

**HUBUNGAN PENINGKATAN DERAJAT EKOGENESITAS PARENKIM
HEPAR PADA PEMERIKSAAN USG DENGAN KADAR TRIGLISERIDA
DARAH PADA PENDERITA *FATTY LIVER DISEASE*
(Studi Observasional Analitik di Bagian Radiologi Rumah Sakit Islam Sultan
Agung Semarang Periode Januari 2020-Desember 2021)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Jelita Maharani Sasty

30101800087

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN
SKRIPSI

**HUBUNGAN PENINGKATAN DERAJAT EKOGENESITAS PARENKIM HEPAR PADA
PEMERIKSAAN USG DENGAN KADAR TRIGLISERIDA DARAH PADA PENDERITA *FATTY*
*LIVER DISEASE***

(Studi Observasional Analitik di Bagian Radiologi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang
Periode Januari 2020-Desember 2021)

Dipersiapkan dan Disusun Oleh:

Jelita Maharani Sasty

30101800087

Telah dipertahankan di depan dewan penguji
Pada tanggal 30 Maret 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I,

dr. Dria Anggraeny Sutikno, Sp.Rad.

Anggota Tim Penguji I,

dr. Bekti Safarini, Sp.Rad (K)

Pembimbing II,

dr. Bagas Widiyanto, M. Biomed.

Anggota Tim Penguji II,

dr. Iwang Yusuf M.Si

Semarang, 30 Maret 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : **Jelita Maharani Sasty**

NIM : **30101800087**

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi berjudul:

**HUBUNGAN PENINGKATAN DERAJAT EKOGENESITAS PARENKIM
HEPAR PADA PEMERIKSAAN USG DENGAN KADAR TRIGLISERIDA**

DARAH PADA PENDERITA *FATTY LIVER DISEASE*

(Studi Observasional Analitik pada Bagian Radiologi Rumah Sakit Islam

Sultan Agung Semarang Periode Januari 2020-Desember 2021)

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 30 Maret 2022
Yang menyatakan,



Jelita Maharani Sasty

PRAKATA

Alhamdulillahirabbil'aalamiin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini tepat waktu. Shalawat dan salam penulis kirimkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta para sahabat dan keluarga beliau yang telah memberikan tauladan dalam menjalani kehidupan di dunia dan di akhirat.

Penulisan skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Pendidikan Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan judul **“HUBUNGAN PENINGKATAN DERAJAT EKOGENESITAS PARENKIM HEPAR PADA PEMERIKSAAN USG DENGAN KADAR TRIGLISERIDA DARAH PADA PENDERITA *FATTY LIVER DISEASE*”**

Dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp. KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. dr. Dria Anggraeny Sutikno, Sp.Rad dan dr. Bagas Widiyanto, M.Biomed selaku dosen pembimbing I dan II yang telah banyak memberi ilmu dan meluangkan waktu untuk membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.

3. dr. Bekti Safarini, Sp.Rad (K) dan dr. Iwang Yusuf M.Si selaku dosen penguji I dan II yang telah meluangkan waktu untuk mengarahkan dan membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak Harsono dan Ibu Sriyanti selaku orang tua penulis, Guinness Silvan Dega, Brilliant Gareda Airlangga selaku kakak serta Nalendra Nahla Khalifah Sakti selaku adik penulis yang selalu mendukung dan memberi doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Teman – teman seperjuangan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan namanya satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan mengingat keterbatasan penulis. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Harapan penulis semoga skripsi ini bermanfaat bagi para pembaca, almameter dan menjadi salah satu sumbangan untuk dunia ilmiah dan kedokteran.

Semarang, 27 Maret 2022

Penulis,

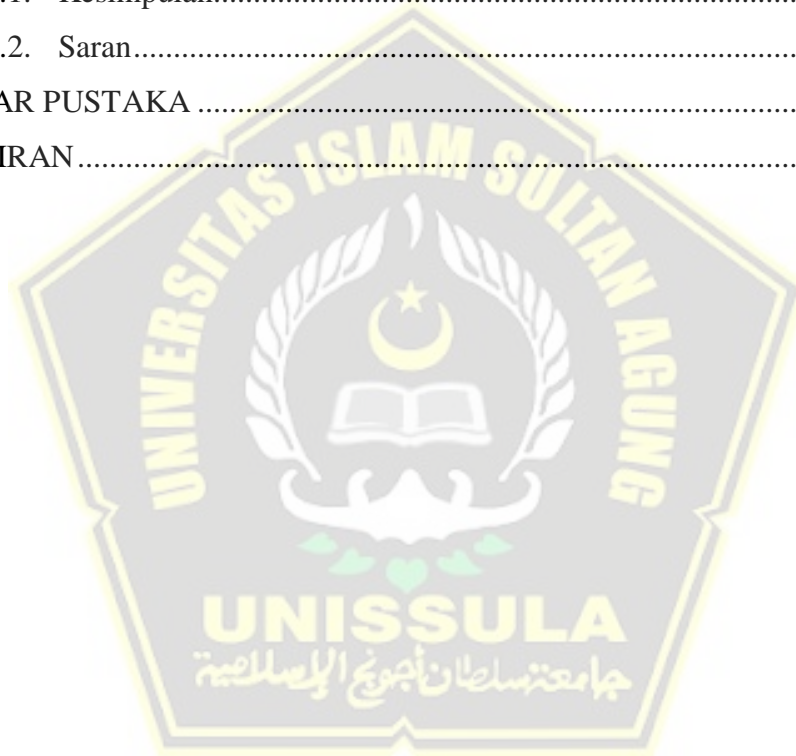
Jelita Maharani Sasty

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat penelitian.....	6
1.4.1. Manfaat Teoritis	6
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Hati	7
2.1.1. Anatomi Hati	7
2.1.2. Histologi Hati	9
2.1.3. Fisiologi Hati	11
2.2. <i>Fatty liver disease</i>	12
2.2.1. Definisi	12
2.2.2. Epidemiologi	14
2.2.3. Faktor Resiko	16
2.2.4. Patogenesis	20

2.2.5. Manifestasi Klinik	27
2.2.6. Penegakan Diagnosis.....	28
2.3. Pencitraan	29
2.3.1. Derajat Ekogenesitas USG Hati	29
2.4. Kadar Trigliserida Darah.....	34
2.5. Hubungan Peningkatan Derajat Ekogenesitas Parenkim Hepar pada Pemeriksaan USG dengan Kadar Trigliserid Darah pada Penderita <i>Fatty liver disease</i>	37
2.6. Kerangka Teori.....	40
2.7. Kerangka Konsep	40
2.8. Hipotesis.....	40
BAB III METODE PENELITIAN.....	41
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	41
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	41
3.2.1. Variabel Penelitian	41
3.2.2. Definisi Operasional.....	41
3.3. Populasi dan Sampel	42
3.3.1. Populasi Penelitian	42
3.3.2. Sampel	43
3.3.3. Besar Sampel.....	43
3.4. Alat dan Bahan Penelitian.....	44
3.4.1. Alat	44
3.4.2. Bahan.....	44
3.4.3. Jenis Data	45
3.5. Alur Penelitian.....	46
3.6. Cara Penelitian	47
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian	47
3.8. Analisis Hasil	47
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	48
4.1. Hasil Penelitian	48
4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian	48

4.1.2. Gambaran Kadar Trigliserida Darah Pada Penderita <i>Fatty Liver Disease</i>	48
4.1.3. Gambaran Derajat Ekogenesitas Parenkim Hepar Pada Pemeriksaan USG Pada Penderita <i>Fatty Liver Disease</i>	49
4.1.4. Hubungan Peningkatan Derajat Ekogenesitas Parekim Hepar Pada Pemeriksaan USG dengan Kadar Trigliserida Pada Penderita <i>Fatty Liver Disease</i>	49
4.2. Pembahasan	50
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	57
5.1. Kesimpulan	57
5.2. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	65



DAFTAR SINGKATAN



AASLD	: <i>American Association for the Study of Liver Disease</i>
ALD	: <i>Alcoholic Liver Disease</i>
ALT	: <i>Alanin Aminotransferase</i>
AMPK	: <i>Adenosine Monophosphate Activated Protein kinase</i>
AST	: <i>Aspartat Aminotransferase</i>
CT-scan	: <i>Computerized Tomography scan</i>
DMT2	: <i>Diabetes Militus Tipe 2</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
HCC	: <i>Hepatoceluler Carcinoma</i>
HDL	: <i>Hight Density Lipid</i>
HLS	: <i>Lipase Sensitive Hormone</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
LDL	: <i>Low Density Lipid</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NAD	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotida</i>
NAFL	: <i>Non Alcoholic Fatty Liver</i>
NAFLD	: <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	: <i>Non Alcoholic Steatohepatitis</i>
NCEP ATP III	: <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
PPAR	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pemerintah</i>
SREBP-1c	: <i>Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c</i>
TG	: <i>Trigliserida</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipid</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Anatomi organ hepar tampak ventral.....	8
Gambar 2.2.	Anatomi organ hepar tampak Caudal.....	8
Gambar 2.3.	Histologi Hepar	10
Gambar 2.4.	Lobulus Hati Pandangan Seksional, Potongan Transversal	10
Gambar 2.5.	Patogenesis NAFLD berdasarkan sindroma metabolik	22
Gambar 2.6.	Spektrum penyakit hati alkoholik	24
Gambar 2.7.	Hit Multiple Theory	26
Gambar 2.8.	Gambaran USG hati pada orang normal	31
Gambar 2.9.	Anatomi USG hepar dengan struktur vaskularisasi vena.....	31
Gambar 2.10.	Gambaran peningkatan ekogenesitas pada USG parenkim hati atau “hati cerah”	31
Gambar 2.11.	Derajat perlemakan hati pada analisis visual. Gambar USG menunjukkan (a) Ekogenesitas hati yang normal, (b) Derajat 1 (ringan) ; perlemakan hati dengan peningkatan ekogenesitas hati yang ringan, (c) Derajat 2 (sedang) ; perlemakan hati dengan ekogenesitas yang meningkat disertai pembuluh darah yang rusak ringan, (d) Derajat 3 (berat) ; perlemakan hati tampak <i>hyperekoik</i> dengan diafragma yang tidak jelas.....	33
Gambar 2.12.	Metabolisms trigliserida.....	35
Gambar 2.13.	Kerangka Teori.....	40
Gambar 2.14.	Kerangka Konsep	40
Gambar 3.1.	Alur Penelitian	46

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Prevalensi NAFLD setiap benua berdasarkan diagnosis pencitraan.....	15
Tabel 2.2.	Klasifikasi Hipertrigliseridemia menurut NCEP ATP III.....	36
Tabel 3.1.	Rentang Nilai r.....	47
Tabel 4.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	48
Tabel 4.2.	Gambaran Kadar Trigliserida Darah.....	48
Tabel 4.3.	Derajat Ekogenesitas Parenkim Hepar	49
Tabel 4.4.	Hasil Uji Normalitas dengan Metode <i>Shapiro-Wilk</i>	50
Tabel 4.5.	Hasil Uji Korelasi <i>Spearman</i>	50



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Ethical Clearence</i>	65
Lampiran 2.	Surat Izin Penelitian	66
Lampiran 3.	Surat Selesai Penelitian	67
Lampiran 4.	Hasil Analisis Statistik	68
Lampiran 5.	Surat Undangan Ujian Skripsi	71



INTISARI

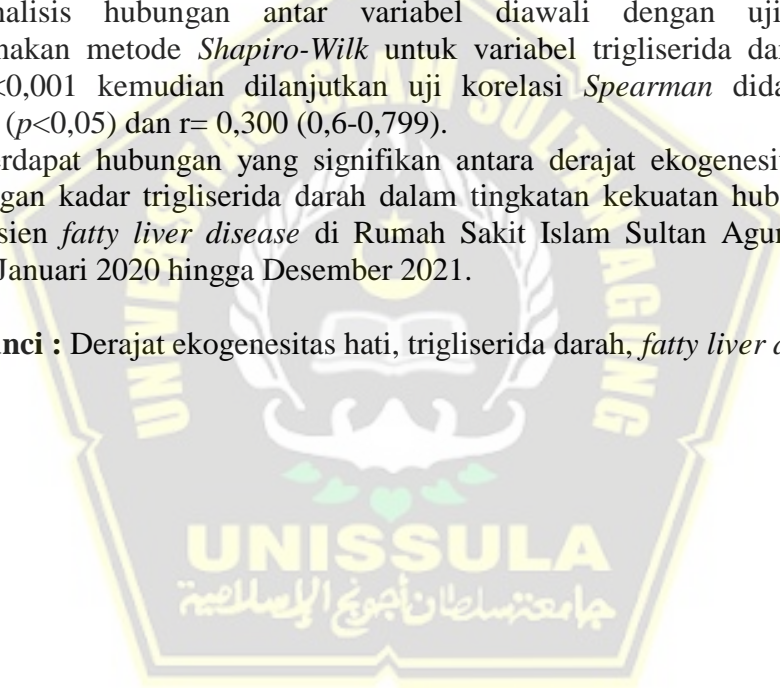
Pemeriksaan USG hepar dan trigliserida darah adalah pemeriksaan penunjang yang umum dilakukan pada pasien *fatty liver disease*. Pemeriksaan tersebut dapat membantu dalam melakukan deteksi dini pada penderita *fatty liver disease*. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan ekogenesitas parenkim hati dengan kadar trigliserida darah pada pasien *fatty liver disease*.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Data didapatkan dengan mencari data derajat ekogenesitas parenkim hepar dan kadar trigliserida darah pasien *fatty liver disease* di rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Jumlah sampel sebanyak 47 pasien *fatty liver disease* yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2020 hingga Desember 2021. Data sampel yang didapatkan selanjutnya dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman* untuk mengetahui hubungan derajat ekogenesitas hati dengan kadar trigliserida.

Analisis hubungan antar variabel diawali dengan uji normalitas menggunakan metode *Shapiro-Wilk* untuk variabel trigliserida dan didapatkan hasil $p < 0,001$ kemudian dilanjutkan uji korelasi *Spearman* didapatkan nilai $p = 0,041$ ($p < 0,05$) dan $r = 0,300$ ($0,6-0,799$).

Terdapat hubungan yang signifikan antara derajat ekogenesitas parenkim hati dengan kadar trigliserida darah dalam tingkatan kekuatan hubungan lemah pada pasien *fatty liver disease* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2020 hingga Desember 2021.

Kata kunci : Derajat ekogenesitas hati, trigliserida darah, *fatty liver disease*



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit perlemakan hati merupakan suatu kondisi dimana terjadinya akumulasi lemak dalam hati. Penyakit perlemakan hati dibagi menjadi dua jenis utama yaitu *Non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) serta *Alcoholic Liver Disease* (ALD). Penyakit hati alkoholik dan penyakit perlemakan hati non alkohol merupakan penyebab serius dari penyakit hati kronis di seluruh dunia (Yeh dan Brunt, 2014). Keduanya memiliki gambaran lesi histologis yang mirip, mulai dari steatosis hepatis sederhana hingga steatohepatitis, sirosis hati, dan karsinoma hepatoseluler (Toshikuni, Tsutsumi dan Arisawa, 2014). *Alcoholic Liver Disease* (ALD) disebabkan oleh konsumsi kronis alkohol melebihi jumlah konsumsi harian tertentu, yang berbeda jauh antar individu (Seitz *et al.*, 2018). Konsumsi alkohol adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, dengan sebagian besar *Alcoholic Liver Disease* (ALD) (Orman, Odena dan Bataller, 2013). Misalnya, di Eropa Timur memiliki asupan per kapita tahunan tertinggi (15,7 L per orang), sedangkan Afrika Utara dan Timur Tengah memiliki yang terendah (1,0 L per orang). Meskipun pola asupan alkohol mungkin mempengaruhi prevalensi ALD, namun studi dari Eropa, Amerika Serikat, dan Asia, di mana steatosis hati dengan dinilai menggunakan pencitraan ultrasonografi atau MRI, melaporkan bahwa prevalensi NAFLD berkisar dari 12,9% meningkat menjadi 46,0% (Toshikuni, Tsutsumi dan Arisawa,

2014). NAFLD merupakan perlemakan hati yang terjadi akibat konsumsi makanan berlemak kemudian terbentuk akumulasi asam lemak bebas yang mengakibatkan infiltrasi trigliserida dalam hati (Sufyan, 2019). Kerusakan struktur patologi anatomi pada NAFLD meliputi adanya akumulasi lemak heptatoseluler pada area yang melingkupi vena sentral (sentrilobular) yang menyebabkan sel hati membesar hingga inti sel terdesak ke tepi (Robbins, 2011). Komplikasi dapat terjadi pada penderita NAFLD dengan kondisi yang terus memburuk dapat menyebabkan sirosis, karsinoma heptatoseluler hingga kematian (Mundi *et al.*, 2020).

