

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Steatosis hati (*Fatty liver*) adalah kondisi dimana kandungan lemak di hati (terutama trigliserida) >5% dari total berat hati, yang dapat dideteksi melalui pemeriksaan biopsi hati dengan menemukan minimal 5-10% sel lemak dari keseluruhan hepatosit. Perlemakan hati non alkoholik (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/NAFLD*) merupakan adanya perlemakan hati dengan mengeksklusi kausa lainnya, seperti konsumsi alkohol berlebih (lebih 20 gram per hari), infeksi virus, hepatitis autoimun dan sebagainya. Kondisi sangat terkait dengan resistensi insulin, obesitas, dan sindrom metabolik. Oleh karena itu, pada tahun 2020, diperkenalkan nomenklatur baru, yaitu *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty liver Disease (MAFLD)*, yang merujuk pada kondisi perlemakan hati pada pasien disfungsi metabolik, tanpa mengeksklusi penyebab penyakit hati kronik lainnya.<sup>1-5</sup>

Penyebab tersering penyakit hati kronik (*chronic liver disease/CLD*) di seluruh dunia adalah *NAFLD*. Sekitar sepertiga populasi dunia mengalami *NAFLD* dan insidennya meningkat dalam tiga dekade terakhir, yang berkaitan dengan peningkatan kejadian obesitas dan Diabetes Melitus (DM) Tipe 2.<sup>5,6</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi *MAFLD* hampir setara dengan *NAFLD* (24.2%-36% dengan 13.3-34%), karena adanya kesamaan karakteristik klinis pada parameter metabolik. Seperempat dari populasi tersebut menderita *Metabolic dysfunction Associated Steatohepatitis (MASH)* yang sebelumnya dikenal dengan *Non-alkoholic steatohepatitis (NASH)*.<sup>7,8</sup>

Berdasarkan panduan dari *The Asian Pacific Associations for the Study of the Liver (APASL)* diagnosis *MAFLD* ditegakkan apabila ditemukan steatosis pada pemeriksaan radiologi, biopsi hati, atau biomarker laboratorium disertai salah satu kriteria berikut, diabetes

melitus tipe 2, *overweight* atau obesitas atau  $\geq 2$  dari tujuh gangguan metabolik. Pasien yang telah terdiagnosis *MAFLD* perlu menjalani pemeriksaan untuk mendeteksi fibrosis hati menggunakan metode non-invasif, seperti biomarker serum untuk fibrosis hati (Fib-4, NFS, FibroTest, ELF) dan pengukuran kekakuan hati (SSI, AFRI, VCTE, MRE). *Transient Elastography (TE)* atau *fibroscan* merupakan alat yang saat ini sering digunakan untuk mengukur kekakuan hati dan menentukan derajat fibrosis hati.<sup>1</sup>

Pemeriksaan baku emas untuk mengetahui fibrosis hati yaitu pemeriksaan biopsi hati, namun pemeriksaan ini tidak dilakukan secara rutin karena bersifat invasif dan mahal. Secara histopatologi, gambaran *MAFLD* dimulai dengan adanya steatosis, yang dapat berkembang menjadi *steatohepatitis* yaitu inflamasi lobuler, kerusakan hepatosit (*ballooning hepatosit*) dengan atau tanpa fibrosis hati. Jika kondisi tersebut berlanjut, maka dapat berkembang menjadi sirosis maupun karsinoma hati. Derajat *MAFLD* sangat penting untuk menentukan prognosis maupun tatalaksana sesuai rekomendasi.<sup>1,5,9-12</sup> Transien elastografi digunakan sebagai alternatif biopsi hati untuk menilai derajat fibrosis hati dengan sensitivitas tertinggi dibandingkan metode non-invasif lainnya.<sup>13,14</sup>

