

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Populasi lanjut usia terus mengalami peningkatan seiring bertambahnya angka harapan hidup di berbagai belahan dunia. Kondisi ini berakibat pada meningkatnya angka morbiditas penyakit degeneratif, penurunan fungsi organ, serta perubahan komposisi tubuh yang khas pada proses penuaan. Salah satu perubahan penting adalah peningkatan akumulasi lemak visceral disertai penurunan massa dan kekuatan otot rangka, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap gangguan metabolik dan meningkatkan risiko penyakit kronis pada kelompok usia lanjut.<sup>1,2</sup> Salah satu penyakit metabolik yang prevalensinya tinggi pada usia lanjut adalah *Metabolic Dysfunction – Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD).<sup>3</sup>

MASLD didefinisikan sebagai adanya keadaan steatosis hepatic yang disertai dengan salah satu faktor risiko kardiometabolik atau *cardiometabolic risk factor* (CMRF) dan tidak ada penyebab lain seperti alcohol-associated liver disease (ALD) atau kedua-duanya yakni *MASLD and increased alcohol intake* (MetALD).<sup>4</sup> Beberapa studi menunjukkan bahwa penyakit seperti keganasan, penyakit paru, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal, penyakit neuromuskular dan penyakit hati sering disertai dengan adanya pengecilan otot (*muscle wasting*) akut dan kronik seperti sarkopenia.<sup>5-8</sup> Hilangnya otot rangka dan akumulasi lemak intramuskular berperan dalam fungsi kontraktile otot dan gangguan metabolisme yang dihubungkan dengan berbagai patologi yang terjadi akibat banyak faktor yakni stres oksidatif, sitokin inflamasi, disfungsi mitokondria dan resistensi insulin.<sup>8</sup>

Prevalensi dari MASLD berkisar 15%-20% pada populasi dewasa Amerika Serikat, Jepang, Korea dan Italia.<sup>9</sup> Pada studi Rotterdam mengenai prevalensi MASLD pada yang dilakukan pada populasi usia 65 – 98 tahun menyatakan pada usia <70 tahun sebesar 36.6%, usia 70 -74 tahun sebesar 39.6%, usai 80-84 tahun sebesar 32.1% dan usia >85 tahun sebesar 21.1 %.(9)<sup>10</sup>

Tingginya prefavalensi penyakit hati dan sarkopenia juga dikaitkan dengan gaya hidup *sedentary* disertai dengan penurunan aktifitas fisik, peningkatan asupan kalori dibandingkan dengan pengeluaran, serta gizi dan diet yang tidak seimbang.<sup>7,11</sup>

Sarkopenia merupakan suatu sindrom yang ditandai oleh kehilangan progresif massa otot dan kekuatan otot. *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) dan *Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS) mendefinisikan sarkopenia sebagai adanya penurunan massa otot, kekuatan otot dan performa fisik sebagai indikator tingkat keparahan.<sup>5,6,12</sup> Berdasarkan derajatnya keparahannya sarkopenia dibagi menjadi sarkopenia dan sarkopenia berat.<sup>5,12</sup> Prevalensi sarkopenia pada usia lanjut berdasarkan kriteria AWGS 2019 berkisar antara 5,5% hingga 25,7%.<sup>12</sup>, sedangkan prevalensi sarkopenia pada penduduk dewasa Indonesia secara umum berkisar antara 9,1% dan 91,3%.<sup>13</sup> Batasan usia lanjut berdasarkan AWGS 2019 ialah 60 atau 65 tahun tergantung dari masing-masing negara mendefinisikan “orang lanjut usia”, dan menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2020 mengklasifikasikan usia lanjut ialah usia lebih dari 60 tahun.<sup>5,12</sup>

Sarkopenia dan MASLD memiliki patofisiologi yang sama, beberapa diantaranya resistensi insulin, inflamasi kronik/obesitas, penurunan aktivitas fisik, defisiensi vitamin D, sehingga penilaian sarkopenia dapat membantu dalam stratifikasi risiko pada pasien MASLD.<sup>14</sup>

Studi krosesional di Korea, memperlihatkan hubungan antara penurunan massa otot dengan MASLD memiliki hubungan sehingga mempertahankan massa otot diperlukan untuk mencegah perkembangan MASLD.<sup>9</sup> Pada studi Rotterdam juga menyatakan baik massa lemak tinggi dan massa otot skeletal yang rendah dikaitkan dengan MASLD dan dapat memprediksi prevalensi MASLD.<sup>15</sup> Studi metaanalisis oleh Xiaoyan et.al, menuliskan bahwa sarkopenia sangat terkait dengan perkembangan MASLD dan tidak hanya merupakan faktor risiko untuk patogenesis MASLD tetapi juga sangat berkorelasi dengan mortalitas MASLD dan pada studi tersebut juga menuliskan prevalensi dari sarkopenia dengan MASLD usia >60 tahun sebesar

23.2%.<sup>16</sup>

Terdapat juga studi populasi kroseksional, yang menyatakan pengukuran *hand grip* secara independen berbanding terbalik dengan prevalensi MASLD pada orang dewasa dan merupakan faktor risiko independen MASLD.<sup>17,18</sup> Pada studi kroseksional oleh Martinez BP et.al, mengevaluasi akurasi dari pemeriksaan *Timed Up and Go* (TUG) pada pasien lanjut usia dimana memperlihatkan bahwa pemeriksaan TUG dapat menjadi prediktor dari sarkopenia.<sup>19</sup> Namun uji TUG tidak disarankan oleh AWGS karena hasilnya mencerminkan terlalu banyak patoetiologi yang kompleks, sehingga lebih menyarankan uji-duduk-berdiri 5 (UDB-5) untuk menilai perfoma fisik.<sup>13</sup>

Dari penjelasan di atas maka penelitian yang akan dilakukan adalah untuk mengetahui hubungan antara *Metabolic Dysfunction – Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD) dengan kejadian sarkopenia pada usia lanjut di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

## **I.2 Tujuan Penelitian**

### **I.2.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara MASLD dengan kejadian sarkopenia pada usia lanjut.

### **I.2.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kejadian MASLD dengan sarkopenia pada usia lanjut.
- b. Menganalisa hubungan MASLD dengan kejadian sarkopenia pada usia lanjut.