Penyakit hati kronis dan sirosis adalah penyebab utama ke-12 dari kematian di antara orang dewasa di Amerika Serikat, di antaranya hampir setengah dari kematian dari sirosis disebabkan karena konsumsi alkohol. Meskipun penyakit hati berlemak nonalkohol (NAFLD) adalah penyebab utama penyakit hati kronis dengan epidemiologi yang dijelaskan dengan baik, penyakit hati alkoholik (ALD) juga merupakan kontributor utama penyakit hati tetapi dengan prevalensi yang kurang dipahami (Dang *et al.*, 2020). Data dari penelitian yang dilakukan oleh Z.M. Younossi (2015) menunjukkan 80% dari 8,5 juta pasien penyakit perlemakan hati non-alkoholik di 22 negara menderita obesitas, 72% menderita dislipidemia, dan 44% menderita diabetes militus tipe 2. Prevalensi NAFLD secara global menunjukkan angka 25,24% dari berbagai luas geografis di seluruh dunia. Berdasarkan pemeriksaan yaitu kebanyakan dari hasil USG, telah dilaporkan prevalensi tertinggi yaitu Amerika Selatan serta Negara-negara

di Timur Tengah diperkirakan sekitar 30% (Younossi *et al.*, 2016). Sementara prevalensi di Negara-negara Asia seperti Indonesia, Malaysia, dan Srilanka bervariasi sekitar 5-30%. Berdasarkan studi pada tahun 2020, survey yang dianalisa pada 237 penelitian dari Asia, angka insiden NAFLD setiap tahunnya adalah 50,9 kasus per` 1000 orang (Mitra, De dan Chowdhury, 2020). Penelitian lain yang dilakukan di RSUP dr.Kariadi Semarang, pada penderita NAFLD yang mengalami dislipidemia yaitu sebesar 80,6% serta pasien yang mengalami hipertrigliseridemia sebesar 91,7% yang menunjukkan tingginya angka kejadian dislipidemia terutama hipertrigliseridemia pada NAFLD. Penelitian pada tahun 2012 oleh Ratnasari dkk, juga menunjukkan bahwa orang dengan kadar trigliserida yang tinggi, 13 kali lipat lebih beresiko menderita NAFLD dibandingkan orang dengan kadar trigliserida yang normal (Syafitri, Arnelis and Efrida, 2015).

Patogenesis perlemakan hati memiliki kaitan erat dengan beberapa faktor resiko. Faktor resiko NAFLD ialah obesitas, resistensi insulin, sindroma metabolik, serta diabetes melitus tipe 2 (DMT2) (Cininta, 2012). Komponen sindroma metabolik memiliki hubungan dengan NAFLD, salah satunya yakni dislipidemia, dimana adanya kadar trigliserida yang meningkat serta kadar kolesterol HDL yang menurun (Gemilang, Yanwirasti and Miro, 2016). Selain itu, konsumsi makanan tinggi kalori dapat meningkatkan *free fatty acid* dalam darah kemudian membentuk trigliserida, hal tersebut memicu terjadinya penyakit perlemakan hati non

alkoholik (Astari, Decroli dan Yerizel, 2015). Sedangkan ALD sendiri disebabkan oleh konsumsi alkohol kronis dan berat, yang masuk ke dalam klasifikasi primer yaitu konsumsi alkohol murni >40g per hari (sama dengan 375ml anggur 13vol% atau >1 liter bir 5vol%) hingga menahun dan berisiko tinggi terhadap ALD. Secara patofisiologi, akibat konsumsi alkohol kronis tersebut mengakibatkan akumulasi lemak terutama trigliserida, fosfolipid dan ester kolesterol dalam hepatosit atau yang disebut steatosis hati (Seitz *et al.*, 2018).

Untuk mengetahui ada tidaknya gangguan kadar trigliserida, maka perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium trigliserida dengan menggunakan sampel darah. Trigliserida darah yang melebihi normal, merupakan komponen sindroma metabolik yang menjadi gejala klinik dari NAFLD (Zhang *et al.*, 2017). Pemeriksaan penunjang lain dapat dilakukan dengan metode pencitraan seperti *ultrasonografi* (USG), *computerized tomography scan* (CT scan), dan *magnetic resonance imaging* (MRI) serta pemeriksaan *gold standart* dengan biopsi hati (Sudoyo *et al.*, 2014). Menurut penelitian sebelumnya, pada keadaan sindroma metabolik, diabetes militus, serta obesitas dapat meningkatkan asam lemak bebas dari jaringan adipose menuju ke hati, serta meningkatkan sintesis *denovo* lemak dan trigliserida sehingga terbentuk akumulasi lemak dalam hati atau steatosis (Pallavi, Suchitra and Srinivasa Rao, 2015). Dalam pemeriksaan ultrasonography (USG) pada perlemakan hati non alkoholik menunjukkan adanya

peningkatan ekogenesitas parenkim hepar dimana hepar akan tampak lebih terang (Lee and Park, 2014).

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian tentang hubungan antara peningkatan derajat ekogenesitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG dengan kadar trigliserida pada penderita *fatty liver disease* tersebut untuk diteliti lebih lanjut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan penjelasan pada latar belakang maka dapat dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut : “Apakah terdapat hubungan antara peningkatan derajat ekogenesitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG dengan Kadar Trigliserida darah pada penderita *fatty liver disease* ?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan peningkatan derajat ekogenesitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG dengan kadar trigliserida pada penderita *fatty liver disease*.

1.3.2. Tujuan Khusus

3.2.1.1. Mengetahui adanya peningkatan derajat ekogenesitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG pada penderita *fatty liver disease*.

3.2.1.2. Mengetahui kadar trigliserida pada penderita *fatty liver disease*.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Sebagai bahan kajian dan pengembangan ilmu pengetahuan khususnya pada bidang radiologi mengenai diagnosis *fatty liver disease*.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan sumber informasi pada pembaca mengenai apakah terdapat hubungan peningkatan derajat ekogenesitas parekim hepar pada pemeriksaan USG dengan kadar trigliserida pada penderita *fatty liver disease*.



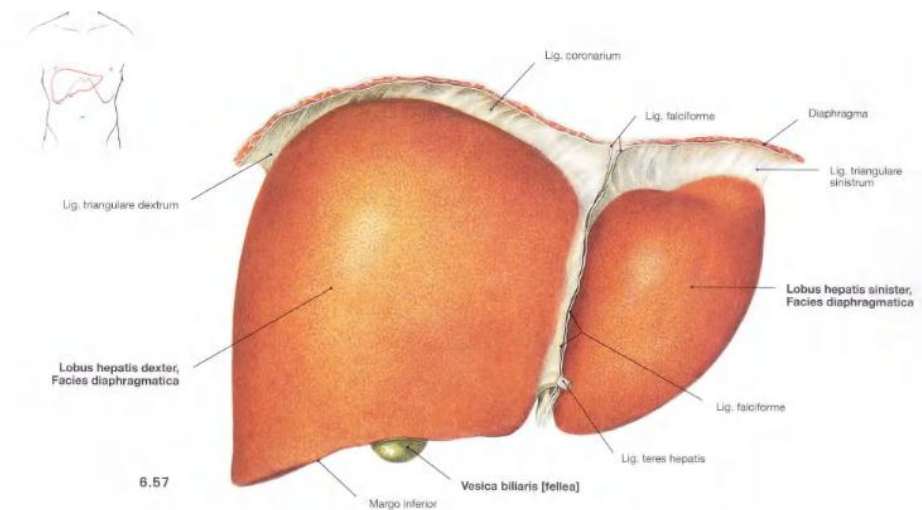
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

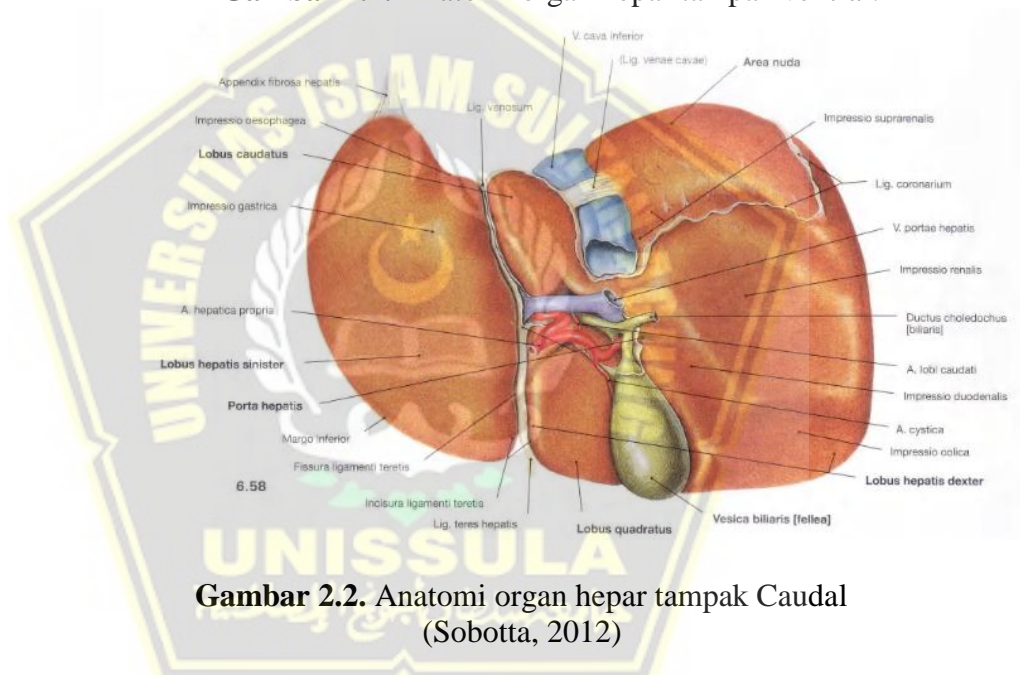
2.1. Hati

2.1.1. Anatomi Hati

Organ hati atau hepar adalah organ utama sebagai organ yang bekerja untuk metabolisme tubuh serta merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh (Sobotta, 2012). Hepar terletak pada cavitas abdomen region kanan atas, dimana sebagian hepar terletak di bawah diafragma serta arcus costa dextra. Hepar terdiri dari dua lobus yaitu lobus dextra yang besar dan lobus sinistra yang lebih kecil. Lobus dextra terbagi lagi menjadi lobus quadrates dan lobus caudatus yang dibatasi oleh fissure ligamentum teres hepatis, vena porta, vena cava inferior, serta fissure ligamentum venosum. Hampir seluruh bagian hepar dilingkupi oleh capsula fibrosa dan sebagian kecil dilingkupi oleh peritoneum (Snell, 2011). Hepar memiliki dua facies yaitu facies diafragmatika yang berhadapan langsung dengan diafragma serta facies visceralis yang berhadapan dengan organ visceral abdomen (Sobotta, 2012).



Gambar 2.1. Anatomi organ hepar tampak ventral.



Gambar 2.2. Anatomi organ hepar tampak Caudal
(Sobotta, 2012)

Hepar divaskularisasi oleh arteri hepatica propria yang berasal dari arteri hepatica communis yang merupakan percabangan dari truncus coeliacus, kemudian bercabang menjadi arteri gastric dextra, kemudian a.hepatika propria berjalan dalam ligamentum hepato duodenale bersama dengan vena portae hepatis dan ductus choledochus ke hilum hepatis. Selanjutnya arteri hepatica propria

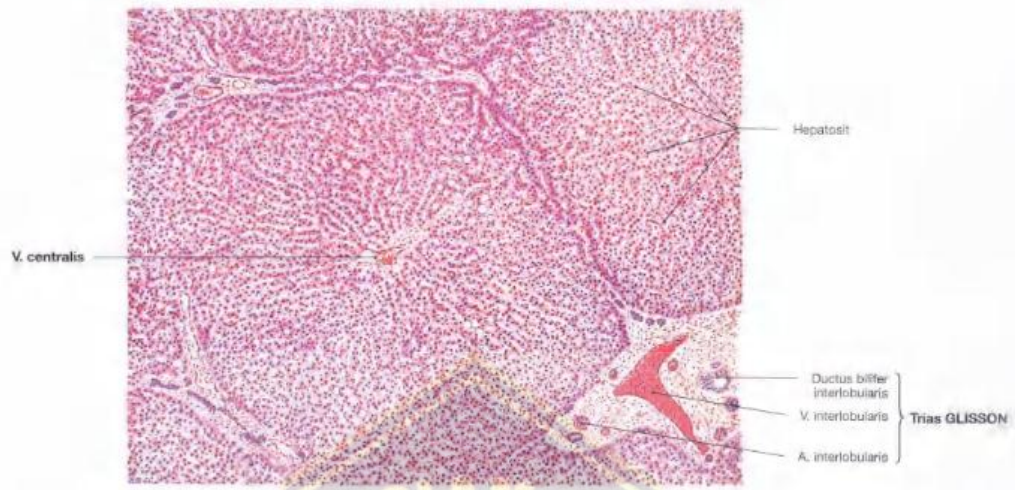
terbagi menjadi ramus dextra yang bercabang menjadi arteri cystica dan ramus sinistra dalam lobus-lobus hepar. Vaskularisasi vena pada hepar dilakukan oleh vena portae hepatis yang memiliki darah yang kaya nutrisi oleh organ-organ seperti gaster, usus, pankreas, dan limpa, kemudian mengalir bersama dengan arteri hepatica communis kedalam sinusoid lobules hepaticus. Vena mesentrica superior bersatu dengan vena splenica, di belakang caput pancreas yang membentuk vena portae hepatis (Sobotta, 2012).

Pada pemeriksaan ultrasonografi, struktur parenkim hati yang normal akan tampak homogen lebih tinggi ekogenesitasnya dibanding korteks ginjal (Daniel *et al.*, 2021).