Proses *micro-inflammation* pada *MAFLD* diduga akan memperberat resistensi insulin di hati maupun perifer, dislipidemia aterogenik dan mengeluarkan berbagai faktor proinflamasi, prokoagulan, trombogenik dan pro-fibrogenik yang akan menyebabkan PKV.<sup>15</sup> Walaupun *MAFLD* dan faktor risiko PKV saling tumpang tindih, beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa *MAFLD* sebagai faktor risiko independen PKV melalui *micro-inflammation*, stres oksidatif, dan resistensi insulin. Semakin berat derajat penyakit hati, maka risiko PKV semakin meningkat<sup>16-18</sup> Derajat fibrosis hati digunakan sebagai tanda untuk prediksi mortalitas pada pasien *NAFLD*.<sup>19</sup>

Manifestasi ekstrahepatik *MAFLD* termasuk penyakit kardiovaskuler (PKV), penyakit ginjal kronik, keganasan ekstrahepatik dan sebagainya. Peningkatan kejadian kardiovaskuler,

baik yang fatal maupun non-fatal, berkaitan erat dengan *MAFLD*. Risiko ini semakin meningkat seiring dengan beratnya penyakit hati, dan PKV merupakan prediktor kuat terjadinya fibrosis hati.<sup>2,20,21</sup> Pada *MAFLD*, penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian terbanyak.<sup>1,22</sup> *Steatohepatitis* memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami PKV, penyakit ginjal kronis dibandingkan dengan steatosis ringan.<sup>15</sup>

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan antara derajat fibrosis hati dan PKV pada pasien *MAFLD*, namun patogenesis yang menghubungkan keduanya serta dampak dari derajat fibrosis hati terhadap luaran PKV masih belum jelas dan memerlukan penelitian lebih lanjut.<sup>23,24</sup> Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian yang akan dilakukan adalah untuk menganalisis penyakit kardiovaskuler pada berbagai derajat fibrosis hati pasien *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah terdapat hubungan antara derajat fibrosis hati dengan penyakit kardiovaskuler pada pasien *MAFLD*?
2. Bagaimana distribusi penyakit kardiovaskuler pada berbagai derajat fibrosis hati pasien *MAFLD*?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui apakah terdapat hubungan antara penyakit kardiovaskuler dengan derajat fibrosis hati pasien *MAFLD*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui prevalensi berbagai derajat fibrosis hati pada pasien *MAFLD*.
2. Mengetahui distribusi penyakit kardiovaskuler pada berbagai derajat fibrosis hati pasien *MAFLD*

3. Mengetahui profil penyakit kardiovaskuler pada berbagai derajat fibrosis hati pasien *MAFLD*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Teoritik**

Memberikan tambahan informasi dan pengetahuan mengenai penyakit kardiovaskuler pada berbagai derajat fibrosis hati pasien *MAFLD*.

##### **1.4.2 Manfaat Metodologikal**

Penelitian yang dilakukan dapat menjadi acuan bagi peneliti-peneliti selanjutnya yang ingin melakukan penelitian terkait penyakit kardiovaskuler pada berbagai derajat fibrosis hati pasien *MAFLD*.

##### **1.4.3 Manfaat Aplikatif**

Memberikan gambaran tentang penyakit kardiovaskuler pada berbagai derajat fibrosis hati pasien *MAFLD*, serta sebagai bahan masukan bagi pihak instansi yang terkait sebagai dasar pertimbangan dalam menentukan arah kebijakan mengenai penyakit kardiovaskuler pada berbagai derajat fibrosis pasien *MAFLD*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty liver Disease (MAFLD)***

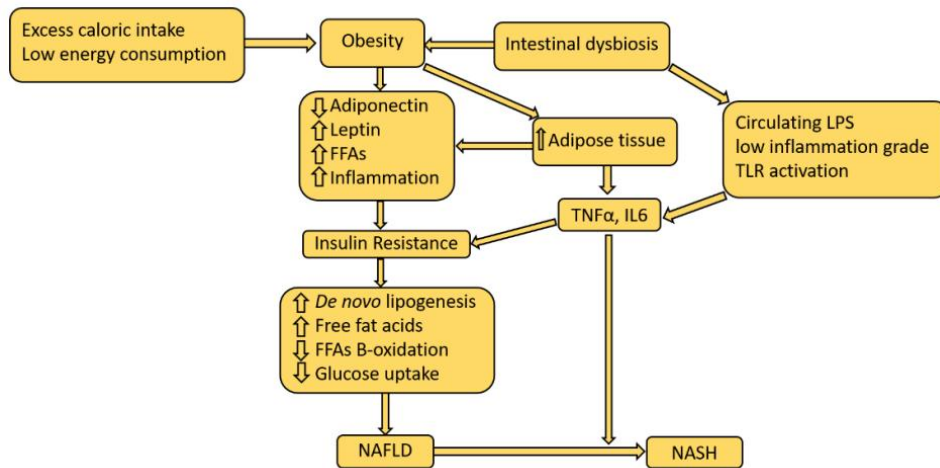
##### **2.1.1 Definisi dan epidemiologi**

