemia dan hiperinsulinemia dengan steatosis, sekitar 14% lemak di hati berasal dari diet, 60% dari FFA yang bersirkulasi, dan 26% dari lipogenesis de novo. Selain itu, subjek dengan steatosis memiliki kadar FFA plasma nokturnal yang lebih tinggi, dan kontribusi dari lipogenesis de novo tidak ditekan dengan puasa, menunjukkan peran penting lipogenesis dalam steatosis hati. Jadi, selain faktor diet, peningkatan lipogenesis tampaknya menjadi kontributor penting untuk steatosis hepatis (Song et al., 2018).

2.2.3.3 Perkembangan Fatty Liver

Homeostasis lipid hati diatur secara ketat oleh sistem kompleks jalur pensinyalan / transkripsi yang diatur oleh hormon, faktor transkripsi, dan reseptor lemak. Persinyalan lemak sangat dipengaruhi insulin. Akumulasi TG kemungkinan merupakan langkah pertama dalam patofisiologi NAFLD dan dihasilkan dari ketidakseimbangan antara sintesis dan pemanfaatan TG. Penurunan pensinyalan insulin pada tingkat jaringan adiposa dan hati tampaknya merupakan peristiwa yang sangat awal (Nassir et al., 2015).

Pada pasien dengan obesitas atau diabetes tipe 2, perkembangan mengarah ke lipolisis menghasilkan masuknya asam lemak nonesterifikasi/nonesterifikasi fatty acid (NEFA) yang berlebihan ke hati di mana mereka diambil oleh hepatosit dengan cara yang difasilitasi oleh transportasi asam lemak. protein 2 (FATP2), FATP5, dan protein transpor lainnya seperti protein pengikat FA dan caveolin-1 (Wang et al., 2021). CD36 (juga disebut FA translocase) juga memfasilitasi penyerapan NEFA dan perdagangan intraseluler pada beberapa tipe sel (makrofag, hepatosit, adiposit, enterosit, dan miosit). CD36 telah terbukti meningkat pada model murine steatosis hati dan merupakan target umum hati (Zhao et al., 2021).

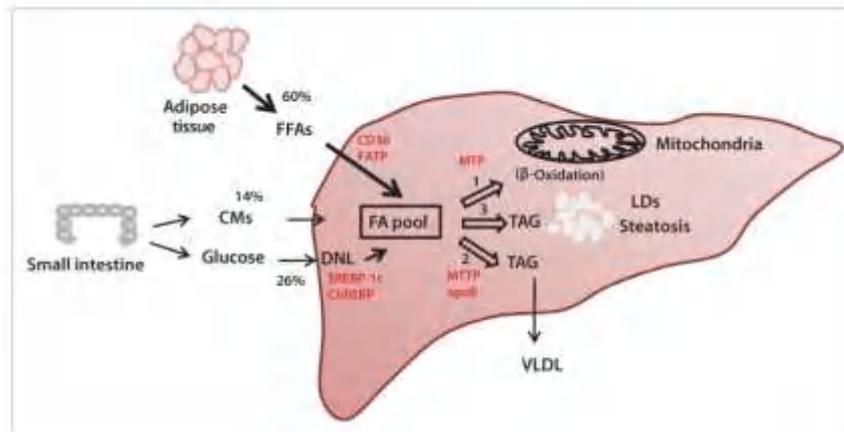
Lemak makanan dan lipogenesis de novo (DNL), yang ditingkatkan dalam NAFLD, adalah dua sumber lain yang berkontribusi untuk akumulasi lemak hati. Sintesis FA hepatic adalah proses yang



dikatalisis terutama oleh dua enzim, asetil-KoA karboksilase (ACC) dan sintase asam lemak (FAS), dan dikendalikan pada tingkat transkripsi melalui aktivasi protein pengikat elemen pengatur sterol 1c (SREBP-1c) oleh insulin dan melalui aktivasi protein pengikat unsur responsif karbohidrat (ChREBP) oleh glukosa (DeBose-Boyd and Ye, 2018). Pada gilirannya, aktivitas kedua faktor transkripsi dikendalikan oleh LXR (28). LXR mengatur kedua elemen respons dan secara langsung menginduksi ACC dan FAS (29). DNL meningkat secara nyata pada NAFLD terutama karena adanya hiperinsulinemia dan asupan gula sederhana yang berlebihan, seperti fruktosa (lihat di bawah), yang masing-masing mengaktifkan SREBP-1c dan ChREBP. Menariknya, pada pasien NAFLD DNL tidak ditekan dalam keadaan puasa, menggarisbawahi peran penting jalur ini dalam steatosis hati (DeBose-Boyd and Ye, 2018).

Lemak makanan dan lipogenesis de novo (DNL), yang ditingkatkan dalam NAFLD, adalah dua sumber lain yang berkontribusi untuk akumulasi lemak hati. Sintesis FA hepatic adalah proses yang dikatalisis terutama oleh dua enzim, asetil-KoA karboksilase (ACC) dan fatty acid sintetase (FAS), dan dikendalikan pada tingkat transkripsi melalui aktivasi protein sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c) oleh insulin dan melalui aktivasi carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP) oleh glukosa (DeBose-Boyd and Ye, 2018) . Pada gilirannya, aktivitas kedua faktor transkripsi dikendalikan oleh Liver X receptor (LXR). LXR mengatur kedua elemen respons dan secara langsung menginduksi ACC dan FAS. DNL meningkat secara nyata pada NAFLD terutama karena adanya hiperinsulinemia dan asupan gula sederhana yang berlebihan, seperti fruktosa yang masing-masing mengaktifkan SREBP-1c dan ChREBP. Menariknya, pada pasien NAFLD DNL tidak ditekan dalam keadaan puasa, menggarisbawahi peran penting jalur ini dalam steatosis hati (Iizuka, 2021).