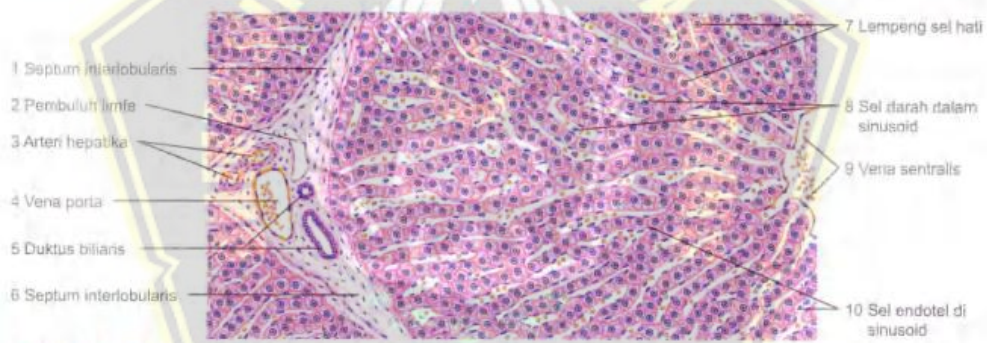
2.1.2. Histologi Hati

Histologi organ hati mencakup komponen heksagonal yang disebut lobulus hepaticus. Pada segmen tengah terdapat vena sentralis yang dilingkupi sel hati atau hepatosit serta sinusoid ke arah perifer di tiap lobulus hati. Jaringan ikat lobulus hati berupa kanalis porta yang memiliki cabang arteri hepatica, duktus biliaris, vena porta hepatis, serta pembuluh limfe. Sinusoid hati merupakan pembuluh darah yang dilapisi oleh sel endotel berfenestra dimana lamina basalisnya memiliki lubang atau pori-pori. Alhasil, zat-zat yang melewati saluran sinusoid langsung terhubung dengan hepatosit melalui dinding endotel berfenestra. Antara hepatosit dengan sinusoid memiliki celah yang disebut spatium perisinusoideum atau

disse. Sinusoid hati juga memiliki sel Kupffer yang berperan sebagai makrofag yang terdapat pada sisi luminal sel endotel.



Gambar 2.3. Histologi Hepar
(Sobotta, 2012)



Gambar 2.4. Lobulus Hati Pandangan Seksional, Potongan Transversal
(Eroschenko, 2012).

Sel hati atau hepatosit menghasilkan cairan empedu yang nantinya masuk ke saluran atau kanalikuli biliaris yang letaknya di antara hepatosit. Kemudian aliran empedu menuju ke duktus biliaris. Duktus biliaris dibentuk oleh kanalikuli yang menyatu pada tepi lobulus hati di bagian porta. Setelah itu, aliran empedu ke duktus hepaticus yang besar dan menuju ke arah luar hati. Empedu dalam

lobules hati mengalir dalam kanalikuli biliaris menuju duktus biliaris pada area porta, sedangkan darah pada sinusoid menuju ke vena sentralis sehingga darah dan empedu tidak bergabung (Eroschenko, 2012).

2.1.3. Fisiologi Hati

Hepar merupakan kelenjar paling besar dalam tubuh. Hepar memiliki fungsi utama sebagai system penyaring darah yang berasal dari peredaran tubuh manusia dan dari saluran pencernaan (Ganong *et al.*, 2014). Dalam sistem pencernaan, hepar memiliki peran dalam mencerna dan menyerap lipid dari sekresi empedu (Sherwood, 2014). Selain berperan dalam sistem pencernaan, hepar juga berfungsi dalam mendetoksifikasi zat-zat senyawa asing dan hormone. Hati juga berfungsi untuk pembekuan darah yang dibantu oleh pembentukan plasma, selain itu hati dapat mengaktifkan beberapa protein seperti vitamin D yang diperlukan oleh tubuh dilakukan bersama dengan organ ginjal dan hepar memiliki peran penting dalam inflamasi dengan diproduksinya protein pada fase akut serta berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak, glikogen dan lain-lain (Sherwood, 2014).

Asam lemak dalam hati berasal dari sumber makanan maupun endogen. Diet trigliserid diemulsifikasi oleh asam empedu dalam usus oleh enzim lipase pankreas, yang menghasilkan *sn*-2-*monoacylglycerols* serta produk asam lemak bebas. Kemudian,

molekul-molekul lipid tersebut dibawa eritrosit untuk disintesis ulang ke trigliserida. Trigliserida disimpan ke dalam kilomikron, lalu disekresi ke system limfatik sampai akhirnya tiba di aliran plasma. Separuh trigliserid kilomikron digunakan untuk otot serta jaringan adipose oleh lipoprotein lipase yang diekspresikan pada permukaan sel endotel kapiler. Trigliserid yang tersisa dalam kilomikron dibawa menuju ke dalam hati saat partikel-partikel tersebut diambil oleh reseptor endositosis dimediasi dan selama proses lisosom partikel, asam lemak dilepaskan. Ketika karbohidrat berlebih, dalam hati akan diubah menjadi asam lemak, proses ini disebut dengan *de novo lipogenesis* (De Andrade *et al.*, 2016).

2.2. Fatty liver disease

2.2.1. Definisi

Penumpukan lemak yang berlebihan di hati adalah hal yang menjadi penyebab dan mendasari adanya penyakit hati kronis, hati alkoholik (ALD) dan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD), yang merupakan masalah kesehatan masyarakat secara global dan semakin meningkat di seluruh dunia (Mitra, De and Chowdhury, 2020). Kedua penyakit ini memiliki spektrum patologis yang mirip, mulai dari steatosis hepatik sederhana hingga steatohepatitis, sirosis hati, dan karsinoma hepatoseluler (Toshikuni, Tsutsumi and Arisawa, 2014). Perlemakan Hati Non Alkoholik atau NAFLD diketahui menjadi penyebab penyakit hati paling umum dengan

kejadian yang terus meningkat diseluruh dunia (Adiwinata *et al.*, 2015). NAFLD dan ALD merupakan penyakit hati yang ditandai dengan akumulasi lemak bebas serta trigliserida yang berlebih pada parenkim hati (Pallavi, Suchitra and Srinivasa Rao, 2015; Seitz *et al.*, 2018).

Akumulasi lipid tersebut berbentuk trigliserida dalam hepatosit sebanyak $> 5\%$ yang disebut sebagai steatosis (Brunt *et al.*, 2015). Menurut *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), NAFLD memiliki definisi dengan syarat berikut: (a) terbukti adanya steatosis hepatic baik pada pemeriksaan imaging maupun dari histologi; dan (b) tidak adanya penyebab sekunder akumulasi lemak pada seperti konsumsi alkohol yang berlebih, serta penggunaan obat-obatan yang bersifat steatogenik maupun kelainan hereditas (Adiwinata *et al.*, 2015). Pada pasien NAFLD umumnya mengalami obesitas, dislipidemia, diabetes militus tipe 2, dan hipertensi yang juga beresiko terjadinya penyakit kardiovaskular (Younossi *et al.*, 2016). Sedangkan ALD sendiri penyebabnya yaitu konsumsi alkohol jangka panjang melebihi jumlah harian tertentu. Konsumsi alkohol berkepanjangan dan berat lebih dari 40 gram per hari (sama dengan hingga 375ml anggur 13vol% atau >1 liter bir 5vol%) hingga bertahun-tahun sangat beresiko terhadap *alcoholic liver disease*. Namun, meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa konsumsi kronis 12-24 gram alkohol per hari memiliki peningkatan

risiko sirosis (tahap akhir ALD) dibandingkan dengan yang tidak minum.

NAFLD memiliki variasi kelainan hepar yaitu meliputi steatosis (perlemakan), Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis hingga sirosis hati (Cininta, 2012). Secara histologis NAFLD dikategorikan menjadi perlemakan hati non alkohol (NAFL) atau steatohepatitis non alkohol (NASH). NASH secara histologis ditandai dengan adanya steatosis hati yang disertai peradangan dengan adanya cedera pembengkakan pada hepatosit sebagai tanda yang khas. Sedangkan pada *Non Alcoholic Fatty Liver* atau NAFL menunjukkan perlemakan hati tanpa adanya temuan cedera degenerasi pembengkakan pada hepatosit (Enomoto *et al.*, 2015). Steatosis hati tidak selalu berkembang menjadi non alkoholik steatohepatitis (NASH), namun NASH juga bisa disertai atau tidak disertai fibrosis, sebagian keadaan pada penderita NASH bisa memburuk menjadi sirosis hati hingga terjadi kematian karena komplikasi gagal hati, hipertensi porta, hingga kanker hepatosit (HCC) (Angulo *et al.*, 2015).

2.2.2. Epidemiologi

Secara global, pelayanan kesehatan masyarakat sangat berperan penting dalam tingkat mortalitas dan morbiditas dari penyakit perlemakan hati (Mitra, De and Chowdhury, 2020). Prevalensi NAFLD akhir-akhir ini meningkat, seiring dengan

berubahnya *life style* masyarakat yang meningkatkan kejadian obesitas, diabetes militustipe 2, dan hiperlipidemia (Cininta, 2012). Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Younossi (2015), dengan menguji 8,5 juta orang dari 22 negara yang dikumpulkan berdasarkan diagnosis dengan metode pencitraan, diperkirakan bahwa 25% dari orang dewasa di dunia menderita NAFLD. Tingkat prevalensi tertinggi di dunia yaitu 31% yang diduduki oleh Amerika Selatan dan Timur Tengah 32%, sementara itu prevalensi terendah diduduki oleh Negara Afrika dengan presentasi 14%. Populasi lain yang memiliki prevalensi NAFLD yang cukup tinggi ditemukan pada populasi Asia, yakni 27%, karena benua Asia disebut memiliki prevalensi obesitas yang tinggi (64%) dari populasi. Studi ini juga menunjukkan lebih dari 80% pasien dengan NAFLD mengalami obesitas, 72% mengalami dislipidemia, serta 44% sudah terdiagnosis diabetes militus tipe 2 sebelumnya (Younossi *et al.*, 2016).

Tabel 2.1. Prevalensi NAFLD setiap benua berdasarkan diagnosis pencitraan (Younossi *et al.*, 2016).

Region	N	Prevalence (%)	95% CI (%)	I ² (%)
Africa	2	13.48	(5.69-28.69)	84.37
Asia	14	27.37	(23.29-31.88)	99.17
Europe	11	23.71	(16.12-33.45)	98.78
Middle East	3	31.79	(13.48-58.23)	99.14
North America	13	24.13	(19.73-29.15)	99.19
South America	2	30.45	(22.74-39.44)	69.10
Overall	45	25.24	(22.1-28.65)	99.07

Diperkirakan prevalensi di Indoensia sekitar 30% dari populasi dewasa (Sarwanti; Stephanie Ria, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUP dr.Kariadi Semarang, pada penderita

NAFLD yang mengalami dislipidemia yaitu sebesar 80,6% serta pasien yang mengalami hipertrigliseridemia sebesar 91,7% yang menunjukkan tingginya angka kejadian dislipidemia terutama hipertrigliseridemia pada penderita NAFLD (Syafitri, Arnelis and Efv rida, 2015).

Alkohol merupakan penyebab paling umum penyakit hati stadium akhir dengan 50% kematian dikarenakan sirosis hati. Pada tahun 2010, kematian akibat sirosis terkait alkohol mencapai angka hampir setengah juta kematian. Prevalensi ALD sekitar 2% populasi umum di AS dengan perkiraan kematian 5,5 per 100.000 pada tahun 2010. Di Uni Eropa, 41% dari kematian terkait hati disebabkan alkohol. Di India, alkohol adalah penyebab paling umum dari sirosis (34,3%) dan hampir 20% dari semua pasien penyakit hati adalah konsumen alkohol (Mitra, De and Chowdhury, 2020).

2.2.3. Faktor Resiko

NAFLD dikaitkan dengan gangguan metabolisme yang paling umum ialah sindroma metabolik, serta diabetes militus dengan resistensi insulin (Mundi *et al.*, 2020). Keadaan patologi lain yang lazim ditemukan yaitu obesitas, dislipidemia, hipertrigliseridemia, kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) tinggi, kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) rendah, dan hipertensi (Robbins, 2011). Obesitas pada masa anak-anak lebih beresiko tinggi menyebabkan NAFLD dari pada obesitas di akhir masa dewasa (Younossi *et al.*,

2018). Menurut penelitian di Denmark yang dilakukan oleh Zimmermann (2014) pada masa anak-anak hingga awal remaja dengan peningkatan berat badan, pada masa dewasa secara histologist berhubungan dengan NAFLD. Penelitian tersebut juga mengatakan bahwa pada anak usia 7-13 tahun yang memiliki indeks massa tubuh (IMT) yang normal, ketika IMT meningkat 1 tingkatan saja, 16% lebih beresiko terjadinya sirosis hati (Zimmermann *et al.*, 2015). Data yang dikumpulkan dari berbagai studi epidemiologi menunjukkan konsumsi alkohol minimal 30 gram/hari setiap hari selama wanita dan 50 gm/hari untuk pria selama 5 tahun dapat menyebabkan penyakit hati yang signifikan secara klinis (Mitra, De and Chowdhury, 2020).

Faktor resiko Penyakit perlemakan hati lainnya akan dibahas sebagai berikut :

1. Usia

Bertambahnya usia seseorang, bertambah juga prevalensi NAFLD yang tidak atau dengan. fibrosis hati. Hal tersebut berdasarkan dari studi retrospektif oleh sekelompok 351 penderita NAFLD yang terbukti adanya fibrosis hati dengan pemeriksaan biopsy pada usia tua (>60 tahun), paruh baya (50 tahun – 60 tahun), atau yang lebih muda (<50 tahun). Kondisi tersebut juga didukung dengan kondisi metabolisme yang menurun pada usia tua. Selain itu penderita NAFLD usia lanjut, beresiko terjadi

keparahan fibrosis hati, *hepatocellular carcinoma* (HCC) dan diabetes militus tipe 2 (Younossi, 2019).

2. Jenis kelamin

Pada sebagian Negara, NAFLD pada jenis kelamin wanita memiliki prevalensi yang lebih banyak dari pria. Prevalensi NAFLD dari studi di negara Sri Lanka dan Thailand, yang didominasi oleh wanita. Terbukti dari penelitian terhadap 34.709 orang di Thailand menunjukkan 22,9% penderita NAFLD pada wanita, serta 18,3% pada pria. Namun berbeda dengan penelitian dari Amerika Serikat, Cina barat, dan Spanyol memiliki prevalensi NAFLD pada pria lebih tinggi dibanding wanita (Younossi, 2019). Pada ALD, risiko relatif lebih tinggi pada wanita untuk setiap jumlah asupan alkohol, meskipun insiden sirosis terkait alkohol lebih tinggi pada pria daripada wanita (0,2% vs 0,03% per tahun) (Mitra, De and Chowdhury, 2020).

3. Lingkungan

Faktor lingkungan yang kurang baik dapat menjadi faktor predisposisi terjadinya NAFLD. Beberapa faktor lain seperti faktor social ekonomi, aktivitas sehari-hari dan kebiasaan diet yang erat kaitanya dengan lingkungan seorang individu. Berdasarkan hasil penelitian yang dikeluarkan pada tahun 2014, penderita NAFLD cenderung tinggal di daerah yang dekat dengan berbagai banyak toko yang menjual sumber makanan seperti

restoran, mini market, serta rumah makan cepat saji. Selain itu, kebiasaan konsumsi makanan berlemak, gula, dan garam yang berlebih juga ditemukan pada pasien NAFLD. Berdasarkan penelitian yang menilai gizi penderita NAFLD, menunjukkan adanya peningkatan konsumsi makanan yang tinggi garam, tinggi lemak, dan sedikit mengonsumsi buah. Selain dari segi gizi, pasien dengan NAFLD cenderung jarang melakukan aktivitas fisik dan lebih sering duduk dibandingkan orang yang sehat (Younossi *et al.*, 2018).

4. Gula Darah Puasa

Terganggunya gula darah puasa disebabkan oleh resistensi insulin, dimana terjadi gangguan pengambilan glukosa menuju sel yang menyebabkan menurunnya pengambilan glukosa ke dalam sel serta kadar gula darah yang meningkat. Hal tersebut mengakibatkan lipolisis sehingga terjadi dislipidemia (Astari, Decroli and Yerizel, 2015).