*Metabolic dysfunction-Associated Fatty liver Disease (MAFLD)* merupakan kondisi perlemakan hati lebih dari 5% dari seluruh berat hati, yang sebagian besar terdiri dari trigliserida, jika ditemukan pada salah satu kondisi berikut, yaitu obesitas, DM tipe 2 atau sindrom metabolik.<sup>1,4,25</sup> Pada tahun 2020, nomenklatur *MAFLD* diperkenalkan untuk memudahkan diagnosis, dimana *MAFLD* ditegakkan tanpa mengeksklusi penyebab penyakit hati kronik lainnya.<sup>1-3</sup>

Penyebab tersering penyakit hati kronik (*chronic liver disease/CLD*) di seluruh dunia adalah *NAFLD/MAFLD*, dengan prevalensi global yang diperkirakan sekitar sepertiga dari jumlah populasi dunia. Angka kejadian *MAFLD* bervariasi di setiap daerah, dengan sepertiga dari populasi di dunia mengalami *NAFLD*, dan insidennya meningkat dalam tiga dekade terakhir, yang berkaitan dengan meningkatnya kejadian obesitas dan DM tipe 2. Insiden *MAFLD* di negara-negara Asia yaitu 50.9 kasus per 1000 orang setiap tahunnya.<sup>1,5,6</sup> Estimasi prevalensi *NASH* di seluruh dunia sekitar 5.27%.<sup>6</sup> Beberapa penelitian yang menemukan bahwa 3-5% kasus *NAFLD* progresif menjadi *NASH* dengan *advanced fibrosis* maupun sirosis, yang berarti 1.25% dari seluruh populasi *NASH*.<sup>26</sup>

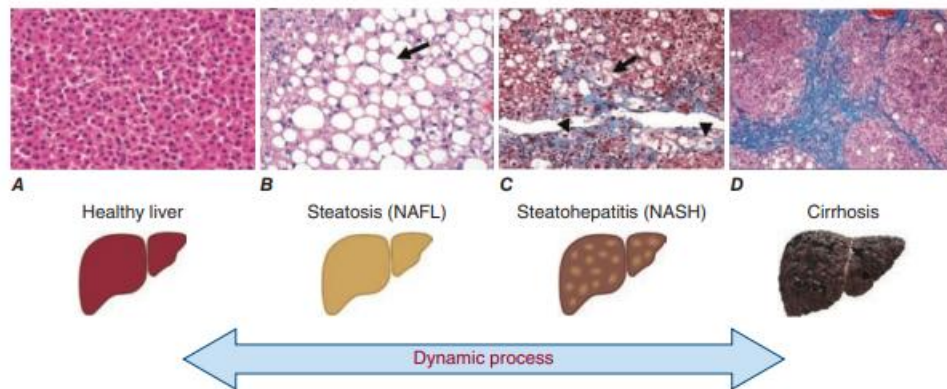
##### **2.1.2 Patogenesis**

Patogenesis terjadinya *NAFLD/MAFLD* didasari oleh hipotesis *multi-hits*, yang menyatakan bahwa berbagai faktor berperan secara bersamaan dalam menyebabkan *MAFLD* dan progresifitasnya. Faktor-faktor tersebut antara lain resistensi insulin, inflamasi, disregulasi fungsi jaringan lemak, ketidakseimbangan sitokin, aktivasi *innate* imun dan perubahan mikrobiota usus.<sup>12,17,27</sup>