Gambar 4. Patogenesis Steatosis hepatis
(Nassir et al., 2015)

Pemanfaatan TG yang terganggu terkait dengan gangguan oksidasi dan sintesis FA hepatic atau perubahan sekresi lipoprotein densitas sangat rendah/Very low density lipoprotein (VLDL). Dua kondisi ini berkontribusi pada deposisi lemak pada hati. Oksidasi FA hepatic terjadi di mitokondria, peroksisom, atau mikrosom, yang menyebabkan produksi energi hasil tinggi. Selama puasa, sumber energi utama adalah oksidasi FA, dimana FA masuk ke dalam siklus sitrat setelah dipecah menjadi asetil-KoA. Agar dapat digunakan untuk oksidasi, asam lemak rantai panjang perlu diangkut ke mitokondria dengan aktivasi asil-CoA-synthetase menjadi asil-CoA di sitosol (Feingold, 2022).

Selama keadaan kelebihan FA, asetil-KoA dapat mengalami konversi menjadi badan keton daripada memasuki siklus asam sitrat. Badan keton dapat memicu inflamasi, penghambatan pengeluaran VLDL dari hati dan penumpukan lemak hati (Natesan dan Kim, 2021).

2.3.4 Manifestasi Klinis

Pasien dengan steatosis hepatis biasanya muncul tanpa gejala, dan "fatty liver" biasanya merupakan temuan insidental pada pencitraan yang dilakukan untuk tujuan lain. Ketika pasien memiliki gejala, manifestasi klinis yang muncul biasanya nonspesifik, seperti gejala konstitusional atau nyeri kuadran kanan atas. Sebagian besar pasien dengan NAFLD tidak mengalami gejala apapun, namun beberapa dari mereka mungkin mengeluh kelelahan, ketidaknyamanan atau kuadran kanan atas,



hepatomegali, acanthosis nigricans, dan lipomatosis (Khoonsari et al., 2017).

Hepatomegali ringan atau sedang adalah salah satu temuan pemeriksaan fisik yang paling umum. Secara biokimia, pasien dengan NAFLD mungkin mengalami hiperlipidemia, hiperglikemia, hiperinsulinemia, dan penurunan sensitivitas insulin (Sharma dan Arora, 2020). Kadar enzim hati Aminotransferase seringkali ditemukan meningkat sedikit atau sedang, dengan rasio aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST)/ALT kurang dari 1, meskipun prevalensi NAFLD pada pasien dengan aminotransferase normal sulit diperkirakan. Pembalikan rasio AST/ALT menjadi lebih besar dari 1 menunjukkan perkembangan menjadi sirosis. Selain itu, pasien NAFLD dengan aminotransferase normal dapat menunjukkan spektrum penuh kelainan histopatologi dari steatosis jinak menjadi sirosis (Sanyal et al., 2015).

Gamma-glutamyltranspeptidase juga dapat meningkat pada pasien dengan NAFLD tetapi bukan tes yang dapat diandalkan untuk keberadaan NASH. Sayangnya, juga tidak ada korelasi yang baik antara tes hati serum dan aktivitas atau stadium nekroinflamasi. Feritin biasanya meningkat dan dapat mengindikasikan peningkatan steatosis dan peradangan atau tingkat keparahan fibrosis (Oni et al., 2020).

Penting untuk mengetahui penggunaan alkohol secara terperinci, meninjau riwayat medis masa lalu, riwayat keluarga, obat resep saat ini dan sebelumnya, dan penggunaan obat atau suplemen yang dijual bebas. Anamnesis harus mencakup diet, aktivitas fisik, perubahan berat badan (peningkatan berat badan lebih dari 18 kg dalam 2-3 tahun) dan evaluasi untuk kondisi terkait seperti obesitas, hiperlipidemia, dan diabetes (Idalsoaga et al., 2020).

2.3.5 IMT

Indeks massa tubuh (IMT) adalah indeks statistik yang menggunakan berat dan tinggi seseorang untuk memberikan perkiraan lemak tubuh pada pria dan wanita dari segala usia. IMT dihitung dengan mengambil berat badan seseorang, dalam kilogram, dibagi dengan tinggi badannya, dalam meter kuadrat, atau $IMT = \text{berat (dalam kg)} / \text{tinggi}^2 \text{ (dalam m}^2\text{)}$. Angka yang dihasilkan dari persamaan ini kemudian menjadi angka IMT individu.



Indeks massa tubuh (IMT) adalah metode memanfaatkan tinggi dan berat badan orang dewasa untuk secara luas menempatkan mereka ke dalam kategori kurus, berat badan normal, kelebihan berat badan dan obesitas. IMT individu penting dalam penentuan masalah kesehatan potensial di masa depan dan telah banyak digunakan sebagai faktor dalam penentuan berbagai kebijakan kesehatan masyarakat.