## **I.3 Manfaat Penelitian**

### **I.3.1 Manfaat Teoritik**

Memberikan tambahan informasi dan pengetahuan mengenai hubungan antara MASLD dengan angka kejadian sarkopenia pada usia lanjut.

### **I.3.2 Manfaat Metodologikal**

Penelitian yang dilakukan dapat menjadi acuan bagi peneliti-peneliti

selanjutnya yang ingin melakukan penelitian terkait hubungan antara MASLD dengan kejadian sarkopenia pada usia lanjut.

### **I.3.3 Manfaat Aplikatif**

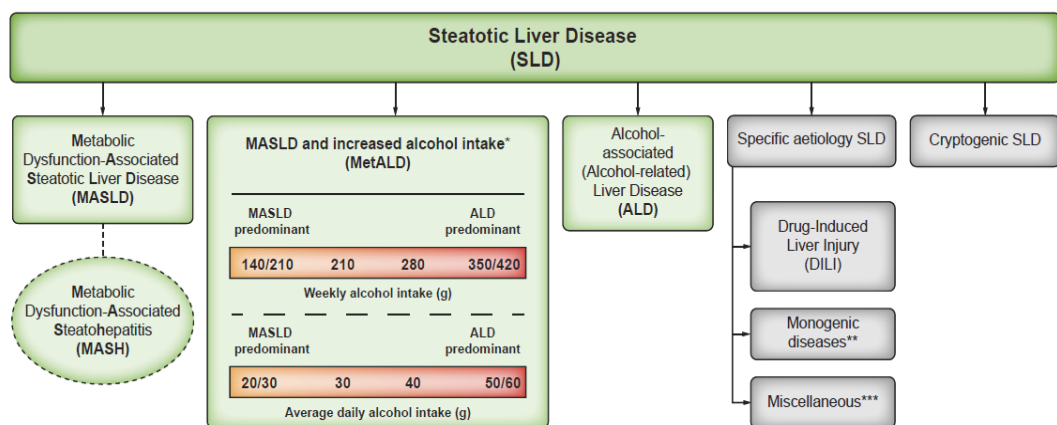
Memberikan gambaran tentang hubungan antara MASLD dengan angka kejadian sarkopenia pada usia lanjut serta sebagai bahan masukan bagi pihak instansi yang terkait sebagai dasar pertimbangan dalam menentukan arah kebijakan mengenai pasien MASLD dengan kejadian sarkopenia pada usia lanjut.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### II.1 Definisi MASLD

MASLD didefinisikan sebagai adanya keadaan steatosis hepatic yang disertai dengan salah satu faktor risiko kardiometabolik atau *cardiometabolic risk factor* (CMRF) dan tidak ada penyebab lain seperti alcohol-associated liver disease (ALD) atau kedua-duannya yakni *MASLD and increased alcohol intake* (MetALD). Pasien dengan MASLD dan steatohepatitis disebut sebagai *metabolic dysfunction associated steatohepatitis* (MASH). Jika terdapat ketidakpastian tetapi dicurigai kuat adanya disfungsi metabolik dan bila CMRF tidak ada, hal ini mungkin merupakan MASLD awal dan pemeriksaan tambahan yang cepat perlu dilakukan seperti pemeriksaan *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) dan pemeriksaan glukosa oral tes toleransi. Penyakit yang tidak memiliki penyebab yang dapat diidentifikasi disebut dengan SLD kriptogenik (Gambar 1).<sup>4,20</sup>

Secara global prevalensi dari MASLD diperkirakan sekitar 25-30% pada dewasa, keadaan ini di pengaruhi oleh peningkatan dari prevalensi faktor risiko kardiometabolik seperti obesitas, resistensi insulin dan hipertensi yang dimana dikaitkan dengan peningkatan konsumsi fruktosa, makanan siap saji dan penurunan aktifitas fisik.<sup>4,11,21</sup>