5. Kadar trigliserida tinggi

Trigliserida adalah lipid utama yang berada di dalam jaringan adiposa (Putri and Isti, 2015). Kadar trigliserida darah yang tinggi dapat terjadi akibat kelebihan intake kalori seperti lemak dan karbohidrat yang disertai rendahnya aktivitas olahraga. Hal tersebut menjadikan trigliserida semakin menumpuk dalam darah dan mengakibatkan gangguan metabolisme dalam tubuh

(Pebrita Anjar Santi, Rai Wiadnya and Fikri, 2018). Peningkatan trigliserida darah atau *hypertriglyceridemia*, secara pathogenesis memiliki resiko yang erat terhadap terjadinya NAFLD (Cininta, 2012). Studi pada tahun 2012 oleh Ratnasari dkk membuktikan bahwa orang dengan tingginya kadar trigliserida, lebih memiliki resiko 13 kali lipat menderita NAFLD dibandingkan orang dengan kadar trigliserida normal (Syafitri, Arnelis and Efrida, 2015).

6. Obesitas

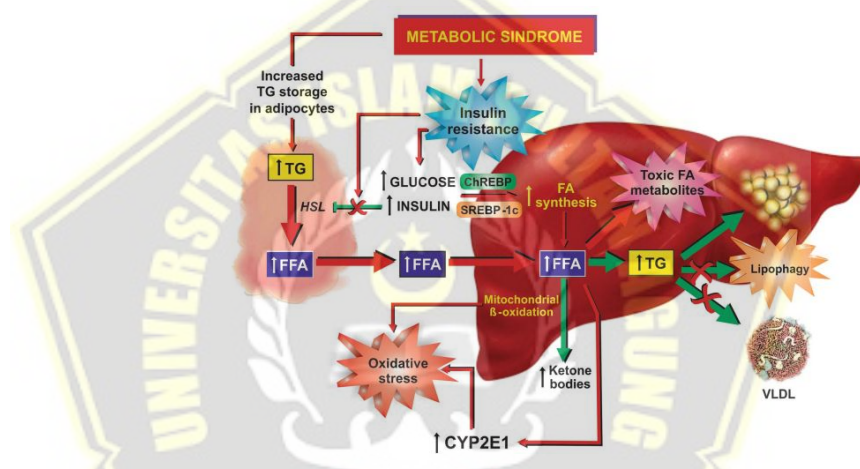
Pada orang obesitas, memiliki resiko terjadinya NAFLD karena adanya asam lemak bebas yang meningkat (Astari, Decroli and Yerizel, 2015). Penelitian di Negara maju pada populasi dengan obesitas ditemukan 60% mengalami steatosis hati sederhana (Syafitri, Arnelis and Efrida, 2015). Selain itu adanya penyakit penyerta metabolik seperti diabetes dan obesitas juga mempengaruhi risiko ALD (Mitra, De and Chowdhury, 2020).

2.2.4. Patogenesis

Pathogenesis NAFLD dan ALD berkaitan dengan sindroma metabolik, namun penyebab utama ALD sendiri akibat konsumsi alkohol kronis, keduanya sama-sama mengakibatkan akumulasi lemak bebas dan trigliserid dalam hati (Mitra, De and Chowdhury, 2020). Keadaan sindroma metabolik meliputi obesitas, dislipidemia, diabetes militus tipe 2, dan hipertensi (Robbins, 2010). Resistensi

insulin adalah faktor kunci dalam perkembangannya sindrom metabolik dan sebagian besar bertanggung jawab untuk perkembangan diabetes tipe 2 (Toshikuni, Tsutsumi and Arisawa, 2014). Penyakit hati berlemak ditandai dengan adanya steatosis hati dengan tingkatan kerusakan hepatosit yang berbeda-beda, peradangan hingga fibrosis (Brunt *et al.*, 2015). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), keadaan sindroma metabolik yang banyak ditemui pada NAFLD yaitu dislipidemia, yang berciri khas menurunnya kadar HDL darah serta meningkatnya kadar trigliserida darah akibat diet tinggi kalori. Selain itu, resistensi insulin dengan kadar gula darah yang tinggi juga sering ditemukan pada pasien NAFLD (Astari, Decroli and Yerizel, 2015). Resistensi insulin pada sindroma metabolik menyebabkan tingginya timbunan *free fatty acid* (FFA) dari adiposit yang kelebihan lemak menuju ke hati. Hal tersebut terjadi karena insulin yang dihambat pada *lipase sensitive hormone* (LSH) yang membatasi proses katalisis lipolisis trigliserid adiposity. Mekanisme kompensasi agar sintesis FFA dan penyerapan meningkat yaitu dengan penyimpanan FFA dalam bentuk trigliserida dalam tetesan lipid, dioksidasi oleh *mitochondrial β -oxidation* dan diekspor sebagai lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) (Bessone, Razori and Roma, 2019). Tingginya trigliserida akan dikompensasikan oleh proses lipophagy untuk menurunkan trigliserid dari tetesan lipid dan memberikan asam lemak bebas

untuk rute ekspor ini. Namun pada NAFLD, produksi VLDL serta proses lipophagy terganggu, serta tingginya oksidasi asam lemak bebas mitokondria mengakibatkan stress oksidatif yang disebabkan oleh kebocoran elektron (Bessone, Razori and Roma, 2019). Selain itu, peningkatan glukosa yang tidak lagi digunakan akan dikonversikan menjadi *free fatty acid* yang akan disimpan dalam hati dalam bentuk trigliserida, proses tersebut disebut *de-novo lipogenesis* (Fon Tacer and Rozman, 2011).



Gambar 2.5. Patogenesis NAFLD berdasarkan sindroma metabolik (Bessone, Razori and Roma, 2019).

Pada *alcoholic liver disease*, lesi hati awal pada pecandu alkohol adalah steatosis yang terjadi pada semua peminum berat sebagai akibat dari gangguan lipid. Selain itu, terjadinya penurunan oksidasi asam lemak, meningkatnya sintesis asam lemak dan trigliserida, peningkatan masuknya lemak ke dalam hati dari simpanan lemak perifer dan kilomikron dari usus juga sangat berperan dalam patofisiologi ALD. Terlebih lagi, peningkatan

lipogenesis dengan disregulasi steatogenik enzim dan faktor transkripsi, reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom, dan protein transpor trigliserida mikrosomal turut terlibat (Stickel *et al.*, 2017).

Respon patofisiologi awal pada konsumsi alkohol kronis adalah akumulasi lemak terutama trigliserida, fosfolipid dan ester kolesterol dalam hepatosit atau yang dikatakan sebagai steatosis hati, yang dapat menyebabkan ALD (Seitz *et al.*, 2018). Secara histologis didefinisikan sebagai deposisi lemak di hepatosit (Orman, Odena and Bataller, 2013). Konsumsi alkohol yang berat dan kronis (>40g alkohol per hari) selama periode yang berkelanjutan (berbulan-bulan atau bertahun-tahun) pada individu dapat menyebabkan perlemakan hati alkoholik (Seitz *et al.*, 2018). Asupan alkohol meningkatkan NADH/NAD⁺ di hepatosit, sehingga mengganggu oksidasi asam lemak dan menyebabkan perkembangan steatosis. meningkatkan sintesis asam lemak dan trigliserida, meningkatkan influks asam lemak bebas ke hati dari jaringan adiposa dan kilomikron dari mukosa usus, meningkatkan lipogenesis, menurunkan lipolisis, dan merusak mitokondria dan mikrotubulus, mengakibatkan akumulasi lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL). Alkohol meningkatkan regulasi enzim lipogenik melalui peningkatan *sterol regulatory element binding protein 1c* (SREBP-1c) dan penurunan *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- α . Selain itu, alkohol

menurunkan *adenosine monophosphate activated protein kinase* (AMPK). AMPK menginaktivasi asetil-KoA karboksilase, yang melalui efeknya pada malonil-CoA dan *carnitine palmitoyltransferase 1*, menyebabkan penurunan sintesis asam lemak dan peningkatan oksidasi asam lemak, serta meningkatkan steatosis (Orman, Odena and Bataller, 2013).

Steatohepatitis ditandai dengan steatosis dengan infiltrat inflamasi yang tumpang tindih, terutama leukosit polimorfonuklear dan kerusakan hepatoseluler. Selain itu, spesimen biopsi mungkin menunjukkan balon hepatosit sentrilobular, hialin Mallory-Denk inklusi, dan pola fibrosis seperti "*chicken wire*". Kondisi *alcoholic-hepatitis* yaitu ketika peradangan dan cedera hepatoseluler yang parah. Patogenesis *alcoholic-hepatitis* kompleks dan multifaktorial. Kehadiran infiltrat neutrofilik, fitur kunci dari steatohepatitis alkoholik, kemungkinan besar dipicu oleh sejumlah sitokin proinflamasi (Orman, Odena and Bataller, 2013).

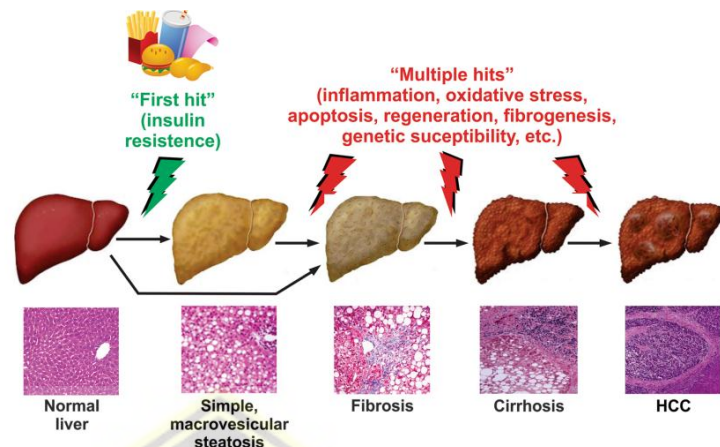


Gambar 2.6. Spektrum penyakit hati alkoholik

Konsumsi etanol berat menghasilkan banyak spektrum lesi hati. Hati berlemak atau steatosis adalah yang respon umum yang paling awal, berkembang di lebih dari 90% peminum yang mengonsumsi 4-5 minuman standar per hari. Dengan terus mengonsumsi minuman beralkohol, penyakit hati alkoholik dapat berlanjut ke peradangan hati (yaitu, steatohepatitis), fibrosis, sirosis, dan bahkan hati kanker (yaitu, karsinoma hepatoseluler) (Singh, Osna and Kharbanda, 2017)

Teori mengenai patogenesis NAFLD menurut Day dan James pada tahun 1998 ialah “Two Hit Theory” (Sudoyo *et al.*, 2014). Namun seiring berjalanya waktu, konsep tersebut sudah berkembang menjadi “Multiple Hit Theory”. Dalam teori ini, non alkoholik fatty liver disease (NAFLD) memiliki cakupan berbagai keparahan seperti steatosis makrovaskuler sederhana menjadi steatohepatitis, disertai peradangan, steatohepatitis serta fibrosis yang bisa menjadi karsinoma hepatoseluler (HCC) (Bessone, Razori and Roma, 2019). Steatosis hati pada Teori Hit pertama berawal dari resistensi insulin yang mengakibatkan peningkatan sintesis trigliserida yang ditranspor menuju ke hati. Pada adiposa tubuh sentral, terjadi lipolisis besar-besaran yang menghasilkan *free fatty acid* (asam lemak bebas). Hasil lipolisis tersebut dibawa ke hati melalui vena porta untuk diproses, sehingga kadar FFA pada hati tinggi. Peningkatan sintesis

trigliserida dan lipogenesis tersebut mengakibatkan terjadinya perlemakan hati (steatosis hati) (Adiwinata *et al.*, 2015).



Gambar 2.7. Hit Multiple Theory
(Bessone, Razori and Roma, 2019)

Hit theory selanjutnya merupakan perkembangan tahap lanjut yang dipengaruhi faktor stress oksidatif, mediator inflamasi, apoptosis, regenerasi, fibrogenesis, serta resiko genetic yang mengakibatkan fibrosis, sirosis, hingga HCC (Bessone, Razori and Roma, 2019).

Faktor penyebab utama peradangan hati pada non alkoholik steatohepatitis (NASH) ialah asam lemak bebas dari pada trigliserida yang terakumulasi dalam tetesan lipid. Asam lemak bebas atau *free fatty acid* (FFA) akan membentuk metabolic toksik seperti diagliserol serta seramida, peran lainnya mereka juga berperan dalam pembentukan stress oksidatif, inflamasi dan cedera hati (Bessone, Razori and Roma, 2019).

2.2.5. Manifestasi Klinik

Gejala klinis dari non alkoholik fatty liver disease (NAFLD) kerap menunjukkan gejala yang tidak khas, bisa tidak bergejala (asimtomatik) atau dengan gejala (Rengkung, Waleleng and Palar, 2015). Sebagian besar penderita NAFLD datang dengan keluhan malaise atau fatigue dan rasa tidak nyaman pada daerah perut kanan atas serta gejala lain (Jurnalis, Delfican and Sayoeti, 2012). Penyakit hati berlemak non-alkoholik (NAFLD) mewakili kondisi medis dimana meningkatnya infiltrasi lemak, terutama kadar trigliserid. Meningkatnya akumulasi lemak pada hati, bisa terjadi pada orang dengan berat badan ideal, namun lebih sering terjadi pada orang-orang obesitas. Orang yang mempunyai IMT lebih dari 35 kg/m^2 serta daerah lemak intra peritoneal lebih dari 158 cm^2 lebih beresiko terjadinya NAFLD.

Gangguan metabolik lainnya yang berkaitan dengan NAFLD ialah diabetes mellitus tipe 2 serta hiperlipidemia. Dalam pemeriksaan fisik pada pasien NAFLD ditemukan hepatomegali, obesitas sentral, dan hipertensi (T *et al.*, 2016). Sedangkan pada anak-anak bisa dijumpai di lipatan kulit seperti aksila yang berpigmen hitam atau disebut akantosis nigrika, hal ini berkaitan dengan tingginya kadar insulin dalam darah (Jurnalis, Delfican and Sayoeti, 2012). Kejadian NAFLD dapat berpotensi menjadi progresifitas pada hati menjadi sirosis maupun karsinoma (T *et al.*, 2016). Manifestasi klinis dari

NAFLD kronis yang telah menjadi sirosis yaitu adanya asites, kekuningan, ginekomastia serta menurunnya jumlah platelet (Jurnalis, Delfican and Sayoeti, 2012).