Terdapat beberapa klasifikasi nilai IMT menurut World Health Organization (WHO) dan Centers for Disease Control and Prevention (CDC):

Berikut klasifikasi IMT menurut *World Health Organization* (WHO):

1. Severely Underweight: $< 16 \text{ kg/m}^2$
2. Underweight: $16.0 - 18.4 \text{ kg/m}^2$
3. Normal weight: $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$
4. Overweight: $25.0 - 29.9 \text{ kg/m}^2$
5. Obesity – IMT sama atau lebih besar dari 30 kg/m^2
 - Obesity class I: $30.0 - 34.9 \text{ kg/m}^2$
 - Obesity class II: $35.0 - 39.9 \text{ kg/m}^2$
 - Obesity class III : sama atau lebih besar dari 40.0 kg/m^2

Berikut klasifikasi IMT menurut *World Health Organization* (WHO) sesuai dengan kriteria populasi Asia:

- Underweight: $< 18.5 \text{ kg/m}^2$
- Normal weight: $18.5 - 23.0 \text{ kg/m}^2$
- Overweight: $23.0 - 27.5 \text{ kg/m}^2$
- Obese: sama atau lebih besar dari 27.5 kg/m^2

Berikut klasifikasi IMT menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC):

- Underweight: lebih rendah atau sama dengan 18.4 kg/m^2
- Normal weight: $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$
- Overweight: $25.0 - 39.9 \text{ kg/m}^2$
- Obese: lebih besar atau sama dengan 40.0 kg/m^2

Secara umum dipahami bahwa peningkatan IMT menempatkan seseorang pada risiko signifikan terkena hipertensi, hiperlipidemia, dan diabetes, semua faktor risiko penyakit jantung koroner.



Dalam sistem pernapasan, peningkatan IMT paling sering dikaitkan dengan sindrom hipoventilasi obesitas/ *obesity hypoventilation syndrome* (OHS), yang disebabkan oleh tekanan intra-abdomen dan peningkatan berat badan yang menghambat gerakan fisiologis paru-paru. OHS menyebabkan individu merasa sesak napas, membuat mereka mengambil napas pendek dan cepat, serta meningkatkan risiko terkena atelektasis. Peningkatan IMT juga dikaitkan dengan obstructive sleep apnea (OSA), yang dapat menyebabkan kelelahan berlebihan, hipertensi pulmonal, dan irama jantung yang tidak normal.

Dalam sistem gastrointestinal (GI), peningkatan IMT telah dikaitkan dengan penyakit kandung empedu dan kanker usus besar. Selain itu, peningkatan lemak tubuh menyebabkan peningkatan tekanan perut yang mendorong sfingter esofagus inferior dekat lambung, yang memungkinkan isi lambung dimuntahkan ke kerongkongan, yang menyebabkan penyakit reflux gastroesophageal (GERD).

Peningkatan IMT juga dikaitkan dengan perkembangan penyakit hati. Deposisi lemak di dalam hati, yang dikenal sebagai steatohepatitis non-alkohol (NASH), adalah salah satu penyebab utama gagal hati di Amerika Serikat. Akumulasi lemak di dalam hati menyebabkan peradangan, cedera, dan jaringan parut atau fibrosis.

Orang gemuk biasanya mengalami peningkatan hipertrofi jaringan adiposa, yang menyebabkan disregulasi endokrin dan resistensi insulin. Resistensi insulin meningkatkan trigliserida, glukosa serum, dan tekanan darah. Resistensi insulin juga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus tipe 2. Kelebihan jaringan adiposa menyebabkan resistensi insulin dengan melepaskan kelebihan asam lemak bebas.

IMT dalam kategori overweight atau obesitas juga dapat memengaruhi sistem integumen. Peningkatan jaringan adiposa meningkatkan peradangan di dalam dermis, faktor risiko untuk perkembangan hidradenitis suppurativa yang dimediasi imun. Keadaan o-inflamasi yang meningkat yang terlihat pada obesitas ini juga dikaitkan dengan perkembangan psoriasis. Di ujung lain spektrum, IMT yang lebih rendah dari normal dapat menyebabkan dermis kering, menebal,



pengelupasan kulit berkurang, dan pertumbuhan rambut halus, yang dikenal sebagai lanugo.

IMT juga mempengaruhi sistem genitourinari. Beberapa studi telah menemukan bahwa pasien sakit akut dengan IMT obesitas lebih mungkin untuk mengembangkan cedera ginjal akut/acute kidney injury (AKI), yang berhubungan dengan peningkatan kematian jangka pendek dan jangka panjang. Selain itu, kelebihan berat badan menunjukkan hubungan linier dengan risiko berkembangnya penyakit ginjal kronis/ Chronic kidney disease (CKD) dan penyakit ginjal stadium akhir/ end stage renal disease (ESRD). Obesitas juga telah terbukti menyebabkan glomerulopati terkait obesitas proteinurik spesifik/ Obesity-related glomerulopathy (ORG) dengan insidensi yang meningkat di Amerika Serikat karena epidemi obesitas terus berkembang. IMT obesitas juga dikaitkan dengan peningkatan prevalensi dan kejadian nefrolitiasis (batu ginjal), khususnya batu asam urat. Inkontinensia urin wanita juga sangat terkait dengan obesitas karena peningkatan tekanan intraabdomen.

Peningkatan IMT berhubungan langsung dengan penurunan fungsi reproduksi. Literatur saat ini telah menunjukkan bahwa wanita dengan IMT $> 30 \text{ kg/m}^2$ memiliki insidensi anovulasi/subfertilitas yang lebih tinggi. Obesitas juga telah terbukti berkaitan erat dengan kanker reproduksi, termasuk neoplasma payudara, prostat, lapisan endometrium, dan ovarium. Masalah reproduksi yang signifikan sering terjadi pada wanita muda dengan IMT obesitas. Pada obesitas, terjadi peningkatan aromatisasi perifer androgen menjadi estrogen. Melalui umpan balik negatif, peningkatan estrogen ini menyebabkan penurunan hormon pelepas gonadotropin (GnRH), yang menyebabkan siklus tidak teratur atau anovulasi. Juga telah ditemukan bahwa wanita gemuk tiga sampai empat kali lebih mungkin mengalami disfungsi menstruasi dibandingkan dengan IMT normal. Obesitas pada pria juga dapat menyebabkan disfungsi reproduksi. Peningkatan adiposit meningkatkan sitokin pro-inflamasi dan stres oksidatif, yang menyebabkan fragmentasi DNA sperma. Juga disarankan bahwa sperma pria gemuk telah mengubah konten epigenetik, dan cairan mani menunjukkan konten endokrin yang berubah, yang keduanya dapat memengaruhi perkembangan awal janin.