**Gambar 1.** Subklasifikasi Steatotic Liver Disease (SLD)<sup>4,20</sup>

## **II.2 Definisi Sarkopenia**

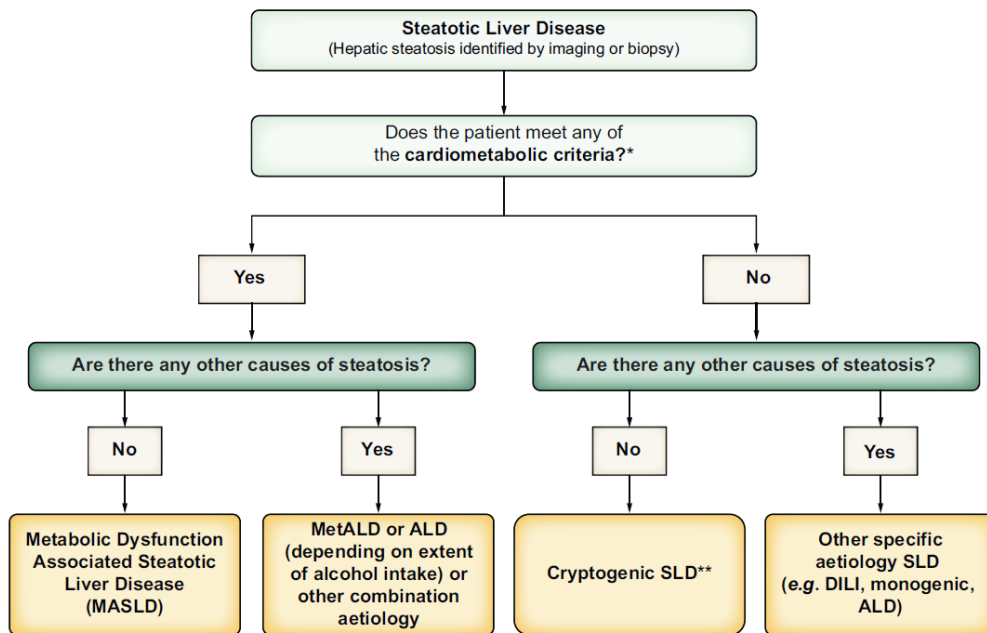
Sarkopenia berasal dari bahasa Yunani yaitu *sarx* (otot) dan *penia* (kehilangan) yang berarti kehilangan massa otot. Pada tahun 1988 istilah sarkopenia pertama kali diperkenalkan oleh Irwin Rosemberg dengan menggambarannya sebagai kehilangan massa otot terkait lanjut usia.<sup>5</sup> Awalnya sarkopenia hanya dikaitkan dengan kehilangan massa otot dan kekuatan otot, namun pada tahun 2019 EWGSOP2 mendefinisikan sarkopenia dengan suatu sindrom yang melibatkan hilangnya massa otot, kekuatan otot dan penurunan performa fisik yang dapat mempengaruhi kualitas hidup, peningkatan kejadian frailty dan peningkatan mortalitas.<sup>6</sup>

Pada EWGSOP2 dan AWGS tahun 2019 juga menekankan bahwa kekuatan otot berfungsi sebagai kriteria utama untuk mendiagnosis sarkopenia, dengan performa fisik digunakan untuk menentukan kuantitas dan kualitas massa otot. Apabila didapatkan kekuatan otot yang menurun disebut sebagai probable sarkopenia. Sarkopenia terkonfirmasi ditandai dengan adanya kuantitas atau kualitas otot yang rendah. Ketika didapatkan kekuatan otot rendah, kuantitas/kualitas otot rendah dan performa fisik yang rendah maka disebut dengan sarcopenia berat. Sarkopenia berat merupakan suatu kombinasi dari penurunan massa otot dan / atau fungsi yang menyebabkan keterbatasan kekuatan dan ketahanan fisik (*endurance*) dari individu tersebut.<sup>6,21</sup>

## **II.3 Diagnosis**

### **II.3.1 Diagnosis MASLD**

Evaluasi awal pada pasien yang dicurigai/terkonfirmasi MASLD mencakup penilaian komprehensif terhadap penyakit penyerta dan komplikasi yang menyertai<sup>20,22</sup> mulai dari penilaian awal (Tabel 1), pemeriksaan penunjang (Tabel 2).



### Cardiometabolic Criteria

#### Adult criteria

At least 1 out of 5:

- BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> [23 Asia] **OR** WC  $>94$  cm (M) 80 cm (F) **OR** ethnicity adjusted equivalent
- Fasting serum glucose  $\geq 5.6$  mmol/L [100 mg/dl] **OR** 2-hour post-load glucose levels  $\geq 7.8$  mmol/L [ $\geq 140$  mg/dl] **OR** HbA1c  $\geq 5.7\%$  [39 mmol/L] **OR** type 2 diabetes **OR** treatment for type 2 diabetes
- Blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg **OR** specific antihypertensive drug treatment
- Plasma triglycerides  $\geq 1.70$  mmol/L [150 mg/dl] **OR** lipid lowering treatment
- Plasma HDL-cholesterol  $\leq 1.0$  mmol/L [40 mg/dl] (M) and  $\leq 1.3$  mmol/L [50 mg/dl] (F) **OR** lipid lowering treatment

**Gambar 2.** Algoritma Diagnosis MASLD<sup>4</sup>

**Tabel 1.** Penilaian awal pada pasien yang dicurigai/terkonfirmasi MASLD<sup>20,22</sup>

Penilaian awal	
Riwayat:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Komorbid penyerta: DM, hipertensi, obesitas, OSA (<i>obstructive sleep apnea</i>), penyakit kardiovaskular</li><li>• Riwayat penyakit hati: adanya tanda dekompensata, hipertensi portal</li><li>• Riwayat penggunaan alkohol (kurang lebih 30 ml wiski = 200 ml, anggur = 240 ml, bir = 10 gram alkohol)</li></ul>
Pemeriksaan fisik:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antropometri: berat badan, BMI, lingkar perut dan pinggang</li><li>• Pengukuran tekanan darah</li><li>• Terdapat ciri-ciri resistensi insulin: <i>achantosis nigricans</i>, skin tag</li><li>• Terdapat ciri-ciri penyakit hati kronis: penyakit kuning, asites, splenomegali, gynecomasti, palmar eritem, spider nevi, dan lain lain</li></ul>
Laboratorium:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tes fungsi hati</li><li>• Hematologi lengkap dengan trombosit</li><li>• TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral), HbA1c (Hemoglobin A1c)</li><li>• Profil lipid</li><li>• Kreatinin</li><li>• Rasio albumin dan kreatinin urin</li><li>• Investigasi penyebab lain dari steatohepatitis jika ada kecurigaan klinis</li><li>• Skrining penyakit keganasan yang sesuai usia</li></ul>