Gambar 1. Patogenesis *NAFLD* / *MAFLD*<sup>12</sup>

Gangguan metabolik, seperti resistensi insulin, gangguan kontrol glikemik, metabolisme lipid dan perubahan komposisi asam amino, merupakan bagian dari patogenesis utama *MAFLD*.<sup>28</sup> Resistensi insulin berperan penting dalam terjadinya *MAFLD* karena dapat meningkatkan lipogenesis di hati, menghambat lipolisis di jaringan adiposa dan meningkatkan aliran asam lemak bebas/*free fatty acids* (FFA) ke hati. Resistensi insulin juga menyebabkan hiperglikemia, yang menginduksi pankreas untuk produksi insulin lebih banyak guna mempertahankan homeostasis glukosa. Kondisi hiperinsulinemia ini meningkatkan *uptake* lipid, sintesis, dan penyimpanan lemak, yang pada akhirnya akan meningkatkan akumulasi trigliserida di hati (steatosis). Trigliserida yang terakumulasi memicu lipotoksitas hepatosit, yang selanjutnya memicu faktor-faktor lain, seperti sitokin pro-inflamasi, mediator hormonal, yang mengganggu sistem regulasi untuk mempertahankan viabilitas hepatosit. Akibatnya, kondisi ini dapat menyebabkan kematian hepatosit.<sup>5,12</sup>



Gambar 2. proses progresifitas *NAFLD/MAFLD*<sup>5</sup>

Pada tahap awal, ditemukan steatosis hati, yang dapat progresif menjadi steatohepatitis, dimana terdapat steatosis hati, inflamasi lobuler dan *ballooning* hepatosit, dengan atau tanpa fibrosis. Jika proses ini berlanjut, akumulasi jaringan fibrosis menyebabkan sirosis, maupun karsinoma hati. Derajat fibrosis dimulai dari tidak ada fibrosis/fibrosis minimal hingga *advanced* fibrosis yang akan berakhir menjadi sirosis.<sup>1,5,10,11,16,29</sup>

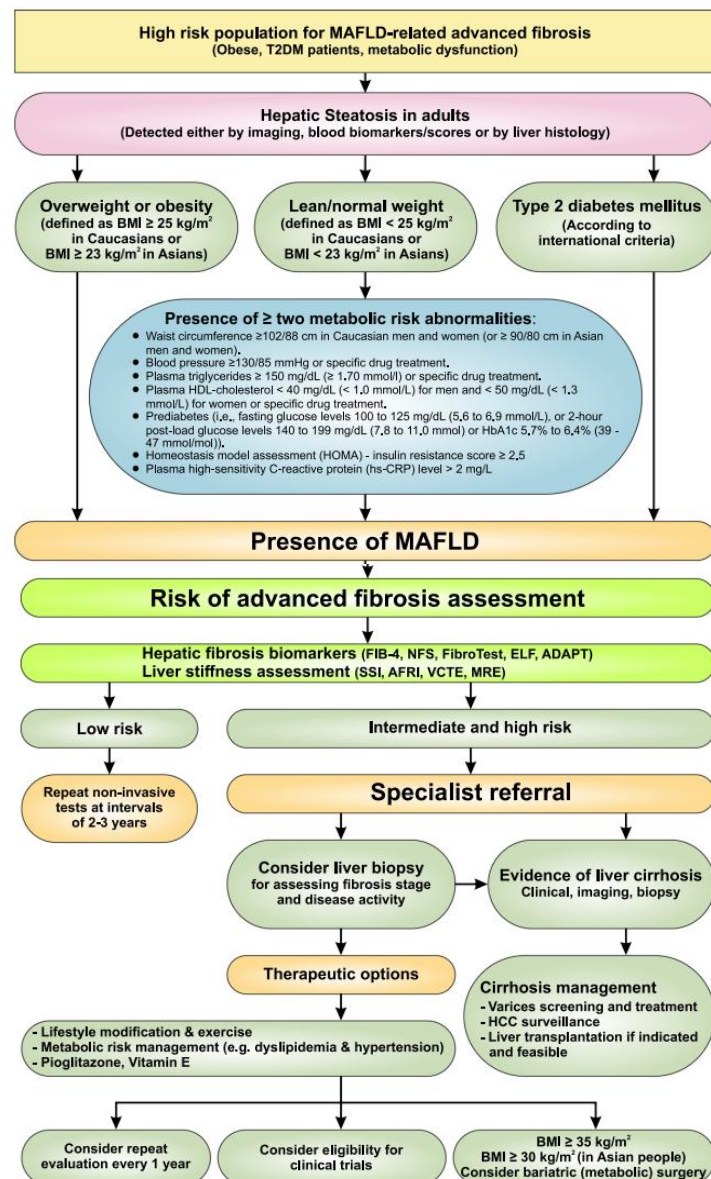
Tabel 1. Progresifitas *MAFLD* pada hati<sup>30</sup>