Klinisi perlu memahami konsep IMT karena penggunaan klinisnya yang luas sebagai ukuran stratifikasi dalam banyak pedoman pengobatan. [1] Untuk penyedia perawatan primer, mengetahui IMT pasien saat ini dapat membantu dalam perawatan dan pemeliharaan pencegahan lebih lanjut, termasuk pemeriksaan dan manajemen kolesterol tinggi, skrining diabetes, skrining tiroid, konseling diet dan olahraga, dan banyak lagi. Penurunan IMT yang tiba-tiba dan tidak disengaja dapat mengingatkan tenaga medis adanya gangguan makan, kemungkinan keganasan, atau penyakit malabsorpsi.

Dalam pengaturan praktik lain, seperti klinik bedah, IMT sering digunakan untuk memprediksi waktu pemulihan setelah operasi dan menghitung risiko pasien terkena infeksi jaringan lunak dan komplikasi pasca operasi lainnya. Pada seseorang yang tampaknya memiliki kandungan otot yang lebih besar dari rata-rata, mungkin ada baiknya mengukur persentase lemak tubuh dan tidak mengobati berdasarkan IMT.

2.3.6 Pemeriksaan Laboratorium

2.3.6.1 Profil Lipid Darah

Lipid beredar sebagai lipoprotein, terdiri dari kolesterol yang tidak teresterifikasi, trigliserida, fosfolipid, dan protein. Ada lima lipoprotein utama dalam darah: (1) kilomikron; (2) lipoprotein densitas sangat rendah/*Very Low Density Lipoprotein* (VLDL); (3) lipoprotein densitas menengah/*Intermediate Density Lipoprotein* (IDL); (4) lipoprotein densitas rendah/*Low density lipoprotein* (LDL); dan (5) high-density lipoprotein/*High Density Lipoprotein* (HDL). Masing-masing kelas lipoprotein ini mengangkut kolesterol dan trigliserida ke tujuan yang telah ditentukan.

Secara praktik umum klinis, ketika pasien menjadwalkan tes profil lipid dan kolesterol, mereka harus berpuasa lebih dari delapan jam. Alasan di balik rutinitas laboratorium ini adalah untuk menghindari peningkatan trigliserida secara postprandial. Pasien masih diperbolehkan mengonsumsi air selama puasa. Tes lipid dilakukan melalui tes serum.

Pada pemeriksaan profil lipid, kadar kolesterol total dan HDL dalam serum dapat diukur langsung. Estimasi kolesterol LDL dapat dilakukan



dengan dua metode berbeda; tidak langsung dan langsung. Pada pendekatan tidak langsung menggunakan rumus estimasi kolesterol Friedewald. Di sisi lain, metode langsung menggunakan uji homogen. Pertama kali dikembangkan pada tahun 1960-an, persamaan Friedewald telah digunakan secara luas untuk memperkirakan LDL. Persamaan ini menyatakan

$$\text{LDL-C} = (\text{kolesterol total}) - (\text{kolesterol lipoprotein densitas tinggi [HDL-C]} - (\text{trigliserida}/5)) \text{ dalam mg/dL.}$$

Terdapat beberapa batasan persamaan Friedewald sebagai berikut:

- Perkiraan kadar LDL-C tidak akurat pada pasien dengan hipertrigliseridemia (hingga 4,5 mmol/l atau 400 mg/dL) – kondisi hipertrigliseridemia memerlukan ultrasentrifugal atau teknik imunopresipitasi
 - Terdapat perkiraan tingkat LDL-C yang terlalu rendah pada pasien dengan LDL-C yang lebih rendah (kurang dari 25 mg/dL atau 0,6 mmol/L)
 - Terdapat perkiraan yang terlalu rendah dari lipoprotein densitas menengah (IDL), dan beberapa sisa VLDL yang dianggap aterogenik
- Menurut *Adult Treatment Panel III* (ATP III), tingkat standar profil lipid sebagai berikut:

Tingkat trigliserida puasa:

- Normal: kurang dari 150 mg/dL
- Hipertrigliseridemia ringan: 150 hingga 499 mg/dL
- Hipertrigliseridemia sedang: 500 hingga 886 mg/dL
- Hipertrigliseridemia sangat tinggi atau berat: lebih dari 886 mg/dL

Tingkat LDL-C:

- Optimal: kurang dari 100 mg/dL
- Dekat optimal/di atas optimal: 100 hingga 129 mg/dL
- Batas tinggi: 130 hingga 159 mg/dL
- Tinggi: 160 hingga 189 mg/dL
- Sangat tinggi: lebih dari 190 mg/dL

Tingkat HDL:

- Rendah: kurang dari 40



- Tinggi: lebih besar dari atau sama dengan 60

Tingkat kolesterol memainkan peran penting dalam proses penyakit kardiovaskular. Tingkat lipid yang tinggi, termasuk kolesterol dan trigliserida dalam serum, yang juga disebut hiperlipidemia, menyebabkan risiko lebih tinggi terkena penyakit kardiovaskular aterosklerotik (CVD). Secara klinis, pemeriksaan profil lipid membantu dalam skrining, diagnosis, dan penatalaksanaan penyakit.