2.2.6. Penegakan Diagnosis

Meskipun banyak spektrum histologis ALD dan NAFLD tumpang tindih, kemungkinan karena ada kesamaan dalam faktor genetik yang berkontribusi pada patogenesis penyakit ini, namun tidak selalu bisa dibedakan secara mikroskopis (Yeh and Brunt, 2014). Pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis *fatty liver disease* diantaranya ialah pemeriksaan laboratorium (ALT, AST, dll), pencitraan hati (USG, CT scan, dan MRI), serta pemeriksaan biopsi hati sebagai *gold standart* untuk mengetahui gambaran histopatologi hati. Sedangkan pada kasus ALD sendiri, pasien harus dicurigai memiliki riwayat penggunaan alkohol berlebih dan kronis, dengan serum transaminase abnormal, terutama jika tingkat aspartat aminotransferase (AST) lebih besar dari pada alanine aminotransferase (ALT), hepatomegali, klinis tanda-tanda penyakit hati kronis, bukti radiografik steatosis hati atau fibrosis/sirosis, atau yang pernah mengalami biopsi hati menunjukkan steatosis makrovesikular atau sirosis (Torruellas, French and Medici, 2014). Pemeriksaan yang paling umum dipakai dalam praktek sehari-hari adalah pemeriksaan pencitraan melalui USG hati. Hal tersebut dikarenakan USG hati merupakan pemeriksaan yang mudah

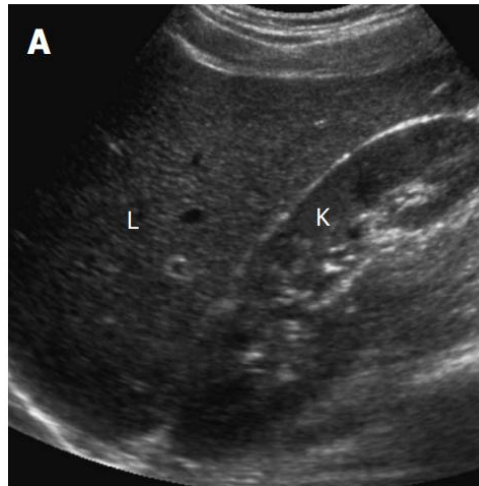
dijumpai, biaya yang dikeluarkan tidak banyak, mudah pengerjaannya, non invasif serta memiliki keakuratan yang cukup baik (Cininta, 2012). Perlemakan hati terjadi akibat akumulasi lemak intraseluler vakuola, sehingga pada pemeriksaan USG tampak meningkatnya ekogenesitas hati yang difus atau disebut “*bright liver*” (Lee and Park, 2014). Selain itu untuk mengetahui kadar trigliserida, perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium salah satunya ialah trigliserida darah. Trigliserida darah yang melebihi normal, merupakan komponen sindroma metabolik yang menjadi gejala klinik dari NAFLD (Zhang *et al.*, 2017).

2.3. Pencitraan

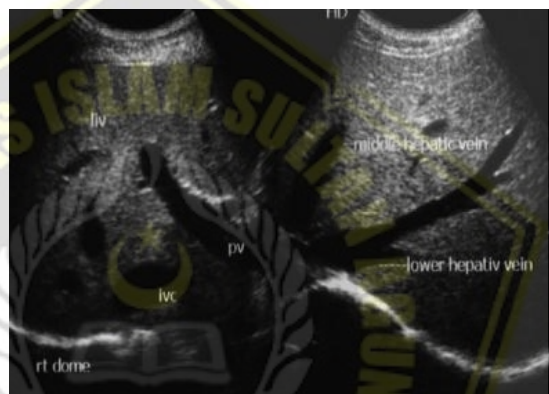
2.3.1. Derajat Ekogenesitas USG Hati

Dalam penegakan diagnosis klinis *fatty liver* dapat ditegakkan dengan pemeriksaan penunjang berupa histopatologi hepar dengan biopsi hati, pemeriksaan laboratorium seperti ALT, AST, serta pemeriksaan imaging atau pencitraan seperti USG, CT scan dan MRI (Jurnalis, Delfican and Sayoeti, 2012). Pemeriksaan penunjang yang paling sering digunakan ialah pencitraan hati dengan USG karena pemeriksaan mudah, *non invasive*, biaya yang tidak mahal, banyak tersedia diberbagai fasilitas kesehatan dan mempunyai nilai ketepatan yang relatif baik (Lee and Park, 2014). Dalam menilai adanya perlemakan pada USG hati, terbukti ketepatannya dan dianggap sebanding dengan pemeriksaan histopatologi hati.

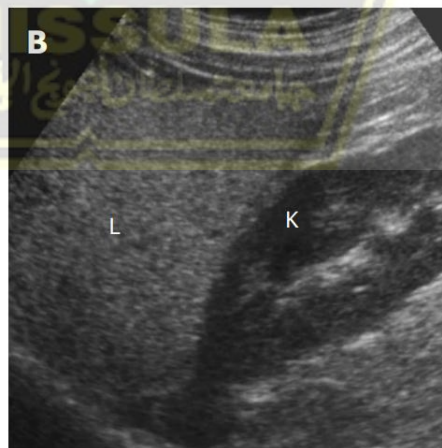
Pemeriksaan USG dilakukan dengan menaruh transduser di sela iga atau meletakkan probe di bagian subcostal (Diwakar, 2018). Parameter penilaian USG hati berlemak ialah kecerahan parenkim hati, kontras hati ke ginjal, dinding pembuluh darah yang cerah, redupnya sinar dalam, serta definisi dinding kandung empedu (Mahale *et al.*, 2018). Steatosis atau perlemakan hati pada pemeriksaan ultrasonografi menunjukkan gambaran hati yang membesar dengan permukaan hati yang halus, tepi tumpul, ekogenesitas yang meningkat, *echotexture* parenkim hati yang sebagian besar normal, penetrasi akustik menurun, vena hati yang halus, serta batas ekogenik dari portal yang menghilang (Greber-Platzer *et al.*, 2019). Gambaran hati yang paling khas pada pemeriksaan USG pada penderita *fatty liver* ialah tampak hati yang *hyperekogenik* atau hati yang lebih terang dibandingkan dengan organ ginjal (Lee and Park, 2014). Ekogenesitas didefinisikan sebagai daya pemantulan dari gelombang ultrasound (Purnomo, 2020). Sedangkan ekogenik merupakan ekogenesitas dari suatu struktur (Steven, 2018). Normalnya, parenkim hati akan sedikit lebih tinggi tingkat ekogenesitasnya dibanding korteks ginjal (Daniel *et al.*, 2021).



Gambar 2.8. Gambaran USG hati pada orang normal (Lee and Park, 2014).



Gambar 2.9. Anatomi USG hepar dengan struktur vaskularisasi vena (Steven, 2018).

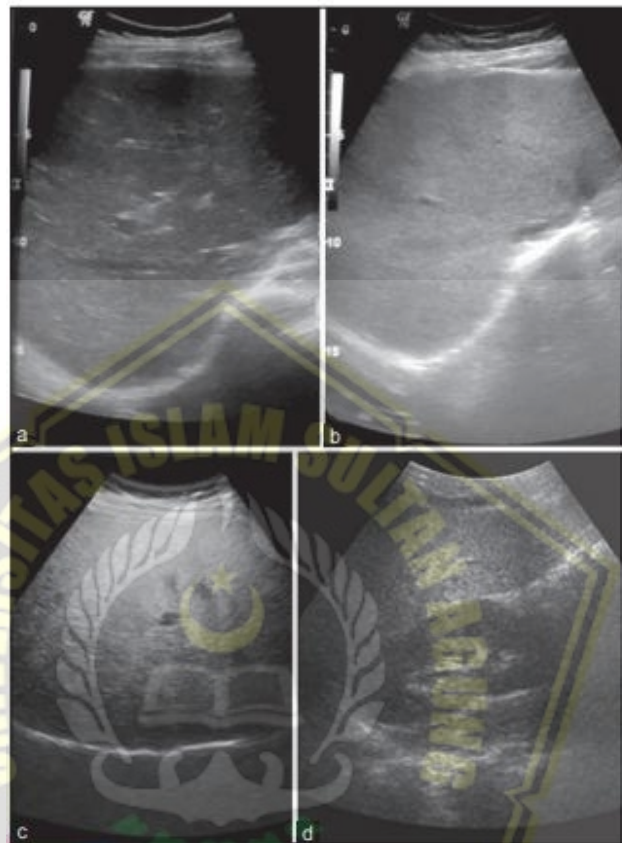


Gambar 2.10. Gambaran peningkatan ekogenesitas pada USG parenkim hati atau “hati cerah” (Lee and Park, 2014).

Gambaran hati yang cerah pada pemeriksaan USG (gambar 2.9) menunjukkan adanya peningkatan ekogenesitas hati yang difus, yang disebabkan akumulasi lemak intra seluler vakuola. Peningkatan ekogenesitas pada USG hati terjadi karena meningkatnya refleksi *ultrasound* dari parenkim hati yang berlemak (Lee and Park, 2014). Akumulasi lemak hati tersebut terjadi akibat hipertrigliseridemia atau resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan asam lemak bebas dalam hati (Astari, Decroli and Yerizel, 2015; Bessone, Razori and Roma, 2019). Evaluasi hasil USG hati pada penyakit perlemakan hati terdiri dari penilaian visual kualitatif ekogenesitas hati, pengukuran amplitude gema antara hati dan ginjal, evaluasi penetrasi gema ke bagian dalam hati, dan menentukan kejernihan struktur pembuluh darah dalam hati (Lee and Park, 2014). Secara USG berdasarkan tingkat ekogenesitas serta struktur pembuluh darah dalam hati, penyakit perlemakan hati dibagi menjadi 3 derajat :

- i. Ringan (Derajat 1) : tampak gambaran hati peningkatan ekogenesitas hati yang difus ringan dengan struktur pembuluh darah intrahepatik yang masih baik.
- ii. Sedang (Derajat 2) : tampak ekogenesitas hati yang meningkat serta struktur pembuluh darah hati yang mulai mengalami kerusakan ringan.

- iii. Berat (Derajat 3) : menunjukkan gambaran hati yang hiperekoik yang sangat jelas serta vena porta dan diafragma yang sulit dinilai (Jurnalis, Delfican and Sayoeti, 2012).



Gambar 2.11. Derajat perlemakan hati pada analisis visual. Gambar USG menunjukkan (a) Ekogenesitas hati yang normal, (b) Derajat 1 (ringan) ; perlemakan hati dengan peningkatan ekogenesitas hati yang ringan, (c) Derajat 2 (sedang) ; perlemakan hati dengan ekogenesitas yang meningkat disertai pembuluh darah yang rusak ringan, (d) Derajat 3 (berat) ; perlemakan hati tampak *hyperekoik* dengan diafragma yang tidak jelas (Das, Baruah and Singh, 2013).

Tingkat akurasi pemeriksaan USG pada perlemakan hati dapat dipengaruhi beberapa faktor seperti adanya fibrosis hati, maupun

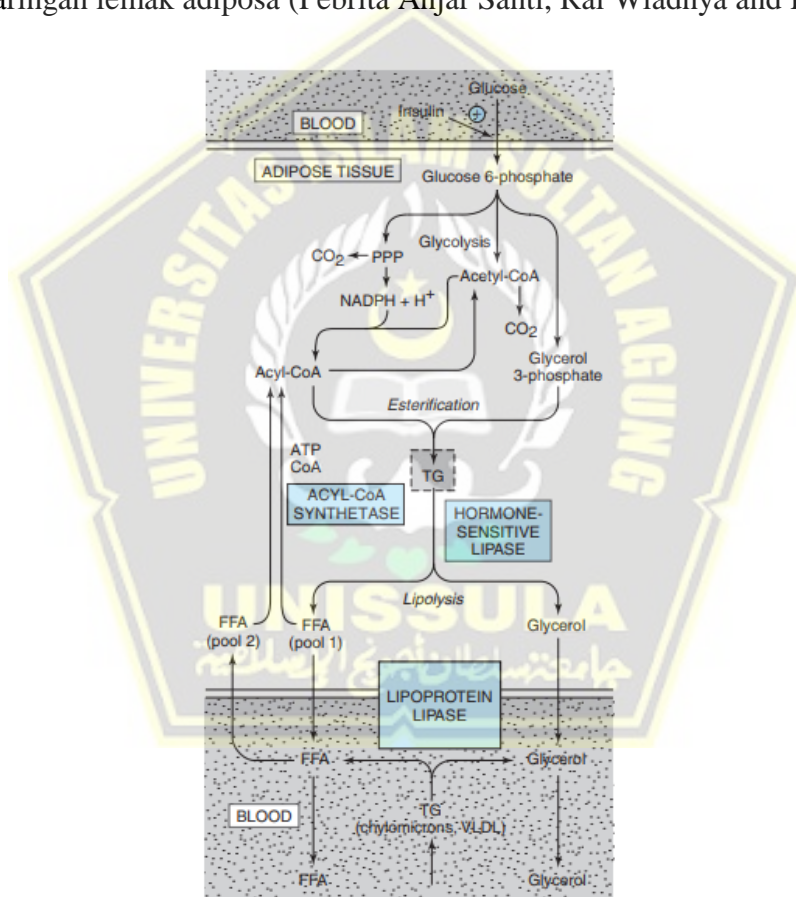
penyakit hati kronis lainnya yang bisajadi juga menunjukkan peningkatan ekogenesitas hati (Lee and Park, 2014).

2.4. Kadar Trigliserida Darah

Trigliserida ialah salah satu dari macam-macam lipid yang letaknya di berbagai organ tubuh serta di dalam darah (Pebriti Anjar Santi, Rai Wiadnya and Fikri, 2018). Trigliserida didapatkan dari dua jalur yaitu eksogen dan endogen. Jalur eksogenus mendapatkan trigliserid dari makanan tinggi lemak misalnya dari konsumsi daging yang diserap oleh usus, kemudian trigliserid tersebut diangkut oleh kilomikron dan beredar di plasma darah. Jalur endogen membentuk trigliserid di dalam hepar melalui reaksi ester dari tiga gugus asam lemak bebas yang didapatkan dari jaringan lemak adiposa dengan gliserol, kemudian trigliserid yang terbentuk akan diangkut oleh VLDL keluar hepar dan beredar di plasma darah (Toth, 2016).

Kadar trigliserida darah dapat dipengaruhi oleh berbagai hal, salah satunya ialah asupan makanan tinggi lemak dan karbohidrat yang dapat meningkatkan kadar trigliserida darah atau disebut *hypertriglyceridemia*. Hal tersebut dapat mengakibatkan gangguan sistem metabolisme tubuh (Pebriti Anjar Santi, Rai Wiadnya and Fikri, 2018). Karbohidrat yang didapatkan dari makanan seperti nasi dan gandum akan diserap dalam bentuk glukosa menuju peredaran darah, selanjutnya glukosa mengalami glikogenesis yaitu perubahan glukosa menjadi glikogen ke dalam otot oleh insulin. Sisa glukosa yang tidak mengalami glikogenesis mengalami glikolisis menjadi asam piruvat, asam piruvat mengalami dekarboksilase

oksidatif menjadi *acetyl CoA*. *Acetyl CoA* dengan bantuan enzim *acetyl CoA carboxylase* diubah menjadi *malonyl CoA*, yang selanjutnya dengan bantuan enzim *fatty acid synthase* menjadi asam lemak. Asam lemak akan berubah menjadi *fatty acid CoA* dengan bantuan enzim *glycerol acyl-transferase*, yang selanjutnya menjadi hasil akhir berupa trigliserid (Murray, 2017). Kadar trigliserid yang berlebih di dalam plasma akan dipecah oleh lipoprotein lipase menjadi asam lemak bebas yang akan disimpan pada jaringan lemak adiposa (Pebrita Anjar Santi, Rai Wiadnya and Fikri, 2018).



Gambar 2.12. Metabolisms trigliserida (Murray, 2017).

Tabel 2.2. Klasifikasi Hipertrigliseridemia menurut NCEP ATP III (Pramono and Harbuwono, 2015).