|                         |                                                                                            |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>NAFL/MAFL</i>        | Steatosis                                                                                  |
|                         | Steatosis dengan inflamasi lobulus ringan                                                  |
| <i>NASH/MASH</i>        | <i>NASH</i> fase awal : tidak ada fibrosis atau fibrosis ringan (F0-F1)                    |
|                         | <i>NASH</i> fibrosis: signifikan fibrosis ( $\geq$ F2) atau Advanced fibrosis ( $\geq$ F3) |
|                         | <i>NASH</i> – Sirosis (F4)                                                                 |
| Karsinoma Hepatoseluler |                                                                                            |

### 2.1.3 Diagnosis

Diagnosis *MAFLD* ditegakkan berdasarkan temuan steatosis hati dari hasil pemeriksaan histologi hati, *imaging*/pencitraan radiologi (seperti *USG*, *CT-Scan*, atau *MRI*) atau biomarker serum, disertai adanya salah satu kondisi berikut: obesitas, diabetes melitus tipe 2 atau  $\geq$ 2 dari tujuh gangguan metabolik. Karena *MAFLD* bukan suatu diagnosis eksklusif, kondisi ini dapat

berkoeksistensi dengan penyakit hati lainnya seperti, *alcoholic liver disease* (ALD), infeksi virus hepatitis B dan C kronik, *primary biliary cholangitis* (PBC) dan *primary hemochromatosis*. Sebagian besar pasien asimtomatik, dan diagnosis dipertimbangkan apabila ditemukan kadar enzim hati yang abnormal pada pemeriksaan laboratorium maupun steatosis hati dari pemeriksaan radiologi.<sup>1,4,5,16</sup>



Gambar 3. Algoritme diagnosis, evaluasi dan pemantauan tingkat keparahan pasien kecurigaan MAFLD<sup>1</sup>

Pemeriksaan *USG*, *MRI* dan *CT-Scan* memiliki sensitifitas yang baik dalam mendeteksi steatosis hati dengan deposisi lemak di hati >30%, namun tidak dapat membedakan perlemakan hati sederhana dengan steatohepatitis. Biopsi hati merupakan *gold standard* untuk menilai

fibrosis hati, tetapi karena keterbatasannya, seperti tindakan yang invasif, mahal, dan sulit dilakukan di daerah terpencil. Oleh karena itu, pendekatan non-invasif, sederhana dan murah lebih sering digunakan untuk menilai fibrosis hati pada pasien *MAFLD*. Metode skoring yang menggunakan biomarker laboratorium dan pencitraan non-invasif berupa *transient elastography (TE)*, dapat meningkatkan akurasi dalam menilai derajat fibrosis hati pada *MAFLD*, dan hasilnya yang setara dengan biopsi hati.<sup>4,5,16,30,31</sup>

Metode skoring untuk menilai steatosis yang sudah tervalidasi yaitu *Fatty liver Index (FLI)*, *the steatotest* dan *the NAFLD liver fat score*. Penilaian fibrosis hati dengan metode non-invasif seperti *TE*, *USG elastografi*, *CT-Scan elastografi*, *Magnetic Resonance Elastography (MRE)* dan beberapa skoring. Skoring tersebut seperti *AST to Platelet Ratio Index [APRI] score*, *Fibrosis-4 [FIB-4] index*, *NAFLD fibrosis score (NFS)*, dan sebagainya.<sup>1,5,30,32</sup>