Fibrosis hati tetap menjadi faktor terpenting untuk prognosis dan pengobatan MASLD dan biopsi hati menjadi standar baku emas dalam diagnosis dan menilai derajat dari MASLD. Namun dalam praktiknya biopsi hati kurang signifikan untuk di terapkan secara luas. Biopsi hati merupakan tindakan infasif dengan risiko nyeri pasca tindakan hingga 50% kasus dan komplikasi perdarahan 0.6 – 1% dari kasus.<sup>20,22</sup>

Beberapa penanda noninvasif berbasis pencitraan terbukti dapat menilai steatosis, salah satunya seperti *ultrasonography* (USG) dan dikombinasikan dengan instrument stratifikasi risiko untuk memprediksi tingkat fibrosis. Instrumen stratifikasi risiko yang paling umum digunakan ialah skoring FIB-4 index (Fibrosis-4 index) dan *elastography* (contoh *transient elastography* atau *fibroscan*, *magnetic resonance elastography*).<sup>22</sup> Selain itu, *fatty liver index* (FLI) juga dapat di gunakan sebagai penanda nonvasif untuk steatosis hati dimana dihitung menggunakan rumus:  $FLI = [e^{0,953 \times \log_e (TG) + 0,139 \times BMI + 0,718 \times \log_e (GGT)}$

$+0,053 \times \text{lingkar pinggang} - 15,745 \text{ } ] / [ 1 + e^{0,953 \times \log_e(\text{TG}) + 0,139 \times \text{BMI} + 0,718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{lingkar pinggang} - 15,745} ] \times 100$ . Namun, penggunaan FLI pada pasien dengan DMT2 kurang akurat dalam mendiagnosis perlemakan hati.<sup>23</sup>

Pemeriksaan USG dipertimbangkan tidak perlu dilakukan apabila pasien memiliki risiko tinggi MASLD, klinisi dapat langsung melanjutkan ke evaluasi awal dan stratifikasi risiko untuk fibrosis setelah menyingkirkan penyebab sekunder steatosis, terlepas dari kadar transaminase. Skrining yang ditargetkan untuk MASLD dan fibrosis lanjut direkomendasikan dalam mengikuti kelompok berisiko tinggi. Adapun skrining yang ditargetkan untuk MASLD dan fibrosis lanjut direkomendasikan pada pasien obesitas, sindrom metabolik, DMT2 dan pasien dengan peningkatan persiten enzim transaminase selama lebih dari 6 bulan.<sup>20-22</sup>

**Tabel 2.** Modalitas Pencitraan Non-invasif untuk Penilaian Steatosis Hepatis<sup>22</sup>

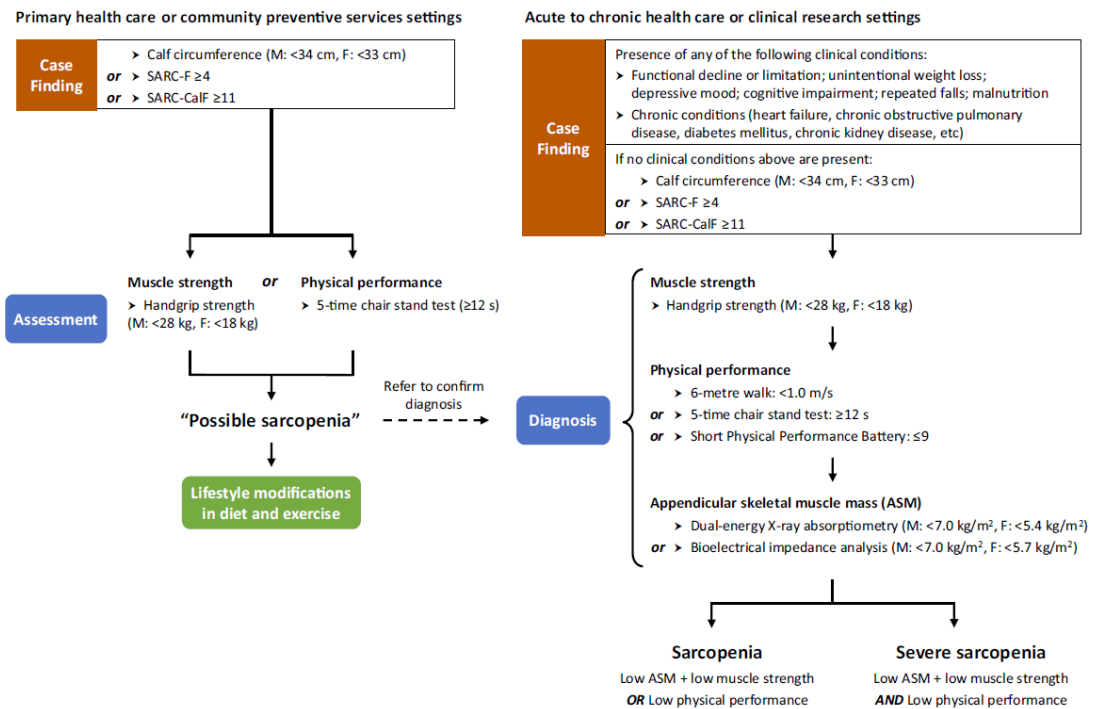
Modalitas Pencitraan untuk Penilaian Steatosis Hepatitis	
USG abdomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umum tersedia, praktis dan murah</li> <li>• Akurat jika steatosis &gt;30%</li> <li>• Sensitifitas 85% dan spesifitas 94% dibanding dengan histologi hati</li> <li>• Tergantung pada operator</li> </ul>
<i>Vibration-controlled transient elastography (VCTE)/</i> Fibroscan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitifitas &gt;90%</li> <li>• Dapat mendeteksi steatosis yang lebih ringan (&gt;10%)</li> <li>• Dapat memberikan pengakuan kekakuan hati atau liver stiffness measurement (LSM) yang dapat digunakan sebagai index fibrosis</li> <li>• Akuransi terbatas untuk menilai tingkat keparahan steatosis</li> <li>• Tergantung pada operator, tidak dapat diandalkan pada obesitas berat.</li> </ul>
<i>Computed Tomography (CT)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Liver attenuation index (LAI)</i>: perbedaan atenuasi hati dan limpa pada CT non kontras</li> <li>• LAI &lt; -10 HU: spesifik untuk steatosis makrovesikular sedang hingga berat</li> <li>• LAI &gt; +5 HU: tidak adanya steatosis signifikan</li> <li>• Risiko radiasi, dan biaya mahal</li> </ul>
<i>Magnetic resonance-proton density fat fraction (MR-PDFF)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paling akurat</li> <li>• Biaya mahal, ketersediaan terbatas</li> <li>• Penggunaan dominan pada penelitian</li> </ul>