2.3.7 Hubungan Profil Lipid Darah dan Fatty Liver

Hubungan antara profil lipid dan perlemakan hati telah diunjukkan pada berbagai studi. Kadar trigliserida ($p < 0,001$), kolesterol total (TC) ($p = 0,009$), rasio LDL/HDL ($p = 0,003$), dan rasio TC/HDL ($p < 0,001$) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok dengan *non-alcoholic fatty liver* dibandingkan kelompok yang tidak memiliki NAFLD (Mansour-Ghanaei et al., 2019). Studi lain juga menunjukkan bahwa peningkatan derajat perlemakan hati berdasarkan USG berhubungan secara signifikan dengan peningkatan kadar kolesterol total ($p = 0,001$), LDL ($p = 0,000$), dan VLDL ($p = 0,003$) dan penurunan kadar HDL ($p = 0,000$). Tidak ditemukan hubungan signifikan antara kadar trigliserida serum dengan peningkatan derajat perlemakan hati berdasarkan USG (Mahaling et al., 2013).

2.3.8 Pemeriksaan Radiologi dalam mendiagnosis Fatty Liver

Pada penyakit *fatty liver* atau steatosis hepatis terdapat berbagai modalitas pencitraan dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis, namun tidak satupun dari mereka secara rutin digunakan untuk membedakan antara komposisi, histologi dan volume lemak. Pemindaian *computed tomography* (CT), ultrasonografi abdomen, atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dapat mendeteksi penyakit steatosis hepatis. Temuan pencitraan pada pasien dengan steatosis hepatis mencakup peningkatan echogenisitas pada ultrasound, penurunan atenuasi hati pada CT, dan peningkatan sinyal lemak pada MRI (Lee and Park, 2014).

Evaluasi pencitraan radiologi hati memiliki beberapa keunggulan bandingkan biopsi hati dan biomarker serum dalam evaluasi fatty liver, yaitu: (1) non-invasif; (2) mengevaluasi volume parenkim hati yang lebih besar daripada biopsi, sehingga mengurangi kesalahan pengambilan



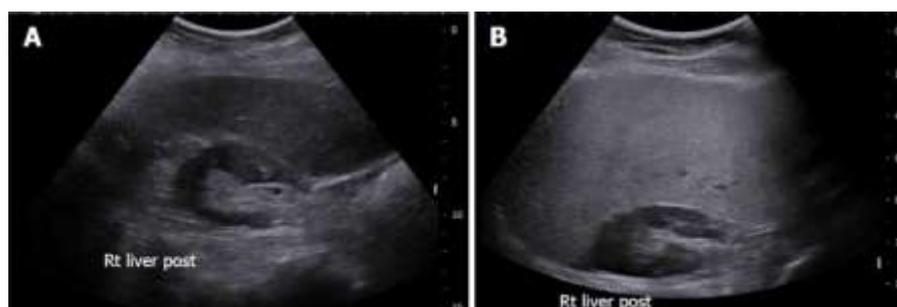
sampel terutama pada penyakit hati difus yang terdistribusi secara heterogen; dan (3) lebih sedikit variabilitas dan lebih kuantitatif daripada evaluasi spesimen biopsi hati histopatologis (Li et al., 2018).

a. Ultrasonografi

Ultrasonografi konvensional seringkali merupakan modalitas pencitraan pertama yang digunakan untuk mengevaluasi perlemakan hati secara klinis, terutama untuk skrining penyakit *fatty liver* dan NAFLD karena bersifat noninvasif, ketersediaan yang luas, dan biaya yang relatif rendah (Li et al., 2018).

Ultrasonografi dapat mengungkapkan tekstur hyperechoic karena infiltrasi lemak difus. Sensitivitas dan spesifisitas ultrasonografi cukup tinggi dalam mendeteksi peningkatan fibrosis dan steatosis hepar yaitu masing-masing adalah 89 dan 93%. Ultrasonografi adalah metode termurah dan telah menjadi modalitas yang paling umum digunakan dalam praktek klinis. Sensitivitas ultrasonografi menurun pada pasien dengan obesitas. Ultrasonografi menunjukkan jaringan hati hyperechogenic yang kontras terhadap echogenitas limpa atau ginjal sugestif steatosis hati (*fatty liver*) (Zhang et al., 2018).

Ciri-ciri steatosis hepatis (*fatty liver*) adalah peningkatan echogenisitas, hepatomegali, dan kekaburan vaskular intra-hepatik (**Gambar 2.5**) Hati berlemak memiliki echogenisitas lebih tinggi daripada korteks ginjal dan parenkim limpa karena akumulasi vakuola lemak intraseluler, dengan peningkatan refleksi gelombang akustik. Steatosis dilaporkan dapat dideteksi oleh USG ketika lebih dari 20% hepatosit mengandung *fat droplet* yang terlihat secara histologis, dengan sensitivitas yang dilaporkan sebesar 79,7% dan spesifisitas 86,2% (Li et al., 2018)



Gambar 5. Grey-scale ultrasound pada pasien dengan *fatty liver*



(Li et al., 2018).

Terdapat beberapa keterbatasan US konvensional untuk evaluasi *fatty liver* yaitu (1) Pemeriksaan bergantung pada operator dan bersifat subjektif. Nilai ultrasonografi konvensional untuk mengevaluasi *fatty liver* dan NAFLD dibatasi oleh sifat subjektif dari kriteria yang digunakan untuk membedakan perlemakan dari hati normal dan kurangnya kriteria sonografi untuk derajat steatosis yang berbeda; (2) Sensitivitas terbatas ketika hanya ada sedikit hepatosit steatotis; (3) Sensitivitas dan spesifisitas sonografi mode B menurun dengan meningkatnya IMT (indeks massa tubuh), bervariasi antara 49%-100% dan 75%-95%; dan (4) Sonografi konvensional tidak dapat membedakan steatosis dan steatohepatitis atau stadium fibrosis pada hati (Fitzpatrick dan Dhawan, 2014)