Klasifikasi Trigliserida	NCEP ATP III
Normal	<150 mg/dL
Ambang tinggi	150-199 mg/dL
Tinggi	200-499 mg/dL
Sangat tinggi	≥500 mg/dL

Tingginya kadar trigiserid darah merupakan faktor prediktor NAFLD secara independen (Iqbal *et al.*, 2019). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), dislipidemia pada NAFLD yang sering ditemui ialah *hypertriglyceridemia*, dan penurunan kadar HDL darah (Astari, Decroli and Yerizel, 2015). Diet kalori yang tinggi, dapat mengakibatkan kadar asam lemak bebas dalam darah meningkat, yang selanjutnya terjadi proses esterifikasi menjadi trigliserida. Proses selanjutnya, diikuti peningkatan VLDL yang berperan dalam sekresi lipoprotein yang kaya akan trigliserida dari hati menuju aliran darah. Untuk mengimbangi kelebihan kadar triglidserida tersebut, maka trigliserida akan disimpan dalam hepatosit sebagai sel-sel lemak sehingga terbentuklah perlemakan hati (Astari, Decroli and Yerizel, 2015). Begitupun pada alcoholic liver disease, Asupan alkohol meningkatkan NADH/NAD⁺ di hepatosit, sehingga mengganggu oksidasi asam lemak dan menyebabkan perkembangan steatosis, meningkatkan sintesis asam lemak dan trigliserida (Orman, Odena and Bataller, 2013). Selain itu konsumsi etanol dapat mengurangi massa jaringan adiposa dengan meningkatkan pemecahan lemak atau yang disebut lipolisis di jaringan adiposa, asam lemak bebas yang dilepaskan dari jaringan adiposa diambil oleh hati dan diesterifikasi menjadi trigliserida, sehingga

memperburuk akumulasi lemak di hati (Seitz *et al.*, 2018). Trigliserida yang ada dalam hati, selanjutnya akan dikirim menuju ke seluruh tubuh. Meningkatnya trigliserida dalam hati akan meningkatkan trigliserida darah (Fon Tacer and Rozman, 2011). Selain itu, pada pasien NAFLD dengan *hypertriglyceridemia* dan rendahnya HDL, memiliki prevalensi yang tinggi (Iqbal *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian tahun 2012 di RSUP dr.Kariadi Semarang, pasien NAFLD dengan dislipidemia sebanyak 80,6%, dimana 91,7% dari pasien NAFLD tersebut menderita *hypertriglyceridemia* (Syafitri, Arnelis and Efrida, 2015).

2.5. Hubungan Peningkatan Derajat Ekogenesitas Parenkim Hepar pada Pemeriksaan USG dengan Kadar Trigliserid Darah pada Penderita *Fatty liver disease*

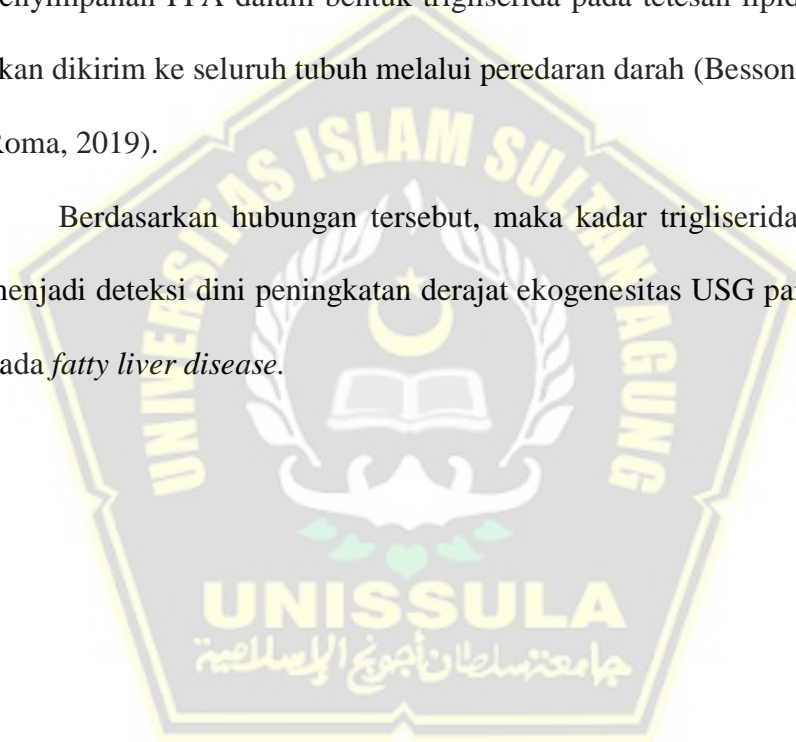
Fatty liver disease merupakan kondisi perlemakan hati atau steatosis pada pasien dengan dibuktikan melalui pemeriksaan pencitraan seperti USG, CT scan, dan MRI, dengan gold standart diagnosis dengan biopsi hati (De Andrade *et al.*, 2016). *Ultrasonografi* (USG) merupakan pemeriksaan dengan metode pencitraan yang mudah, murah serta non invasif, dan efektif dalam mendiagnosis kelainan hati pada pasien perlemakan hati. *Ultrasonografi* (USG) sering dipakai sebagai pemeriksaan awal untuk mendiagnosis adanya perlemakan hati dengan menilai secara kualitatif adanya infiltrasi lemak pada organ hati. Perlemakan hati dengan persentasi lebih dari 33% dari hepatosit, dianggap efektif dalam mendeteksi adanya steatosis atau perlemakan hati, namun pada gambaran USG hati yang

normal bisa jadi tidak terdeteksi adanya perlemakan hati yang ringan (Dyson, Anstee and McPherson, 2014). Pemeriksaan *Ultrasonografi* (USG) pada parenkim hati penderita perlemakan hati menunjukkan gambaran “*bright liver*” atau disebut hiperekoik, dimana parenkim hati tampak lebih terang jika dibandingkan dengan organ ginjal. Gambaran hati yang terang tersebut menunjukkan adanya akumulasi lemak intra seluler vakuola hati akibatnya refleksi *ultrasound* dari parenkim hati yang berlemak tersebut meningkat (Lee and Park, 2014). Derajat perlemakan hati pada pemeriksaan USG hati meliputi derajat ringan ; perlemakan hati dengan peningkatan ekogenesitas hati yang ringan, derajat sedang ; perlemakan hati dengan ekogenesitas yang meningkat disertai pembuluh darah yang rusak ringan, derajat berat ; perlemakan hati tampak *hyperekoik* dengan diafragma yang tidak jelas (Das, Baruah and Singh, 2013).

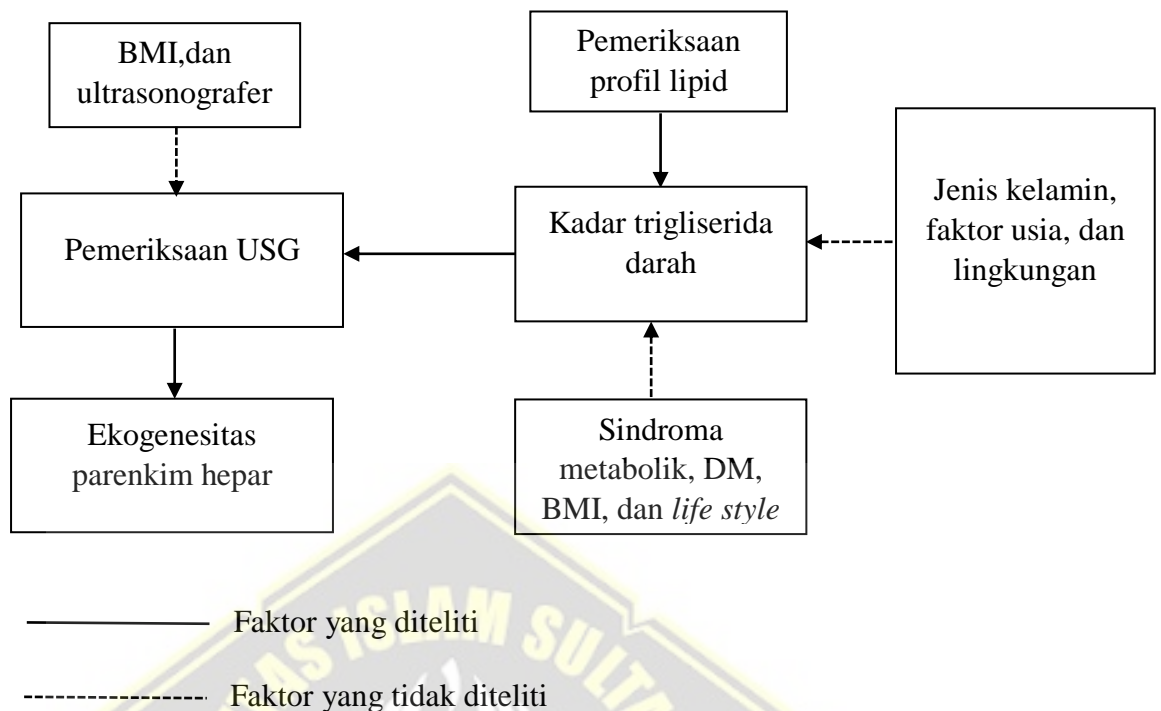
Sesuai dengan pathogenesis *fatty liver disease* , steatosis hati pada Teori Hit pertama berawal dari sindroma metabolik yaitu salah satunya ialah resistensi insulin yang mengakibatkan peningkatan sintesis trigliserida yang ditranspor menuju ke hati. Pada adiposa tubuh sentral, terjadi lipolisis besar-besaran yang menghasilkan *free fatty acid* (asam lemak bebas) (Adiwinata *et al.*, 2015). Selain itu konsumsi etanol pada pasien ALD dapat mengurangi massa jaringan adiposa dengan meningkatkan pemecahan lemak atau yang disebut lipolisis di jaringan adiposa, asam lemak bebas yang dilepaskan dari jaringan adiposa (Seitz *et al.*, 2018). Hasil lipolisis tersebut dibawa ke hati melalui vena porta untuk diproses, sehingga kadar FFA pada hati tinggi.

Peningkatan sintesis trigliserid dan lipogenesis tersebut mengakibatkan terjadinya perlemakan hati (steatosis hati) (Adiwinata *et al.*, 2015). Begitupun pada alcoholic liver disease, asupan alkohol meningkatkan NADH/NAD⁺ di hepatosit, sehingga mengganggu oksidasi asam lemak dan menyebabkan perkembangan steatosis, meningkatkan sintesis asam lemak dan trigliserida (Orman, Odena dan Bataller, 2013). Mekanisme kompensasi agar sintesis asam lemak bebas dan penyerapannya meningkat yaitu dengan penyimpanan FFA dalam bentuk trigliserida pada tetesan lipid, selanjutnya akan dikirim ke seluruh tubuh melalui peredaran darah (Bessone, Razori and Roma, 2019).

Berdasarkan hubungan tersebut, maka kadar trigliserida darah dapat menjadi deteksi dini peningkatan derajat ekogenesitas USG parenkim hepar pada *fatty liver disease*.



2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.13. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.14. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah “Terdapat hubungan antara peningkatan derajat ekogenesitas pada pemeriksaan USG hati dengan kadar trigliserida darah pada penderita penyakit perlemakan hati”

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian yang akan digunakan adalah *cross-sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Kadar trigliserida darah.

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Derajat ekogenesitas parenkim hati pada pemeriksaan USG pada pasien penyakit perlemakan hati.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Peningkatan derajat ekogenesitas parenkim hati pada pemeriksaan USG

Sampel diambil dari diagnosis rekam medis pada pasien dengan dengan USG hati yang sudah diinterpretasikan oleh dokter spesialis radiologi dengan dibagi 3 derajat ekogenesitas hati sebagai berikut :

- i. Ringan (Derajat 1) : tampak gambaran hati peningkatan ekogenesitas hati yang difus ringan

dengan struktur pembuluh darah intrahepatik yang masih baik.

- ii. Sedang (Derajat 2) : tampak ekogenesitas hati yang meningkat serta struktur pembuluh darah hati yang mulai mengalami kerusakan ringan.
- iii. Berat (Derajat 3) : menunjukkan gambaran hati yang hiperekoik yang sangat jelas serta vena porta dan diafragma yang sulit dinilai (Jurnalis, Delfican and Sayoeti, 2012).

Skala : Ordinal

3.2.2.2. Kadar Trigliserida

Dalam penelitian ini, menggunakan catatan medis dari hasil pemeriksaan laboratorium kadar trigliserida darah. Nilai normal kadar trigliserida darah ialah <150 mg/dL.

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

3.3.1.1. Populasi Target

Pasien penderita *fatty liver disease*.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Pasien perlemakan hati dengan hasil gambaran USG dengan kesan fatty liver pada parenkim hati di RSI Sultan Agung Semarang pada periode penelitian.

3.3.2. Sampel

Sampel yang digunakan untuk penelitian ini ialah pasien yang menderita penyakit perlemakan hati yang telah berkunjung ke Poli penyakit dalam Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang memenuhi kriteria berikut :

a) Kriteria Inklusi

Pasien penderita *fatty liver disease* berusia ≥ 18 tahun dengan hasil USG derajat ekogenesitas hati dan kadar trigliserida darah yang diambil dari catatan diagnosis rekam medis.

b) Kriteria Eksklusi

Pasien dengan hasil USG hati dengan gambaran fibrosis hati, sirosis hati, keganasan hati serta penyakit hati kronis lainnya.

3.3.3. Besar Sampel

Rumus besar sampel dihitung berdasarkan Dahlan (2013), menggunakan rumus Sopiudin Dahlan korelasi analitik korelatif ordinal-ordinal.

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{1,960 + 0,842}{0,5 \ln \frac{1 + 0,4}{1 - 0,4}} \right)^2 + 3$$

$$n = 40,41$$

Keterangan:

n = Jumlah subjek yang diperlukan
 $Z\alpha$ = Deviat baku dari alpha (1,960)
 α = Kesalahan tipe 1 (0,05 = 5%)
 $Z\beta$ = Deviat baku dari beta (0,842)
 β = Kesalahan tipe 2 (0,2 = 20%)
 \ln = Eksponensial atau log dari bilangan natural
 r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (0,4)

Dalam penelitian ini menggunakan $40,41 \approx 40$ sampel penelitian.

3.3.3.1. Teknik Pengambilan Sample

Teknik pengambilan sample untuk penelitian ini, menggunakan consecutive sampling catatan medis dengan sampel yang dipilih sesuai dengan criteria penelitian dan tujuan penelitian.

3.4. Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1. Alat

Alat tulis, laptop yang sudah terdapat aplikasi statistic.