**Tabel 3.** Instrumen stratifikasi Non-invasif<sup>22</sup>

Instrumen stratifikasi Non-invasif		
FIB-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usia (tahun) × AST (UL-1)/trombosit (109L-1) × √ALT (UL-1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indirek serum biomarker fibrosis</li> <li>• Paling tervalidasi, sederhana, tanpa biaya tambahan</li> <li>• AUROC (<i>area under the receiver</i>): 0,78–0,8, NPV (<i>negative predictive value</i>) luar biasa: 88–95%, PPV (<i>postive predictive value</i>) rendah 40%</li> <li>• Direkomendasikan oleh sebagian besar pedoman sebagai alat utama</li> <li>• tidak akurat pada usia &lt;35 dan &gt;65 tahun</li> <li>• FIB-4 &lt; 1,3: Risiko rendah</li> <li>• FIB-4 1,3–2,67: Intermediate</li> <li>• FIB-4 &gt; 2,67: Risiko tinggi</li> <li>• Berguna untuk pemantauan</li> </ul>
FLI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math display="block">FLI = \left[ e^{0,953 \times \log_e (TG) + 0,139 \times BMI + 0,718 \times \log_e (GGT) + 0,053 \times \text{lingkar pinggang} - 15,745} \right] / \left[ 1 + e^{0,953 \times \log_e (TG) + 0,139 \times BMI + 0,718 \times \log_e (GGT) + 0,053 \times \text{lingkar pinggang} - 15,745} \right] \times 100.</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUROC: 0.834</li> <li>• Tidak akurat pada pasien dengan DMT2</li> <li>• FLI &lt;30 bukan perlemakan hati</li> <li>• FLI &gt; 60 pasien dengan perlemakan hati</li> </ul>

### II.3.2 Diagnosis Sarkopenia

Saat ini tidak ada kriteria diagnosis standar untuk sarkopenia, saat ini metode dan alat diagnostik untuk mengukur dan mengkararakteristikan sarkopenia yang banyak digunakan.<sup>6</sup> Namun, AWGS tahun 2019 merekomendasikan algoritma untuk sarkopenia (Gambar 3).<sup>12</sup>



**Gambar 3.** Algoritma Diagnosis Sarkopenia<sup>12</sup>

a) Metode Skrining

Dilakukan melalui kuisisioner, SARC-F (*Strenght, Asssitance walking, Rising from a chair, Climbing stairs, and Fall*). Kuisisioner ini terdiri dari beberapa pertanyaan dengan skor total maksimal 10, bila SARC-F  $\geq 4$  dikaitkan dengan keterbatasan aktivitas fisik dan memprediksi *adverse events*.<sup>12,13,24</sup>

Selain SARC-F terdapat metode skrining yang mengkombinasikan dengan pengukuran antropometri seperti SARC-CalF (*SARC-F combined with calf circumference*) dan SARC-EBM (*SARC-F adding erderly and body mass index*). Meskipun medote skrining SARC-F memiliki keterbatasan dan sensitivitas yang rendah, metode ini tetap menjadi rekomendasi dari AWGS 2019 dan EWGSOP2 karena memiliki sensitivitas yang tinggi untuk sarkopenia dan penggunaannya tidak hanya dapat digunakan pada orang tuan tetapi juga pada pasien dengan penyakit penyerta.<sup>12,13,24–26</sup>

**Tabel 4.** Kriteria Diagnostik Sarkopenia<sup>12,13,24-26</sup>

Modalitas	Penilaian	Nilai Cut-Off
SARC-F	5 item penilaian (masing-masing bernilai 0-2 poin)	≥ 4 poin (max 10 poin)
CC ( <i>calf circumference</i> )	Mengukur lingkar betis	Wanita: 33 cm Laki-laki: 34 cm
SARC- calF	SARC-F dan CC (CC 10 poin atau 0 poin)	≥ 11 poin (max 10 poin)
SARC- EBM	SARC-F, usia, dan BMI (body mass index)	Usia: 75 tahun atau lebih; BMI: <21 kg/m <sup>2</sup>