Tabel 2. Metode non-invasif untuk menilai fibrosis hati<sup>16,29</sup>

| Variabel              | Definisi                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skor APRI             | $(AST\ (U/L)/(AST\ upper\ limit\ of\ normal))/(platelet\ count\ (\times\ 10^9/L)\times 100)$                                                                                                                          |
| Skor NFS              | $-1.675 + 0.037 \times age\ (years) + 0.094 \times BMI\ (kg/m^2) + 1.13 \times diabetes\ (yes = 1, no = 0) + 0.99 \times AST/ALT\ ratio - 0.013 \times platelet\ count\ (\times 10^9/L) - 0.66 \times albumin(g/dL).$ |
| FIB-4 Indeks          | $usia\ (tahun) \times AST\ [U/L]/(trombosit\ [10^9/L] \times (ALT\ [U/L])^{1/2})$                                                                                                                                     |
| Derajat Fibrosis Hati | Mengukur kekakuan hati menggunakan <i>Transient Elastography</i>                                                                                                                                                      |

## 2.2 Fibrosis Hati pada *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty liver Disease (MAFLD)*

Fibrosis hati merupakan kondisi akumulasi matriks ekstraseluler sebagai respon kematian hepatosit. Pada *MAFLD*, inflamasi yang terjadi pada *steatohepatitis* menyebabkan kematian hepatosit dan apoptosis. Kematian hepatosit akan melepaskan *damage-associated molecular patterns (DAMPs)*, yang berfungsi sebagai sinyal tanda bahaya ke sel disekitarnya untuk mengaktifkan *hepatic progenitor cells (HPCs)*. Sel-sel yang mengalami apoptosis akan difagosit oleh sel stellata hati dan sel kuppfer, yang kemudian menginduksi respon pro-

fibrogenik. Ketika terjadi kerusakan hati, sel stellata hati teraktivasi dan diferensiasi menjadi myofibroblast, kemudian mensintesis produk matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe I, II, dan IV, serta asam hyaluronat. Akumulasi kolagen diikuti oleh peningkatan aktivasi *matrix metalloproteinases* (MMPs). Kombinasi dari MMP yang aktif secara berlebihan serta penumpukan kolagen tipe III, dapat menyebabkan fibrogenesis. Progresi dari fibrosis hati ke sirosis bervariasi, bergantung pada faktor host dan lingkungan.<sup>1,11,30</sup>

Adiposit mensekresi hormon adipokin, seperti adiponektin yang berfungsi sebagai stimulator kerja insulin di jaringan perifer, sedangkan leptin dan resistin menghambat sensitivitas kerja insulin. Leptin bersifat pro-inflamasi dan mencegah akumulasi lipid di area ektopik. Sel kuppfer distimulasi oleh leptin untuk menghasilkan *Transforming Growth Factor-Beta 1* (TGF- $\beta$ 1) dan mengaktivasi sel stellata hati. Kondisi ini berkontribusi terhadap terjadinya inflamasi, fibrosis hati, dan bahkan sirosis. Pada obesitas visceral, kadar leptin dan FFA meningkat, sedangkan adiponektin berkurang. Adiponektin berfungsi sebagai anti-fibrosis, sehingga rendahnya adiponektin pada obesitas menyebabkan disfungsi mitokondria, resistensi insulin, dan mempermudah terjadinya fibrosis, hal yang juga terjadi pada kondisi sindrom metabolik.<sup>12,29</sup>

### **2.3 Hubungan Fibrosis Hati pada *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty liver Disease (MAFLD)* dengan Penyakit Kardiovaskuler**