b. **Computed Tomography (CT)**

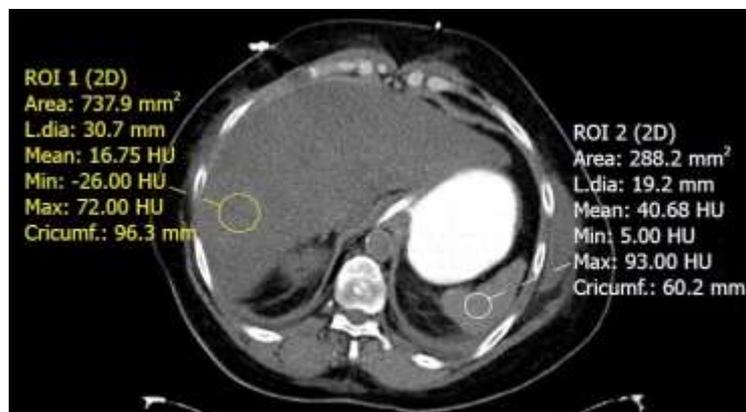
Computed Tomography (CT) tanpa kontras bersifat lebih spesifik daripada USG untuk deteksi NAFLD dan *fatty liver*. Mekanisme *unenhanced CT* untuk menilai NAFLD dan *fatty liver* menggunakan nilai atenuasi untuk mengevaluasi kandungan trigliserida hati. Steatosis hepatic bermanifestasi sebagai berkurangnya atenuasi pada parenkim hati, yang berkorelasi dengan tingkat akumulasi lemak intrahepatik. Parameter CT untuk mengevaluasi perlemakan hati meliputi (1) nilai atenuasi absolut (HU, unit Hounsfield); (2) perbedaan nilai atenuasi antara hati dan limpa; dan (3) rasio hati terhadap nilai atenuasi limpa (Zhang et al., 2018)..

Nilai atenuasi normal parenkim hati tanpa kontras adalah 50-65 HU, yang biasanya 8-10 HU lebih tinggi dari limpa. Sensitivitas dan spesifisitas CT tanpa kontras untuk menilai $\geq 30\%$ steatosis makrovesikuler telah dilaporkan masing-masing 100% (95% CI: 70-100) dan 95% (95% CI: 90-98), pada batas 58 HU dan 73% (95%CI: 43-91) dan 100% (95%CI: 97-100), masing-masing, pada batas 42 HU (Li et al., 2018). Sebuah studi longitudinal pada pasien NAFLD menggunakan CT menunjukkan tidak ada perkembangan steatosis hati sedang sampai berat menjadi penyakit hati berlemak simptomatik



selama periode waktu 5-10 tahun. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh variasi perubahan kandungan lemak hati dari waktu ke waktu. Perubahan IMT diidentifikasi sebagai faktor yang mempengaruhi, yang berkorelasi negatif dengan perubahan atenuasi (Graffy and Pickhardt, 2016).

Dengan menggunakan nilai normal ini pada CT tanpa kontras, berbagai kombinasi nilai atenuasi parenkim hati versus nilai atenuasi parenkim limpa telah dipelajari untuk mengevaluasi akumulasi lemak di hati. Perbedaan normal atenuasi hepatic dan limpa pada unenhanced CT (CTL-S) berkisar antara 1-18 HU. Parameter CTL-S kurang dari 1 bulan dapat mendiagnosis steatosis hati $\geq 30\%$, dengan sensitivitas 67%. Rasio atenuasi hati/limpa (CTL-S) adalah parameter lain yang bermanfaat, yang memiliki performa diagnostik yang dapat diterima untuk deteksi steatosis. Penilaian CT tanpa kontras dari steatosis hati dapat dikacaukan oleh deposisi bahan selain lemak pada hati, termasuk besi, tembaga, glikogen, dan amiodaron (Jang et al., 2011).



Gambar 6. CT scan abdomen tanpa kontras pada pasien dengan *fatty liver* (Li et al., 2018).

CT memiliki kinerja diagnostik yang terbatas untuk penilaian kuantitatif steatosis ringan namun sensitif untuk mendeteksi steatosis sedang hingga lanjut. CT dapat mengevaluasi fibrosis hati pra-sirosis, dengan parameter seperti *caudate-to-right-lobe ratio* dan penurunan diameter vena hepatic. Kombinasi kedua parameter ini menunjukkan kinerja diagnostik yang baik untuk fibrosis hati pra-sirosis (sensitivitas



83%, spesifisitas 76%) dan sirosis hati (sensitivitas 88%, spesifisitas 82%) (Huber et al., 2015)

CT dengan kontras: Atenuasi hati dan limpa dapat dipengaruhi oleh perubahan perfusi, waktu akuisisi, jenis kontras, dosis, dan laju injeksi. Pada CT dengan kontras, perbedaan redaman hati/limpa minimal 20 HU antara 80-100 detik setelah injeksi kontras intravena atau setidaknya 18,5 HU antara 100-120 detik setelah pemberian kontras memiliki sensitivitas mulai dari 54% sampai 93% dan spesifisitas berkisar antara 87%-93% untuk steatosis hati. Secara umum, diagnosis steatosis hepatic harus diberikan hanya dengan hati-hati atau jika temuan tegas pada CT dengan kontras (Kinner et al., 2016).



Gambar 7. CT scan abdomen dengan kontras pada pasien dengan *fatty liver* (Li et al., 2018).

Derajat Perlemakan Hati berdasarkan CT scan (Grading Fatty Liver)

Berdasarkan studi oleh Limanond *et al.*, indeks atenuasi hepar (HAI/LAI) berdasarkan gambaran CT scan berkorelasi dengan derajat steatosis makrovesikular pada kasus *fatty liver*. HAI < -10 HU berkorelasi dengan >30% steatosis makrovesikular, HAI antara -10 hingga 5 HU dengan 6-30% steatosis, dan HAI >5 HU dengan 0-5% steatosis. Derajat steatosis makrovesikular histologis berkorelasi baik dengan HAI ($r=0,92$) (Limanond et al., 2004).