**Tabel 5.** Kuisisioner SARC-F<sup>24,26</sup>

Komponen	Pertanyaan	Penilaian
Kekuatan	Seberapa sulit Anda dalam mengangkat beban seberat 4.5 kg	Tidak Sulit = 0 Lumayan Sulit = 1 Sangat sulit atau tidak bisa = 2
Bantuan dalam berjalan	Seberapa sulit Anda dalam berjalan melintasi ruangan?	Tidak Sulit = 0 Lumayan Sulit = 1 Sangat sulit, butuh bantuan atau tidak bisa = 2
Beerdiri dari kursi	Seberapa sulit Anda dalam berpindah dari kursi atau kasur?	Tidak Sulit = 0 Lumayan Sulit = 1 Sangat sulit atau haru sdengan batuan = 2
Naik tangga	Seberapa sulit Anda dalam menaiki 10 anak tangga?	Tidak Sulit = 0 Lumayan Sulit = 1 Sangat sulit atau tidak bisa = 2
Terjatuh	Seberapa sering Anda terjatuh dalam satu tahun terakhir?	Tidak pernah = 0 Lumayan Sering = 1 Sering = 2

b) Metode penilalain kekuatan otot

Dilakukan dengan mengukur tes genggam tangan, bila dalam mengukur genggam tangan pasien tidak dapat menggunakan dinamometer<sup>24,27</sup> Untuk pemeriksaan genggam tangan, perangkat yang paling sering digunakan di Asia adalah tipe pegas dinamometer (Smedley) dan tipe hidrolik (Jamar). Penting untuk dicatat bahwa terdapat perbedaan dalam protokol pengukuran yang tersedia sesuai perangkat yang digunakan sehingga hasil pengukuran antara alat dinamometer tidak dapat saling dipertukarkan.<sup>13</sup>

c) Metode kualitatif dan kuantitatif penilaian massa otot

Dilakukan menggunakan beberapa pencitraan yang berbeda untuk menganalisis komposisi tubuh, beberapa diantaranya menggunakan pencitraan *Computed Tomography (CT)*, *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, *dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)*, *bioelectrical impedance analysis (BIA)*, dan *muscle ultrasound*.<sup>13,24–26,28</sup>

Pencitraan CT dapat menilai massa otot pada pasien sarkopenia, frail dan pada pasien kurus dimana pencitraan ini digunakan untuk membedakan jaringan dan mengevaluasi komposisi tubuh berdasarkan atenuasi dari setiap jaringan dan diukur dalam *Hounsfield unit (HU)* dan untuk jaringan lemak sekitar -30 sampai -190 HU.<sup>24</sup> Pemeriksaan CT dan MRI saat ini dianggap standar emas untuk pengukuran komposisi tubuh; namun harganya mahal dan kurang tersedia dibandingkan DXA dan BIA.<sup>12</sup> Pemeriksaan BIA merupakan pemeriksaan non invasif dan mudah digunakan serta tanpa eksposur radiasi dalam menghitung komposisi tubuh.<sup>12,25</sup> AWGS 2019 merekomendasikan jika DXA tidak tersedia, maka dapat menggunakan *Bioelectric Impedance Analysis (BIA)*. Penggunaan BIA untuk mendiagnosis massa otot rendah relatif lebih mudah digunakan dibandingkan dengan DXA dan juga hal ini disarankan oleh panduan AWGS 2019. Hal-hal lain yang perlu diperhatikan adalah pembacaan BIA dapat dipengaruhi oleh yang faktor-faktor lain seperti status hidrasi dan dikontraindikasikan pada mereka dengan alat pacu jantung atau alat jantung lainnya. Pada semua studi, *appendicular skeletal muscle mass (ASM)* distandarisasi dengan membagi dengan kuadrat hasil pengukuran tinggi badan (TB) atau  $(ASM/TB^2)$  untuk mendapatkan nilai indeks massa otot rangka appendikular relatif (ASMI).<sup>12,13</sup>

Pemeriksaan DXA memiliki radiasi yang rendah dan mampu menilai komposisi tubuh dan dapat menilai massa otot skelet serta dapat juga digunakan di berbagai usia dan kondisi patologis yang berbeda-beda. Bila tidak ada akses untuk pemeriksaan DXA pemeriksaan antropometri dapat digunakan (seperti BMI, CC, lingkaran lengan atas dan ketebalan lipatan kulit).<sup>27</sup>

Untuk pemeriksaan USG otot dapat juga digunakan untuk mengukur kualitas dan kuantitas masa otot skletal meski ada keterbatasan, modalitas ini juga tergolong mudah dan eksposur radiasinya kurang, namun karena standarisasi dari USG masih sangat kurang dan pemeriksaan masih tergantung pada kemampuan operatornya sehingga dapat mengarah kesalahan evaluasi dan dapat mempengaruhi hasil.<sup>12,29</sup>

d) Metode penilaian performa fisik

Ada beberapa pilihan untuk menguji performa fisik beberapa diantaranya, *Short physical performance battery* (SPPB), kecepatan berjalan biasa, uji-duduk-berdiri 5 kali (UDB-5) dan TUG. AWGS 2019 merekomendasikan uji kecepatan berjalan 6 meter, hal ini dikarenakan dalam praktik klinis yang mampu laksana dan valid berdasarkan bukti yang ada.<sup>12,13,29</sup> Pemeriksaan TUG sendiri merupakan pemeriksaan yang cukup sederhana, TUG sendiri mampu mengidentifikasi pasien dengan atau tanpa sarkopenia karena memiliki sensitifitas 67% dan spesifitas 88.7%.<sup>19,24</sup> Namun uji TUG tidak disarankan oleh AWGS karena hasilnya mencerminkan terlalu banyak pato-etologi yang kompleks.<sup>12,13</sup>