3.4.2. Bahan

Bahan diambil dari catatan medis pasien penderita *fatty liver disease* yang tertera hasil USG dengan peningkatan derajat

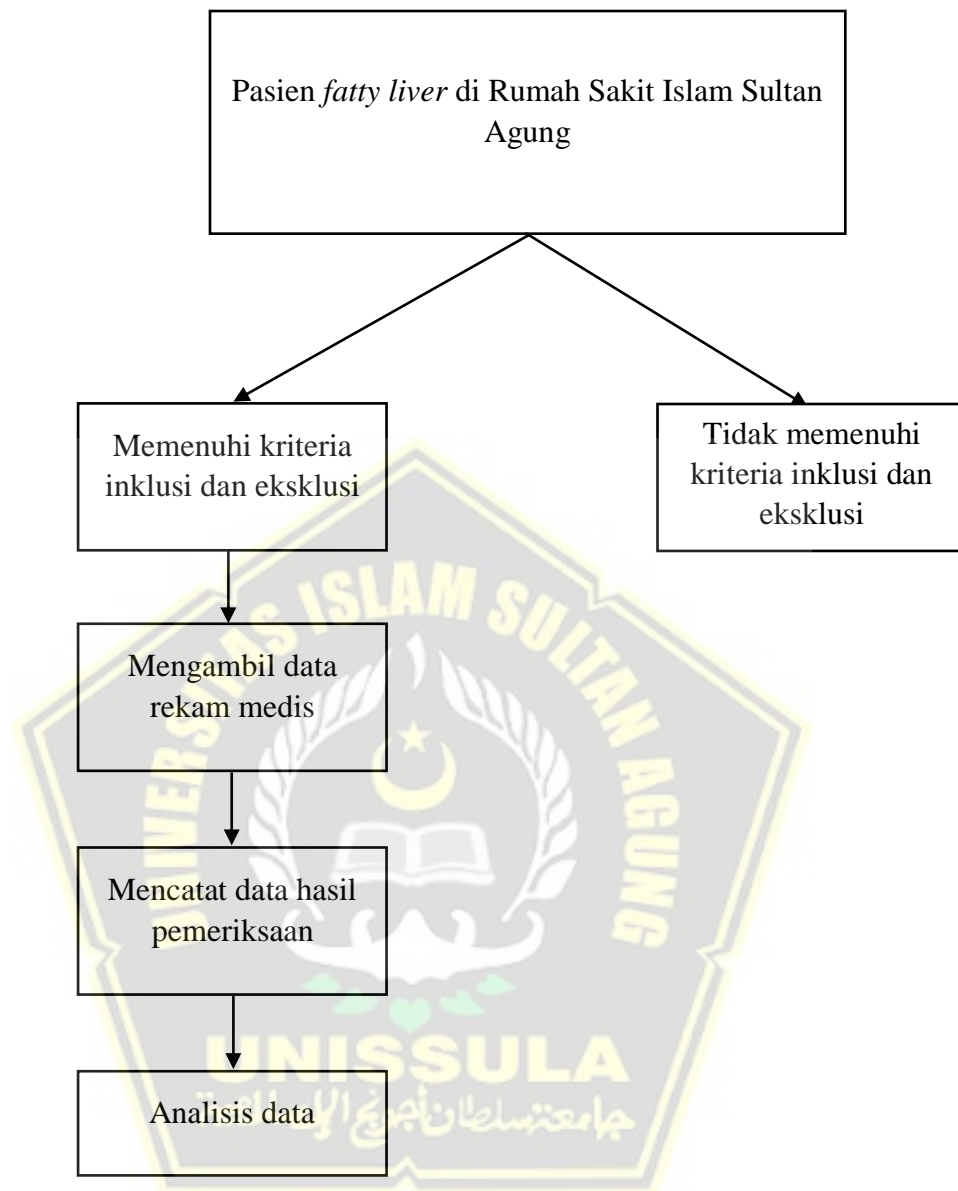
ekogenesitas parenkim hati serta adanya nilai kadar trigliserida darah pada pemeriksaan laboratorium.

3.4.3. Jenis Data

Jenis data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder dari catatan rekam medik pada pasien dengan kasus *fatty liver disease*.



3.5. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.6. Cara Penelitian

1. Membuat surat pengantar izin penelitian dimana surat izin ini diberikan kepada Direktur RSI Sultan Agung Semarang.
2. Pengambilan data sekunder dari catatan rekam medis pada pasien *fatty liver disease* yang telah diperiksa RSI Sultan Agung.
3. Pencatatan dan pengumpulan data.
4. Pengolahan data menggunakan program statistic agar mendapatkan analisis hasil, dengan tehnik yang sesuai.

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian : Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Waktu Penelitian : Februari 2022

3.8. Analisis Hasil

Analisis data menggunakan uji *spearman* apabila didapatkan $p < 0,05$ uji hipotesis H_0 ditolak dan H_1 diterima, maka ada hubungan yang bermakna antara variable bebas dan variable tergantung. Selain itu, untuk penyajian data disajikan dalam bentuk analitik. Untuk mengetahui keeratan hubungan antar variable di lihat nilai r (*rho*). Apabila nilai r :

Tabel 3.1. Rentang Nilai r

RENTANG NILAI r	INTERPRETASI
0,000 – <0,2	Sangat lemah
0,20 – <0,4	Lemah
0,40 – <0,6	Cukup
0,60 – <0,8	Kuat
0,80 – 1,00	Sangat kuat

(Dahlan, 2013).

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Februari 2022. Data penelitian ini diperoleh melalui pencatatan langsung dari rekam medis. Penelitian ini melibatkan 47 orang subjek penelitian. Karakteristik subjek penelitian ini ditampilkan pada tabel di bawah.

Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	27	57,4
Perempuan	20	42,6
	Rerata \pm SD	Median (Min-Maks)
Usia	50,96 \pm 11,03	52 (25-73)

Tabel di atas menunjukkan bahwa mayoritas subjek penelitian ini berjenis kelamin laki-laki dan memiliki rerata usia 50,96 \pm 11,03 tahun.

4.1.2. Gambaran Kadar Trigliserida Darah Pada Penderita *Fatty Liver Disease*

Tabel 4.2. Gambaran Kadar Trigliserida Darah

Variabel	Rerata	Standar Deviasi	Median	Min-Maks
Trigliserida	188,91	86,151	165,0	101,0-577,0

Tabel di atas menunjukkan bahwa median kadar trigliserida darah pada penderita *fatty liver disease* adalah sebesar 165,0 (101,0-577,0) mg/dL.

4.1.3. Gambaran Derajat Ekogenesitas Parenkim Hepar Pada Pemeriksaan USG Pada Penderita *Fatty Liver Disease*

Tabel 4.3. Derajat Ekogenesitas Parenkim Hepar

Variabel	Frekuensi	Persentase
Ekogenitas		
Derajat 1 (ringan)	29	61,7
Derajat 2 (sedang)	15	31,9
Derajat 3 (berat)	3	6,4
Total	47	100,0

Tabel di atas menunjukkan bahwa mayoritas (61,7%) subjek penelitian ini memiliki gambaran derajat ekogenitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG yang termasuk dalam kategori derajat 1 (ringan).

4.1.4. Hubungan Peningkatan Derajat Ekogenesitas Parenkim Hepar Pada Pemeriksaan USG dengan Kadar Trigliserida Pada Penderita *Fatty Liver Disease*

Analisis hubungan antar variabel diawali dengan uji normalitas menggunakan metode *Shapiro-Wilk* untuk variabel trigliserida. Metode ini dipilih karena jumlah data < 50. Sedangkan variabel derajat ekogenitas parenkim hepar tidak dilakukan uji normalitas karena memiliki skala data kategorik ordinal.

Tabel 4.4. Hasil Uji Normalitas dengan Metode *Shapiro-Wilk*

	Nilai <i>p</i>	Interpretasi
Trigliserida	0,001	Berdistribusi tidak normal

Hubungan antara peningkatan derajat ekogenitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG dengan kadar trigliserida dianalisis menggunakan metode *Spearman*. Metode ini dipilih karena variabel trigliserida memiliki skala numerik dan berdistribusi tidak normal. Uji hipotesis ini dilakukan di aplikasi SPSS versi 22.

Tabel 4.5. Hasil Uji Korelasi *Spearman*

	Trigliserida
Derajat ekogenitas parenkim hepar	<i>P value</i> = 0,041 <i>r</i> = 0,300 <i>n</i> = 47

Tabel di atas menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan derajat ekogenitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG dengan kadar trigliserida pada penderita *fatty liver disease* ($p = 0,041$; $r = 0,300$).

4.2. Pembahasan

Hipertrigliseridemia merupakan salah satu penyakit yang semakin umum di dunia. Kondisi ini telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan pankreatitis (Simons-Linares et al., 2019). Peningkatan trigliserida (TG) yang parah meningkatkan risiko pankreatitis dan memerlukan penurunan segera dengan perubahan gaya hidup dan farmakoterapi. Pada pengelolaan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik, penelitian telah menunjukkan bahwa hipertrigliseridemia ringan hingga sedang merupakan faktor risiko independen untuk penyakit

kardiovaskular, sehingga kondisi ini semakin penting untuk dikaji lebih lanjut (Sniderman et al., 2018).

Hasil penelitian ini mendapati bahwa median kadar trigliserida darah pada penderita *fatty liver disease* adalah sebesar 165,0 (101,0-577,0) mg/dL. Nilai median ditampilkan karena data kadar trigliserida memiliki distribusi data yang tidak normal ($p < 0,05$), sehingga data rerata tidak layak untuk ditampilkan. Kadar trigliserida darah penderita *fatty liver disease* pada penelitian ini termasuk dalam kategori mengalami peningkatan (hipertrigliseridemia) karena nilai rujukan normal yang digunakan pada penelitian ini adalah < 150 mg/dL.

Temuan hipertrigliseridemia pada penderita *fatty liver disease* pada penelitian ini sejalan dengan temuan Qurrotuaini (2018) di Semarang, Jawa Tengah. Penelitian dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 73 orang pasien tersebut mendapati bahwa mayoritas (57,4%) subjek penelitiannya memiliki kadar trigliserida ≥ 150 mg/dL (Qurrotuaini, 2018). Sementara itu, hasil berbeda didapatkan pada penelitian Gemilang (2016) di Padang, Sumatera Barat. Penelitian dengan desain retrospektif yang melibatkan 51 orang pasien NAFLD tersebut mendapati bahwa 58,8% pasien NAFLD memiliki kadar trigliserida yang termasuk normal, yaitu < 150 mg/dL (Gemilang et al., 2016).

Hasil penelitian ini dan kedua penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar trigliserida pada pasien NAFLD dapat menunjukkan gambaran yang bervariasi di berbagai penelitian. Perbedaan hasil tersebut diduga

disebabkan perbedaan karakteristik subjek penelitian yang digunakan. Pada penelitian Gemilang (2016) menunjukkan bahwa mayoritas berjenis kelamin perempuan, sedangkan penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti mayoritas berjenis kelamin laki-laki. Hal tersebut dikarenakan distribusi lemak pada laki-laki dan perempuan berbeda. Pada perempuan, lemak lebih banyak berdistribusi di daerah viseral pada jaringan adiposa. Sedangkan pada laki-laki distribusi lemak viseralnya lebih banyak di serum darah seperti LDL, HDL, serta trigliserid. Sehingga kadar trigliserida darah pada laki-laki cenderung lebih tinggi daripada perempuan (Farooq *et al.*, 2013). Selain itu, pada perempuan saat usia reproduksi memiliki gambaran profil lipid yang bervariasi secara siklik sesuai dengan siklus menstruasi. Tingkat kadar trigliserida tertinggi umumnya terlihat pada pertengahan siklus (Jafar *et al.*, 2020). Tidak menutup kemungkinan bahwa kadar trigliserida subjek penelitian pada penelitian Gemilang (2016) dilakukan saat mereka berada di siklus awal menstruasi, yaitu saat kadar estrogen sedang berada di titik tertinggi, sehingga lipid di dalam darah akan banyak dimetabolisme dan kadarnya mengalami penurunan.

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) merupakan penyakit hati kronis yang paling umum di Amerika Serikat (Younossi *et al.*, 2016). Berdasarkan histologi dan patogenesisnya, spektrum penyakit NAFLD dimulai dari adanya deposisi lemak berlebih di hati hingga pembengkakan hepatosit, cedera hati, peradangan, dan berbagai tingkat fibrosis yang pada akhirnya menyebabkan sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Friedman *et al.*,

2018). Kondisi tersebut dapat terlihat pada pencitraan menggunakan ultrasonografi. Hasil penelitian ini mendapati bahwa mayoritas (61,7%) subjek penelitian ini memiliki gambaran derajat ekogenitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG yang termasuk dalam kategori derajat 1 (ringan). Uji korelasi mendapati bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan derajat ekogenitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG dengan kadar trigliserida pada penderita *fatty liver disease* ($p = 0,041$; $r = 0,300$). Hubungan antara kedua variabel tersebut memiliki kekuatan hubungan yang termasuk dalam kategori lemah dengan arah positif. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar trigliserida belum tentu menunjukkan adanya peningkatan pada derajat ekogenitas USG hati.

Hasil penelitian ini sejalan dengan sebuah penelitian yang dilakukan oleh Qudsieh (2021) di Yordania. Penelitian dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 320 orang pasien tersebut bertujuan untuk mengetahui signifikansi pelaporan derajat ekogenitas hepar pada pasien NAFLD. Hasil penelitian tersebut mendapati bahwa 56,7% pasien memiliki ekogenitas hepar derajat 2 dan 3. Dilaporkan juga adanya hubungan antara kadar trigliserida dengan derajat ekogenitas hepar ($p = 0,004$) (Qudsieh et al., 2021).

Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian Zahoor (2020) di Pakistan. Penelitian dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 79 orang pasien tersebut bertujuan untuk mengetahui hubungan berbagai parameter profil lipid dengan derajat keparahan NAFLD berdasarkan

pemeriksaan ultrasonografi. Hasil penelitian tersebut mendapati bahwa terdapat hubungan antara kadar trigliserida serum dengan derajat keparahan NAFLD ($p = 0,047$). Pasien dengan NAFLD derajat 1 memiliki rerata trigliserida 190 ± 85 mg/dL, derajat 2 memiliki rerata trigliserida 199 ± 63 mg/dL, dan derajat 3 memiliki rerata trigliserida 278 ± 107 mg/dL (Zahoor et al., 2020).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Navale (2019) di India juga melaporkan hasil yang mendukung penelitian ini. Penelitian dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 384 orang pasien tersebut bertujuan untuk mengetahui korelasi gambaran derajat NAFLD berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi dengan abnormalitas lipid darah. Salah satu hasil penelitian tersebut mendapati bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar trigliserida darah antara masing-masing derajat keparahan NAFLD ($p < 0,05$) (Navale et al., n.d.).

Berdasarkan karakter histologis dan derajat ekogenitas ultrasonografi, NAFLD diklasifikasikan menjadi tiga derajat yang secara sederhana dapat terlihat sebagai mulai dari deposisi lemak (steatosis) sampai dengan perubahan fibrotik dan atau sirosis (steatohepatitis). Pada steatosis sederhana, terjadi penumpukan trigliserida di dalam hepatosit, sementara pada steatohepatitis deposisi tersebut disertai dengan cedera hepatosit, fibrosis, dan inflamasi aktif (Tanwani et al., 2018). Teori awal patogenesis NAFLD dijelaskan dalam istilah "*two hit hypothesis*". Pada awal penyakit, "*first hit*" ditandai dengan akumulasi trigliserida di hepatosit dan resistensi

insulin. Kondisi ini telah dikaitkan dengan gaya hidup yang tidak sehat, seperti diet hiperkalori, sedenter, dan mungkin memiliki kecenderungan secara genetik. Selanjutnya, "*second hit*" muncul ditandai dengan peningkatan sitokin inflamasi, adipokin, disfungsi mitokondria, dan stres oksidatif. Kondisi hepar yang mengalami steatosis akan lebih rentan terhadap "*second hit*" ini, sehingga dapat terjadi peradangan yang akan berkembang dan akhirnya menyebabkan sirosis (Fang et al., 2018).

Lemak terakumulasi di hati pasien dengan NAFLD terutama dalam bentuk trigliserida, yang berasal dari esterifikasi gliserol dan asam lemak bebas (FFA) (Musso et al., 2013). Akumulasi trigliserida tidak bersifat hepatotoksik, berbeda dengan FFA yang berlebih yang mengalami aktivitas sintase asetil koenzim A (asil-KoA) dan membentuk asil-KoA lemak yang dapat memicu jalur esterifikasi atau -oksidasi. Disfungsi mitokondria, yang terdiri dari stres oksidatif dan produksi spesies oksigen reaktif dan mekanisme terkait stres retikulum endoplasma, juga dihasilkan dari NAFLD (Buzzetti et al., 2016).