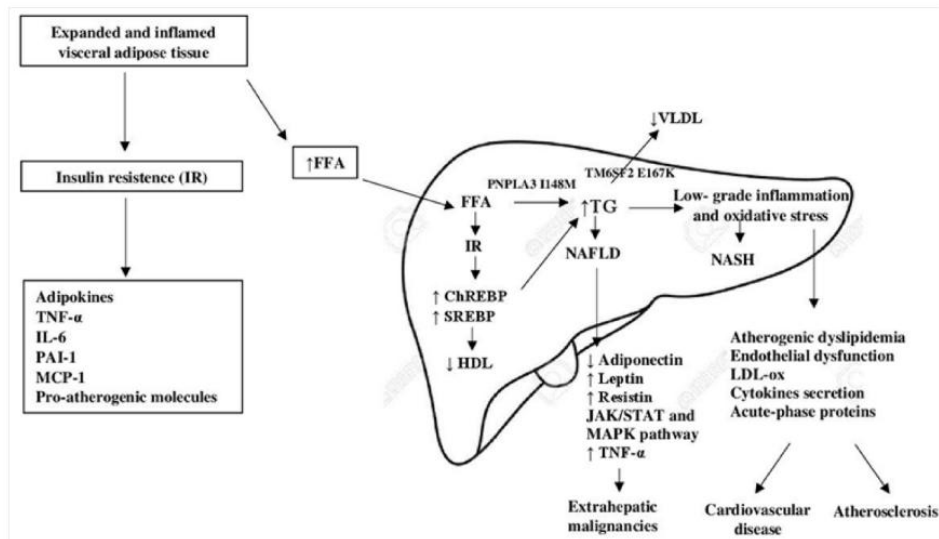
Manifestasi extrahepatik MAFLD salah satunya adalah penyakit kardiovaskuler (PKV). Walaupun MAFLD dan PKV memiliki faktor risiko yang sama, MAFLD secara independen berkaitan dengan kejadian PKV dan meningkatkan angka mortalitas. Keberadaan MAFLD berhubungan dengan aterosklerosis subklinis yang terlihat melalui penebalan tunika intima karotis, kalsifikasi arteri koroner, *arterial stiffness* dan disfungsi endotel. Semakin berat penyakit hati akibat MAFLD, semakin tinggi pula risiko penyakit koroner.<sup>2,17,21,34</sup>

Penyakit kardiovaskuler terdiri atas penyakit jantung koroner (PJK), serebrovaskuler, pembuluh darah perifer dan aterosklerosis aorta. Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian utama di dunia, mencapai 32% dari seluruh kematian, dengan 85% diantaranya disebabkan oleh serangan jantung dan stroke, yang keduanya disebabkan oleh aterosklerosis dan proses degeneratif. Obesitas, resistensi insulin dan DM tipe 2 merupakan faktor risiko yang kuat dalam terjadinya penyakit jantung koroner.<sup>35-38</sup>

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah proses patologis yang ditandai dengan akumulasi plak aterosklerosis di arteri koroner, baik obstruktif atau non-obstruktif. Penyakit ini bersifat kronis dan stabil, namun dapat menjadi tidak stabil kapan saja akibat aterotrombotik akut yang disebabkan oleh plak yang pecah atau erosi. Oleh karena itu, PJK dibagi menjadi sindrom koroner akut (SKA) atau *acute coronary syndrome* (ACS) dan angina pektoris stabil (APS) atau yang saat ini dikenal dengan istilah *chronic coronary syndrome* (CCS). Kondisi PJK termasuk riwayat infark miokard, angina tidak stabil, angina stabil, prosedur arteri koroner (angioplasty atau operasi *bypass*) atau adanya bukti klinis iskemik miokard yang signifikan.<sup>38,39</sup>