**Tabel 6.** Kriteria Diagnostik Sarkopenia

Pemeriksaan	Penilaian	Nilai Cut-Off
<b><u>Kekuatan Otot:</u></b> <sup>12,13,21</sup>		
<i>Hand Grip Strenght</i> (kekuatan genggam)	Menilai kekuatan otot menggunakan dinamometer	Wanita: <18 kg Laki-Laki: <28 kg
<b><u>Kualitas Massa Otot:</u></b> <sup>12,13,29</sup>		
DEXA	ASM	Wanita: <15 kg Laki-laki: <20 kg
BIA	ASMI (ASM/tinggi badan <sup>2</sup> )	Wanita: <5,4 kg/m <sup>2</sup> Laki-laki: < 7,0 kg/m <sup>2</sup>
CT / MRI	Pencitraan <i>cross-sectional</i> dari pertengahan paha atau vertebra lumbal 3 (L3)	Pengukur pada vertebra L3: <sup>29</sup> Wanita = <41 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> Laki-laki = <43 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (BMI <25 kg/m <sup>2</sup> ) dan <53 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (BMI >25 kg/m <sup>2</sup> )

USG	Menilai <i>cross-sectional area</i> (CSA) / ketebalan otot	Wanita = 2.4 cm <sup>2</sup> Laki-laki = 3.48 cm <sup>2</sup>
<b>Performa Fisik:</b> <sup>12,13</sup>		
Kecepatan berjalan 6 meter	Menilai kecepatan berjalan biasa sejauh 6 meter	< 1 m/detik
UDB-5	Menilai waktu yang digunakan dari posisi berdiri ke posisi duduk	≥12 detik untuk 5 kali berdiri
TUG	Menilai waktu yang digunakan dalam posisi berdiri dari kursi, lanjut berjalan sejauh 3 meter, berbelok dan berjalan kembali ke kursi dan duduk	>20 detik
SPPB	Menilai fungsi ekstremitas bawah dalam 3 domain yakni uji keseimbangan, uji kecepatan berjalan, dan UDB-5	≤ 9 poin

## II.4 Patofisiologi Hubungan MASLD dan Sarkopenia

*Metabolic Dysfunction– Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD) dan sarkopenia dipikirkan memiliki patofisiologi yang saling berkaitan, ada beberapa penelitian yang membahas mengenai hubungan antara MASLD dan sarkopenia namun apakah MASLD yang menyebabkan terjadinya sarkopenia atau sebaliknya belum dapat dipastikan.<sup>30</sup> Beberapa hubungan yang berkaitan dengan patofisiologi MASLD dan sarkopenia ialah resistensi insulin (RI), obesitas dan inflamasi, defisiensi vitamin D (25[OH]D), malnutrisi, aging serta ketidakaktifan fisik.<sup>5,21,30</sup>

### II.4.1 Resistensi Insulin

Resistensi insulin berkorelasi dengan MASLD dan sarkopenia.<sup>7,21</sup> Resistensi insulin (RI) terjadi ketika jumlah insulin yang lebih besar dari normal diperlukan untuk respon fisiologis yang tepat terhadap glukosa serum. Respons abnormal terhadap insulin ini berperan penting dalam kondisi patologis seperti diabetes tipe 2, obesitas, dan MASLD, dan mungkin berperan dalam perkembangan

sarkopenia.<sup>21</sup>

Ciri khas dari MASLD adalah penumpukan lemak di hepatosit, yang mempunyai hepatotoksik langsung. RI menyebabkan lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas (free fatty acid) dari jaringan adiposa.<sup>21,30</sup> IR juga menyebabkan hiperinsulinemia dan hiperglikemia yang mendorong terjadinya lipogenesis, sintesis asam lemak dan penghambatan beta-oksidasi dan pemecahan asam lemak yang selanjutnya berkontribusi terhadap MASLD. RI dipikirkan memiliki efek langsung pada otot rangka, otot rangka memiliki peran penting homeostasis glukosa melalui pengambilan glukosa yang dimediasi insulin melalui transporter glukosa GLUT-4 (*Insulin-responsive glucose transporter type 4*). Oleh karena itu RI dapat menyebabkan penghambatan efek anabolik insulin yang mengakibatkan atrofi otot dan sarkopenia yang dapat terjadi pada pasien dengan penyakit steatotik hati stadium lanjut.<sup>21</sup>

#### **II.4.2 Obesitas dan Inflamasi**

Obesitas dihubungkan dengan keadaan inflamasi kronis tingkat rendah yang dapat meningkatkan RI dan memiliki manifestasi seperti hipertrofi, hiperplasia, dan aktivasi sel-sel yang aktif secara metabolik yang disebut adiposit, yang menyebabkan peningkatan lebih lanjut keadaan inflamasi kronis melalui sekresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF alpha, Interleukin-6 (IL-6), dan adipokin (misalnya leptin dan myostatin). Akibatnya, peradangan pada jaringan adiposa dan otot rangka terus terjadi kemudian menyebabkan kerusakan tambahan dari massa otot.<sup>21,30</sup> Faktor lain yang dikeluarkan selama peradangan yang disebabkan oleh obesitas yakni resistin dan *retinol-binding protein 4* (RBP4), dimana kedua faktor ini juga dapat menyebabkan terjadinya RI. Obesitas juga menyebabkan penurunan faktor pertumbuhan fibroblas 21 (FGF21) dan adiponektin, menyebabkan peningkatan produksi glukosa dan penurunan sinyal insulin dan  $\beta$ -oksidasi di hati. Resistensi insulin dan penurunan  $\beta$ -oksidasi sebagai akibat dari obesitas adalah mekanisme penting MASLD.