Hasil berbeda dengan penelitian ini didapatkan pada penelitian Mansour-Ghanaei (2019) di Iran. Penelitian dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 950 orang pasien tersebut bertujuan untuk mengetahui hubungan antara profil lipid dengan derajat keparahan *fatty liver*. Salah satu hasil penelitian tersebut mendapati bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar trigliserida dengan derajat keparahan *fatty liver* ($p = 0,31$) (Mansour-Ghanaei et al., 2019). Perbedaan hasil dengan penelitian yang telah

dilakukan oleh peneliti diduga disebabkan oleh perbedaan karakteristik dasar penelitian. Satu karakteristik yang teridentifikasi berbeda adalah jenis kelamin, yaitu penelitian Mansour-Ghanaei (2019) memiliki subjek penelitian dengan mayoritas perempuan. Sementara karakteristik demografi lainnya, seperti riwayat merokok, indeks massa tubuh, pekerjaan, dan lain-lain tidak dinilai pada penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, penelitian ini kesulitan untuk menyingkirkan variabel perancu penelitian karena berbagai variabel perancu tersebut telah melekat erat dan tidak mungkin untuk dipisahkan seluruhnya dari subjek penelitian, salah satu yang terpenting adalah indeks massa tubuh. Kedua, dibandingkan dengan penelitian-penelitian sebelumnya, penelitian yang telah dilakukan peneliti menggunakan subjek penelitian yang termasuk sedikit. Ketiga, pada pengambilan sampel, hanya didapati sedikit dari hasil USG *fatty liver* derajat 3, sehingga distribusi datanya kurang merata dan menyebabkan kekuatan hubungan antar variabel lemah.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Median kadar trigliserida darah pada penderita *fatty liver disease* adalah sebesar 165,0 (101,0-577,0) mg/dL, termasuk dalam kategori hipertrigliseridemia
2. Mayoritas (61,7%) penderita *fatty liver disease* memiliki gambaran derajat ekogenitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG yang termasuk dalam kategori derajat 1 (ringan)
3. Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan derajat ekogenitas parenkim hepar pada pemeriksaan USG dengan kadar trigliserida pada penderita *fatty liver disease* ($p\text{ value} = 0,041$; $r = 0,300$)

5.2. Saran

1. Bagi penelitian selanjutnya, bisa menambahkan lebih banyak subjek-subjek penelitian lainnya serta menyingkirkan berbagai variabel perancu agar diteliti lebih lanjut.
2. Bagi klinisi agar mengelola kondisi dislipidemia pada pasien *fatty liver disease* karena penelitian ini mendapati bahwa semakin tinggi kadar trigliserida, semakin berat derajat ekogenitas parenkim hepar

DAFTAR PUSTAKA

- Adiwinata, R. *et al.* (2015) 'TINJAUAN PUSTAKA Tatalaksana Terkini Perlemakan Hati Non Alkoholik', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 2(1), pp. 53–59. Available at: file:///Users/diandra/Downloads/65-121-1-SM.pdf.
- De Andrade, G. C. *et al.* (2016) 'Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in different populations: A clinical and epidemiological study - Cample of São José do Rio Preto', *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 62(3), pp. 218–226. doi: 10.1590/1806-9282.62.03.218.
- Angulo, P. *et al.* (2015) 'Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease', *Gastroenterology*, 149(2), pp. 389-397.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
- Astari, N. A., Decroli, E. and Yerizel, E. (2015) 'Gambaran NAFLD pada Pasien dengan Sindrom Metabolik di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(2), pp. 441–446. doi: 10.25077/jka.v4i2.269.
- Bessone, F., Razori, M. V. and Roma, M. G. (2019) 'Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression', *Cellular and Molecular Life Sciences*. Birkhauser Verlag AG, pp. 99–128. doi: 10.1007/s00018-018-2947-0.
- Brunt, E. M. *et al.* (2015) 'Nonalcoholic fatty liver disease', *Nature Reviews Disease Primers*, 1(December), pp. 1–22. doi: 10.1038/nrdp.2015.80.
- Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: clinical and experimental*, 65(8), 1038–1048. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2015.12.012>
- Cininta, G. A. (no date) 'Lembar Pengesahan Jurnal Media Medika Muda Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkoholik Pada'.
- Dahlan, M. S. (2013) *Pintu Gerbang Memahami Statistik, Metodologi, dan Epidemiologi*. 13th edn. jakarta: CV Sagung Seto.
- Dang, K. *et al.* (2020) 'Alcoholic Liver Disease Epidemiology in the United States', *The American Journal of Gastroenterology*, 115(1), pp. 96–104.

- Das, C., Baruah, M. and Singh, D. (2013) 'Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A road less travelled', *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(6), p. 990. doi: 10.4103/2230-8210.122606.
- Diwakar, R. K. (2018) *Basics of Abdominal, Gynaecological, Obstetrics and Small Parts Ultrasound, Basics of Abdominal, Gynaecological, Obstetrics and Small Parts Ultrasound*. doi: 10.1007/978-981-10-4873-9.
- Dyson, J. K., Anstee, Q. M. and McPherson, S. (2014) 'Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging', *Frontline Gastroenterology*, 5(3), pp. 211–218. doi: 10.1136/flgastro-2013-100403.
- Enomoto, H. *et al.* (2015) 'Liver fibrosis markers of nonalcoholic steatohepatitis', *World Journal of Gastroenterology*, 21(24), pp. 7427–7435. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7427.
- Fang, Y. L., Chen, H., Wang, C. L., & Liang, L. (2018). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model." *World Journal of Gastroenterology*, 24(27), 2974. <https://doi.org/10.3748/WJG.V24.I27.2974>
- Farooq, A. *et al.* (2013) 'Gender differences in fat distribution and inflammatory markers among arabs', *Mediators of Inflammation*, 2013(January). doi: 10.1155/2013/497324.
- Fon Tacer, K. and Rozman, D. (2011) 'Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on Lipoprotein and Lipid Deregulation', *Journal of Lipids*, 2011, pp. 1–14. doi: 10.1155/2011/783976.
- Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., & Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- Ganong, W. F. *et al.* (2014) *Ganong Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 24, Penerbit Buku Kedokteran EGC*.
- Gemilang, B., Yanwirasti, Y. and Miro, S. (2016) 'Hubungan Kadar Trigliserida dan Kolesterol-HDL Terhadap Kadar Alanine Aminotransferase pada Pasien Non Alcoholic Fatty Liver Disease', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(1), pp. 179–184. doi: 10.25077/jka.v5i1.465.
- Greber-Platzer, S. *et al.* (2019) 'Increased liver echogenicity and liver enzymes are associated with extreme obesity, adolescent age and male gender: Analysis from the German/Austrian/Swiss obesity registry APV', *BMC Pediatrics*, 19(1). doi: 10.1186/s12887-019-1711-4.

- Iqbal, U. *et al.* (2019) 'The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease', *Medicines*, 6(1), p. 41. doi: 10.3390/medicines6010041.
- Jafar, N., Syam, A., Kurniati, Y., Kurnaesih, E., Ahri, R. A., & Jamaluddin, N. (2020). Association of Gender, Triglyceride/HDL Ratio, and Physical Activity of Obese Adolescents in Makassar. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(T2), 81–86. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5229>
- Jurnal, Y. D., Delfican, D. and Sayoeti, Y. (2012) 'Penyakit Perlemakan Hati Non Alkoholik Pada Anak', *Majalah Kedokteran Andalas*, 36(2), p. 121. doi: 10.22338/mka.v36.i2.p121-131.2012.
- Lee, S. S. and Park, S. H. (2014) 'Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease', *World Journal of Gastroenterology*, 20(23), pp. 7392–7402. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7392.
- Lonardo, A. *et al.* (2019) 'NAFLD in some common endocrine diseases: Prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi: 10.3390/ijms20112841
- Mahale, A. R. *et al.* (2018) 'Clinical relevance of reporting fatty liver on ultrasound in asymptomatic patients during routine health checkups', *Journal of International Medical Research*, 46(11), pp. 4447–4454. doi: 10.1177/0300060518793039.
- Mansour Ghanaei, R., Mansour-Ghanaei, F., Naghipour, M., & Joukar, F. (2019). Biochemical markers and lipid profile in nonalcoholic fatty liver disease patients in the PERSIAN Guilan cohort study (PGCS), Iran. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(3), 923. https://doi.org/10.4103/JFMPC.JFMPC_243_18
- Mitra, S., De, A. and Chowdhury, A. (2020) 'Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases', *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 5, pp. 1–17. doi: 10.21037/TGH.2019.09.08.
- Mundi, M. S. *et al.* (2020) 'Evolution of NAFLD and Its Management', *Nutrition in Clinical Practice*, 35(1), pp. 72–84. doi: 10.1002/ncp.10449.
- Murray, RK, Granner, DK, & Rodwell, VW 2017. Biokimia harper (edisi 30), Buku Kedokteran EGC, Jakarta
- Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2013). Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Progress in lipid research*, 52(1), 175–191. <https://doi.org/10.1016/J.PLIPRES.2012.11.002>

- Navale, S., Vala, D., Gupta, M., Radiodiagnosis, D., Hospital, B., & Vidyapeeth, B. (n.d.). Grading of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Ultrasound and Its Correlation with Lipid Profile. *International Journal of Contemporary Medical Research International Journal of Contemporary Medicine Surgery and Radiology*, 4. <https://doi.org/10.21276/ijcmsr.2019.4.3.41>
- No, V. *et al.* (2021) 'Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako) ANALISIS GAMBARAN USG STARRY SKY APPEARANCE PADA HEPAR DALAM DIAGNOSIS HEPATITIS DI RSUD CENGKARENG JAKARTA Daniel Moses Daniel Moses : 118-127 Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako) /', 7(3), pp. 118–127.
- Orman, E. S., Odena, G. and Bataller, R. (2013) 'Alcoholic liver disease: Pathogenesis, management, and novel targets for therapy', *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 28(SUPPL 1), pp. 77–84. doi: 10.1111/jgh.12030.
- Pallavi, M., Suchitra, M. and Srinivasa Rao, P. V. L. . (2015) 'Role of adipokines in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease', *Journal of Clinical and Scientific Research*, 4(1), p. 31. doi: 10.15380/2277-5706.jcsr.14.072.
- Pebriti Anjar Santi, N. L. P., Rai Wiadnya, I. B. and Fikri, Z. (2018) 'Analisis Kadar Triglisierida Pelari Berdasarkan Jenis Lari', *Quality : Jurnal Kesehatan*, 11(2), pp. 92–96. doi: 10.36082/qjk.v11i2.75.
- Pramono, L. A. and Harbuwono, D. S. (2015) 'Managing Hypertriglyceridemia in Daily Practice', *Acta medica Indonesiana*, 47(3), pp. 265–271.
- Purnomo, W. A. (2020) 'Peran Ultrasonogra Toraks pada Kasus Kegawatdaruratan Paru', 47(9), pp. 706–712.
- Putri, S. R. and Isti, D. (2015) 'Obesitas sebagai Faktor Resiko Peningkatan Kadar Triglisierida Obesity as Risk Factor of Higher Triglyceride Level', *Jurnal Majority*, 4(9), pp. 78–82. Available at: <http://jjuke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1413/1256>.
- Qudsieh, H., Basha, A., Qudsieh, S., & Mahfouz, I. A. (2021). The Significance of Reporting Increased Liver Echogenicity in Nonalcoholic Fatty Liver Patients. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 11(8), 1–8.
- Qurrotuaini, A. (2018). Hubungan Kadar Triglisierida Dan Kolesterol Hdl Terhadap Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkoholik - *Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang*. Semarang. Diambil dari <http://repository.unissula.ac.id/10919/>

Robbins (2011) *Buku Ajar Patologi, Edisi 7., Nasional*.

Sarwanti; Stephanie Ria, M. K. (2020) 'Peran cd44 pada progresivitas non alcoholic steatohepatitis (nash)', *Majalah Patologi Indonesia*, 29(Vol 29 No 2), pp. 71–81. Available at: <http://majalahpatologiindonesia.com/p/index.php/patologi/article/view/415>.

Seitz, H. K. *et al.* (2018) 'Alcoholic liver disease', *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). doi: 10.1038/s41572-018-0014-7.

'Sherwood, L. (2014) *Fisiologi manusia : dari sel ke sistem*. Edisi 8. Jakarta: EGC

Simons-Linares, C. R., Jang, S., Sanaka, M., Bhatt, A., Lopez, R., Vargo, J., ... Chahal, P. (2019). The triad of diabetes ketoacidosis, hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. How does it affect mortality and morbidity?: A 10-year analysis of the National Inpatient Sample. *Medicine*, 98(7). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014378>

Singh, S., Osna, N. A. and Kharbanda, K. K. (2017) 'Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review', *World Journal of Gastroenterology*, 23(36), pp. 6549–6570. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6549.

Snell, R. S. (2011) '[Indonesia] (full) Anatomi klinis berdasarkan sistem Richard S Snell EGC', *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*.

Sniderman, A. D., Couture, P., Martin, S. S., DeGraaf, J., Lawler, P. R., Cromwell, W. C., ... Thanassoulis, G. (2018). Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: a cautionary note about metabolic confounding. *Journal of Lipid Research*, 59(7), 1266. <https://doi.org/10.1194/JLR.R082271>

Sobota. 2012. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia*. Edisi 21. EGC Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta.

Stickel, F. *et al.* (2017) 'Pathophysiology and management of alcoholic liver disease: Update 2016', *Gut and Liver*, 11(2), pp. 173–188. doi: 10.5009/gnl16477.

Sudoyo, A. W. *et al.* (no date) *BUKU AJAR ILMU PENYAKIT DALAM Edisi Kelima Jilid II I h s Alwi*.

Sufyan, D. L. (2019) 'Pengaruh Pemberian Jus Terong Ungu terhadap Perlemakan Hati Tikus Wistar', *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 18(2), pp. 59–63. doi: 10.33221/jikes.v18i2.301.

- Syafitri, V., Arnelis, A. and Efrida, E. (2015) 'Gambaran Profil Lipid Pasien Perlemakan Hati Non-Alkoholik', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(1), pp. 274–278. doi: 10.25077/jka.v4i1.234.
- T, M. *et al.* (2016) 'Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - An Emerging Public Health Problem', *Journal of Metabolic Syndrome*, 5(3). doi: 10.4172/2167-0943.1000213.
- Tanwani, B. M., Jamali, A. A., Jamali, G. M., Jamali, A. A., & Sohail, M. A. (2018). Non Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment of Lipid Profile Estimation in Different Grades of Fatty Liver on Ultrasound. *Open Journal of Preventive Medicine*, 08(03), 70–83. <https://doi.org/10.4236/OJPM.2018.83007>
- Torruellas, C., French, S. W. and Medici, V. (2014) 'Diagnosis of alcoholic liver disease', *World Journal of Gastroenterology*, 20(33), pp. 11684–11699. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11684.
- Toshikuni, N., Tsutsumi, M. and Arisawa, T. (2014) 'Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease', *World Journal of Gastroenterology*, 20(26), pp. 8393–8406. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8393.
- Toth, P. P. (2016) 'Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease', *Vascular Health and Risk Management*, 12, pp. 171–183. doi: 10.2147/VHRM.S104369.
- Yeh, M. M. and Brunt, E. M. (2014) 'Pathological features of fatty liver disease', *Gastroenterology*, 147(4), pp. 754–764. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.056.
- Younossi, Z. *et al.* (2018) 'Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention', *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15(1), pp. 11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
- Younossi, Z. M. *et al.* (2016) 'Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes', *Hepatology*, 64(1), pp. 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Younossi, Z. M. (2019) 'Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective', *Journal of Hepatology*, 70(3), pp. 531–544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
- Zahoor, A., Iqbal, I. ` , Naseem, S., & Choudhary, Z. I. (2020). Association of Lipid Profile with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease diagnosed on Ultrasound. *Journal of Rawalpindi Medical College*, 24(4), 334–338.

<https://doi.org/10.37939/JRMC.V24I4.1398>

Zhang, S. *et al.* (2017) 'The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease', *Lipids in Health and Disease*, 16(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12944-017-0409-6.

Zimmermann, E. *et al.* (2015) 'Body mass index in school-aged children and the risk of routinely diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in adulthood: a prospective study based on the Copenhagen School Health Records Register', *BMJ open*, 5(4), p. e006998. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006998.