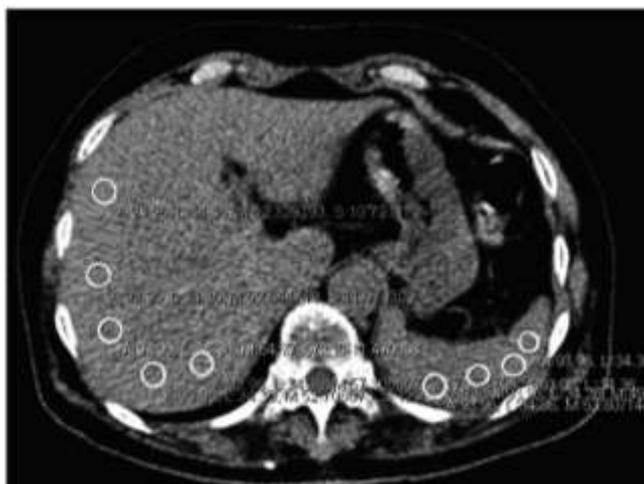


Metode Pengukuran Atenuasi Hepar Pada CT-Scan

Atenuasi dari hepar dan lien diukur pada CT-scan yang dilakukan tanpa pemberian kontras intravena (Brilliance 64; Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA). Pemeriksaan dilakukan pada posisi *supine*, 7 potongan axial serial dengan ketebalan 3mm diambil pada sekitar bagian tengah dari bayangan hepar pada topogram (Gambar 9) (Jang et al., 2011).

Dari ketujuh potongan, kami memilih satu gambar untuk mengukur atenuasi hepar dan lien setiap pasien. 5 bagian (regions of interest/ROI) ditentukan untuk hepar, dengan menghindari pembuluh darah, duktus biliaris, kalsifikasi dan artefak; 4 ROI ditentukan untuk lien dengan cara yang sama. Nilai atenuasi tertinggi dan terendah dieksklusi saat dilakukannya penghitungan nilai atenuasi rerata dari hepar dan lien. Dengan itu, 3 nilai atenuasi hepar dan 2 nilai atenuasi lien diambil untuk menghitung nilai rerata (Gambar 8) (Jang et al., 2011).

Kami mendapati indeks atenuasi hepatic (HAI) dari nilai atenuasi rerata yang dihitung dari hepar dan lien. HAI mencakup: (1) atenuasi parenkim hepar (CTLV; atenuasi rerata hepar); (2) rasio atenuasi hepar dan lien (rasio LS; atenuasi rerata liver/atenuasi rerata lien); dan (3) perbedaan antara atenuasi hepar dan lien (LS_{dif} , atenuasi rerata hepar – atenuasi rerata lien). (Jang et al., 2011).



Gambar 8 Pengukuran nilai atenuasi hepar dan lien. 5 bagian (regions of interest/ROI) ditentukan pada hepar dengan menghindari pembuluh darah, duktus biliaris, kalsifikasi dan artefak. Pada lien, 4 ROI ditentukan dengan cara yang sama. (Jang et al., 2011).



Pasien-pasien penelitian dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan LS_{dif} . LS_{dif} termasuk salah satu nilai yang sering dijadikan acuan dalam menentukan *grading fatty liver* pada pemeriksaan CT-scan. Pasien-pasien dengan LS_{dif} lebih dari 5 diklasifikasikan sebagai normal; 249 dari 306 (81.4%) pasien masuk ke dalam kelompok ini. 57 pasien sisa memiliki LS_{dif} kurang dari 5 dan terklasifikasi memiliki *fatty liver*.

Metode Pemeriksaan Lemak Abdomen dengan CT scan

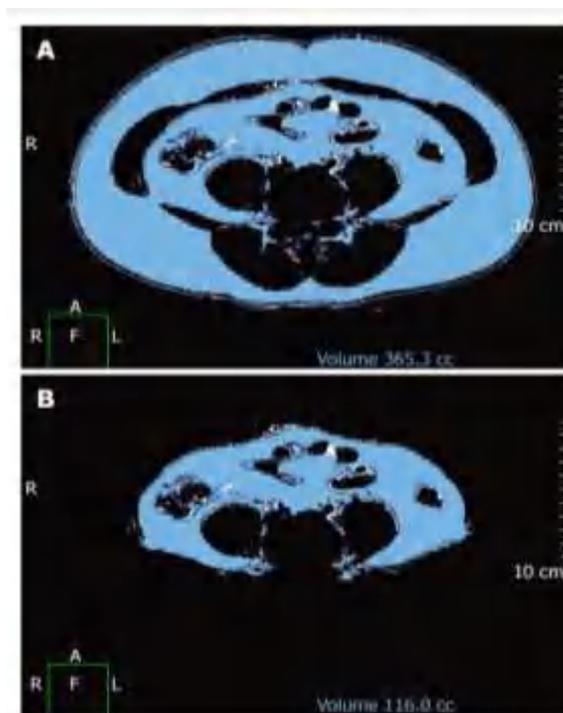
Pemeriksaan lemak pada abdomen dengan CT scan dilakukan dengan *scanning* area abdomen. Dimulai pada tingkat crista iliaca, 7 potongan dengan ketebalam 3 mm dipindai dengan arah superior (Gambar 9) untuk mengukur area lemak viseral (VF) dan lemak total (TF). Crista iliaca bersesuaian dengan tingkat L4/5 dan tingkat umbilikus. Luas permukaan potong lintang (cm^2) dari kompartemen lemak abdomen berbeda secara otomatis dianalisis dalam tiga dimensi menggunakan perangkat lunak CT scan. Luas jaringan lemak ditentukan oleh pengaturan nilai atenuasi untuk regio yang dinilai dalam kisaran -175 hingga -25 HU. *Window center* ditetapkan pada 100 dan kelebarannya ditetapkan pada 150. Area VF dikuantifikasi dengan menentukan ukuran cavum intraabdomen pada aspek internal dari dinding abdomen yang mengelilingi cavum. Gas dan isi usus dieksklusi (Gambar 10).