#### **II.4.3 Malnutrisi**

Keadaan malnutrisi dan diet protein yang rendah serta pola makan yang

rendah kolin (fosfatidil) dan *L-carnitine* dapat dikaitkan dengan MASLD. Asupan nutrisi pada usia lanjut seringkali terganggu akibat beberapa kondisi seperti akibat gangguan gigi mulut, gangguan menelan dan sebagainya, akibatnya dapat menurunkan *lean body mass*<sup>5</sup>, sedangkan asupan protein yang rendah dapat mengakibatkan penurunan bermakna pada kekuatan otot dan massa otot. Pada pasien dengan sarkopenia obesitas yang tidak memenuhi asupan protein (malnutrisi protein) menyebabkan hilangnya massa otot lebih besar dibandingkan dengan jaringan adiposa, sehingga ini menjelaskan mengapa sarkopenia dan obesitas bisa terjadi secara bersamaan. Dengan kata lain asupannya tidak mencukupi kalori dan/atau protein dapat mengakibatkan hilangnya massa otot dan pembentukan steatosis.<sup>30</sup>

#### **II.4.4 Vitamin D**

Vitamin D disintesis terutama di hati dan memiliki banyak peran dalam tubuh selain itu juga mempunyai peran antifibrinolitik. Dalam beberapa penelitian dikatakan bahwa kadar vitamin D yang rendah pada pasien steatosis hati dapat mengganggu aktivasi dari sel stellate hati melalui penghambatan sel-sel stellate dan faktor profibrotik. Selain itu, kekurangan vitamin D juga dapat meningkatkan RI yang selanjutnya dapat berkontribusi terjadinya MASLD. Sedangkan penurunan vitamin D juga dapat menurun sejalan dengan usia, dimana vitamin D juga berperan dalam metabolisme tulang dan otot. Kadar vitamin D yang rendah mengakibatkan atrofi terutama pada serat otot tipe 2 sehingga dapat menurunkan massa otot dan kekuatan otot.<sup>5,30</sup>

#### **II.4.5 Proses Penuaan**

Seiring dengan bertambahnya usia, terjadi proses intriksi yang menyebabkan perubahan massa otot, komposisi, kontraksi, persarafan dan regenerasi. Massa otot berkurang akibat hilangnya serta tipe 1 dan tipe 2, dimana penurunan serat tipe 2 juga mengakibatkan penurunan kekuatan otot. Proses penuaan juga menyebabkan penurunan dari *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) sehingga proses proliferasi sel satelit menurun. Akibatnya jumlah sel satelit dan kemampuan rekrutmen berkurang dengan penurunan serat tipe 2 lebih besar dibanding tipe 1. Sumber IGF-

1 berasal dari hati, penurunan dari IGF-1 dapat meningkatkan RI. Proses penuaan juga dikaitkan dengan peningkatan produksi sitokin proinflamasi (IL-6 dan TNF- $\alpha$ ), peningkatan TNF- $\alpha$  menstimulasi atrofi otot melalui apoptosis.<sup>5,30</sup> Selain itu terdapat juga penurunan  $\beta$ -oksidasi yang menghasilkan peningkatan kerentanan untuk mengakumulasi lemak intrahepatik.<sup>30</sup>

#### **II.4.6 Inaktivitas Fisik**

Inaktivitas fisik merupakan kontributor penting dalam penurunan massa otot dan kekuatan otot pada semua usia. Imobilisasi dan bedrest akan menurunkan kekuatan otot sebelum timbul penurunan massa otot. Saat otot tidak digunakan dapat menginduksi terjadinya atrofi. Penurunan konsumsi energi dapat terjadi baik dalam keadaan istirahat maupun beraktivitas, hal tersebut dapat menyebabkan peningkatan timbunan lemak (terutama di bagian perut) yang kemudian dapat merangsang terjadinya inflamasi dan RI dan keadaan lain yang telah disebutkan sebelumnya yang akhirnya terlibat dalam patogenesis MASLD.<sup>5,30</sup>

Aktivitas fisik menyebabkan penurunan pro-inflamasi dan peningkatan produksi sitokin anti-inflamasi. Selama berolahraga banyak miokin yang disekresikan, miokin ini dapat menyebabkan hipertrofi otot, regenerasi, revaskularisasi dan peningkatan pengambilan glukosa sehingga menurunkan risiko terjadinya RI. Olahraga juga dapat menurunkan terjadinya steatosis hati meski tanpa adanya penurunan berat badan. Hal tersebut dikaitkan dengan peran irisin, irisin adalah miokin disekresikan selama berolahraga, yang meningkatkan pengeluaran energi karena kehilangan panas, meningkatkan resistensi insulin dan glukosa metabolisme. Irisin juga berkorelasi negatif dengan trigiserida intrahepatik dimana berpotensi langsung dengan irisin dan HDL yang memiliki peran protektif dalam perkembangan perlemakan hati. Myonectin juga disekresikan selama olahraga dan dianggap terlibat dalam metabolisme hati dan lemak. Terdapat juga sitokin lain yang di ekresi saat berolahraga seperti Interleukin 6 (IL-6) dan asam  $\beta$ -aminoisobutirat yang meningkatkan produksi glukosa dan  $\beta$ -oksidasi pada hati yang berperan sebagai pelindung hati..<sup>30</sup>