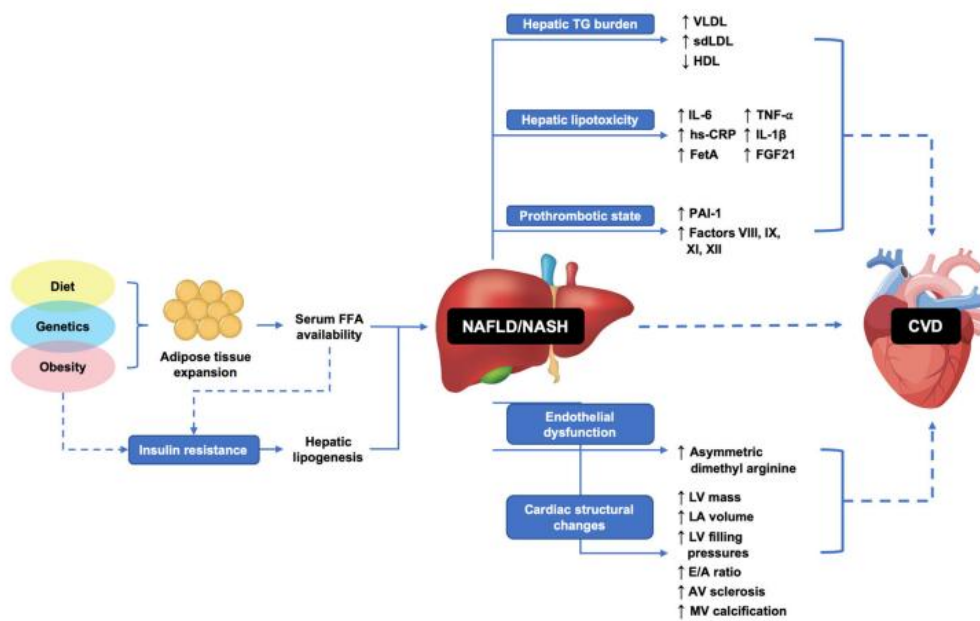
Patogenesis dan progresifitas *NAFLD/MAFLD* berkontribusi terhadap terjadinya PKV, yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti dislipidemia aterogenik, resistensi insulin, disfungsi endotel, *micro-inflammation*, dan lainnya. Dislipidemia aterogenik merupakan perubahan profil lipid yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler.<sup>2,17,20,38</sup>

Resistensi insulin berhubungan erat dengan obesitas visceral, peningkatan berat badan, dan gangguan metabolisme glukosa, yang menyebabkan *MAFLD* serta berkontribusi pada patogenesis PKV. Mekanisme ini ditandai dengan peningkatan glukosa dan *FFA* di sirkulasi, yang menstimulasi pelepasan *triacylglycerol* dari hepatosit yang akan meningkatkan risiko penyakit aterosklerosis. Resistensi insulin meningkatkan *de novo lipogenesis* (*DNL*) pada *MAFLD*, yang akan meningkatkan sintesis trigliserida intrahepatik.<sup>12,17,40</sup>



Gambar 4. Jalur aktivasi inflamasi di hepar dan lipotoksisitas yang menghubungkan NAFLD/MAFLD terhadap penyakit extrahepatik<sup>2</sup>

Akumulasi lipid intra-hepatik menyebabkan inflamasi dan stress oksidatif, yang mendorong perkembangan steatosis hati menjadi steatohepatitis dan berkontribusi terhadap komplikasi kardiovaskuler. Peningkatan kadar *FFA* menyebabkan resistensi insulin, meningkatkan sitokin pro-inflamasi (*TNF-α* dan *IL-6*), sintesis *plasminogen activator inhibitor-1* (*PAI-1*) oleh sel endotel yang menyebabkan disfungsi endotel hingga hipertensi. Kondisi *necro-inflammation* pada *MASH* menyebabkan dislipidemia aterogenik, peningkatan produksi *CRP*, fibrinogen, *PAI-1* serta sitokin pro-inflamasi seperti *Interleukin-6* (*IL-6*) dan *Tumor Necrosis Factor-α* (*TNF-α*) di hati yang akan meningkatkan risiko kejadian PKV dan aterosklerosis. Kejadian kardiovaskuler pada pasien *MAFLD* terjadi karena faktor risiko PKV itu sendiri maupun kondisi yang menghubungkan keduanya secara langsung, seperti inflamasi sistemik, gangguan metabolisme lipid, stress oksidatif, kondisi pro-trombosis dan disfungsi endotel. <sup>2,12,17,41</sup>



Gambar 5. Patofisiologi yang menghubungkan steatosis hati dengan penyakit kardiovaskuler<sup>42</sup>