Lemak adomen tersusun atas *total fat* (TF), *visceral fat* (VF), dan *subcutaneous fat* (SF). Luas SF diperoleh dari mengurangi luas VF dari luas TF. Rasio dari VF terhadap SF (rasio VS) juga dihitung (Jang et al., 2011).





Gambar 9. Cakupan pindaian hepar dan lemak abdomen. (a) Cakupan pemeriksaan lemak hepar; (b) cakupan pemeriksaan lemak abdomen. (Jang et al., 2011)



Gambar 10 Analisis distribusi lemak abdomen. Pada level setinggi umbilikus, volume lemak abdomen secara otomatis dihitung di workstation (Philips EBW2 versi 3.0). Volume total lemak abdomen (A) dan volume lemak visceral (VF) (B). Volume lemak subkutan didapatkan dengan mengurangi VF dari lemak total abdomen. (Jang et al., 2011)



c. MRI

MRI dianggap sebagai alat pencitraan paling definitif untuk mengevaluasi steatosis hati secara kualitatif dan kuantitatif. Lemak dan air berkontribusi pada sinyal yang diamati di hati pada MRI. Perbedaan komposisi proton dalam lemak dan air memungkinkan deteksi lemak melalui berbagai modalitas MRI. Sensitivitas dan spesifisitas MRI untuk mendeteksi steatosis yang dikonfirmasi secara histologis adalah 76,7%-90,0% dan 87,1%-91%. *Frequency-selective MRI*, *chemical-shift-encoded MRI*, dan *MR spectroscopy* adalah tiga teknik yang mengeksplorasi perbedaan presesi air-lemak untuk menilai penyakit perlemakan hatic (Paige et al., 2017).

d. Fibroscan (*Transient Elastography*)

Fibroscan atau *transient elastography* terutama digunakan sebagai alternatif biopsi hepar untuk menilai fibrosis hepar. Modalitas ini juga dapat digunakan untuk memprediksi komplikasi pada pasien sirosis hati (Dietrich et al., 2017). Terdapat dua teknik elastografi berbasis ultrasonografi: *shear wave elastography* (SWE) dan *strain elastography*. Keduanya menggunakan eksitasi mekanis dari parenkim hati dengan memantau respon jaringan. Perbedaan jaringan fibrotik dengan jaringan sehat adalah pada cara responnya terhadap eksitasi (*shear wave* merambat lebih cepat pada jaringan fibrotik, dan jaringan fibrotik ketika dikompresi menunjukkan pergeseran strain yang lebih sedikit daripada jaringan sehat) (Dietrich, 2022).

Transient elastography dikerjakan menggunakan vibrasi yang diinduksi oleh transducer pada frekuensi rendah (50 Hz) dan amplitudo rendah. *Shear wave* yang ditransmisikan merambat melalui parenkim hepar. Akuisisi ultrasound pulse-echo digunakan untuk mengikuti rambatan *shear wave* dan mengukur kecepatan rerata (Gambar 11). Hasil pemeriksaan dinyatakan dalam kilopascal (kPa) dan berkisar dari 2,5 hingga 75 kPa (Castéra et al., 2005; Dietrich, 2022). Nilai *cutoff* untuk mendiagnosis fibrosis signifikan ($F \geq 2$) atau sirosis (F4) bervariasi bergantung pada penyakit hati yang mendasari. Namun, pada umumnya *cutoff* yang digunakan pada setting klinis adalah >7



kPa untuk fibrosis signifikan (F2-F4) dan >11 hingga 14 kPa untuk sirosis. Fibroscan tidak mampu membedakan antara stadium fibrosis hati (Degos et al., 2010).



Gambar 11 Transient elastography (Fibroscan) menunjukkan pengukuran kekakuan hepar dalam kilopascal (kPA) sepanjang sisi kiri layar. Sebuah gambar A-mode ditunjukkan untuk membantu operator dalam memilih zona pengukuran.

Efikasi fibroscan terutama telah dievaluasi pada pasien dengan hepatitis C kronis dan sebagian besar pada populasi Asia dengan hepatitis B kronis dan penyakit hati lainnya. Secara keseluruhan, Fibroscan memiliki sensitivitas 70% dan spesifisitas 84% dalam mendiagnosis fibrosis signifikan ($F \geq 2$). Untuk diagnosis sirosis, sensitivitas dan spesifisitas fibroscan masing-masing adalah 87 dan 91 persen (Talwalkar et al., 2007). Fibroscan memiliki persetujuan inter dan intraobserver yang baik pada pasien tanpa obesitas. Nilai kekakuan hepar juga berkaitan dengan komplikasi dan prognosis (Dietrich, 2022).

Keterbatasan Fibroscan mencakup kurangnya orientasi anatomis, kedalaman penetrasi terbatas, dan kebutuhan spesifik untuk posisi pasien. Selain itu, jaringan adiposa dan cairan juga



mengatenuasi atau menghambat perambatan shear wave (Castéra et al., 2010). Keterbatasan ini dapat menyebabkan kegagalan pemeriksaan pada pasien obesitas, pasien dengan distorsi anatomis, pasien dengan asites, dan pasien dengan peningkatan tekanan vena sentral (Dietrich, 2022).

