



**PENYAKIT PERLEMAKAN HATI NON-ALKOHOLIK PADA
SINDROMA METABOLIK DEWASA**

**Gambaran klinik dan hubungan antara jumlah komponen sindroma
metabolik yang terganggu dengan derajat ultrasonografi**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa Program Strata-1 Kedokteran Umum**

**GABRIELLA ARIANA CININTA SARI
G2A008085**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**PENYAKIT PERLEMAKAN HATI NON-ALKOHOLIK PADA
SINDROMA METABOLIK DEWASA**

**Gambaran klinik dan hubungan antara jumlah komponen sindroma
metabolik yang terganggu dengan derajat ultrasonografi**

Disusun oleh:

**GABRIELLA ARIANA CININTA SARI
G2A008085**

Telah disetujui

Semarang, 28 Juli 2012

Pembimbing I

**dr. Hery Djagat Purnomo, Sp PD-KGEH
196604151995031001**

Ketua Penguji

Penguji

**dr. Pudjadi S U
195002201976031002**

**dr. Yosef Purwoko, M.Kes., Sp PD
196612301997021001**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Gabriella Ariana Cininta Sari
NIM : G2A008085
Program Studi : Program Pendidikan S-1 Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkoholik pada Sindroma
Metabolik Dewasa : gambaran klinik dan hubungan
antara jumlah komponen sindroma metabolik yang
terganggu dengan derajat ultrasonografi

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. KTI ini ditulis sendiri dengan tulisan saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
2. KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasikan dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
3. Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar pustaka.

Semarang, 23 Juli 2012
Yang membuat pernyataan,

Gabriella Ariana Cininta Sari

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan akhir hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi persyaratan untuk mencapai gelar sarjana strata-1 kedokteran umum Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari bahwa laporan akhir hasil Karya Tulis Ilmiah ini tidak akan terwujud tanpa adanya petunjuk, bantuan, serta bimbingan dari berbagai pihak yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyusun laporan akhir hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Untuk itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Sudharto P. Hadi, MES, Ph.D., Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
2. dr. Endang Ambarwati, Sp.KFR(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
3. dr. Hery Djagat Purnomo, Sp.PD-KGEH selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu serta perhatiannya untuk memberikan bimbingan dan arahan yang sangat bermanfaat bagi penulis sehingga dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. Yosef Purwoko, M.Kes., Sp.PD selaku penguji dan dr. Pudjadi S U selaku ketua penguji.
5. Petugas Rekam Medis di Paviliun Garuda RSUP dr. Kariadi Semarang yang bersedia membantu dan memberikan ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian.
6. Seluruh responden yang telah bersedia ikut dalam penelitian ini.

7. Kepada ayahanda dr. F. Soemanto PM, Sp PD-KGEH dan ibunda Rosalina Sri Irianingsih tercinta, terima kasih yang tak terhingga atas doa, dorongan, dan semangat serta cinta kasih, bimbingan, nasehat, dan bantuan baik moril maupun materiil, yang telah menjadi pendorong utama dalam menyelesaikan pendidikan.
8. Julius Robinhood yang telah menemani keseharian penulis, memberikan semangat serta dukungan doa bagi penulis.
9. Sahabat dan teman-teman Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro angkatan 2008 yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang memberikan semangat dan masukkan untuk Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat penulis harapkan dari pembaca agar Karya Tulis Ilmiah ini menjadi lebih baik. Besar harapan penulis semoga Karya Tulis Ilmiah ini bermanfaat bagi semua pihak.

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
ABSTRAK.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Permasalahan	4
1.3 Tujuan penelitian.....	4
1.4 Manfaat penelitian.....	5
1.5 Keaslian penelitian.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>	7
2.1.1 Definisi <i>NAFLD</i>	7
2.1.2 Definisi resistensi insulin dan sindroma metabolik	9
2.1.3 Epidemiologi <i>NAFLD</i>	11
2.1.4 Faktor risiko <i>NAFLD</i>	12
2.1.5 Patogenesis <i>NAFLD</i>	15
2.1.6 Perjalanan alamiah <i>NAFLD</i>	17
2.1.7 Manifestasi klinik <i>NAFLD</i>	18
2.2 Diagnosis <i>NAFLD</i>	19

2.2.1 Pemeriksaan laboratorium.....	19
2.2.2 Pencitraan.....	20
2.2.3 Biopsi hati	22
2.3 Pengelolaan <i>NAFLD</i>	22
BAB 3 KERANGKA TEORI,KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS...	24
3.1 Kerangka teori.....	24
3.2 Kerangka konsep.....	24
3.3 Hipotesis penelitian.....	25
BAB 4 METODE PENELITIAN	26
4.1 Ruang lingkup penelitian	26
4.2 Tempat dan waktu penelitian	26
4.3 Rancangan penelitian	26
4.4 Populasi dan sampel.....	27
4.5 Variabel penelitian	29
4.6 Definisi operasional	30
4.7 Cara pengumpulan data.....	31
4.8 Alur penelitian.....	33
4.9 Analisis data.....	33
4.10 Etika penelitian	34
4.11 Jadwal penelitian.....	34
BAB 5 HASIL PENELITIAN	35
BAB 6 PEMBAHASAN.....	45
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Beberapa penyebab perlemakan hati	8
Tabel 2. Kriteria Sindroma Metabolik	10
Tabel 3. Prevalensi <i>NAFLD</i> pada populasi umum dan kelompok risiko tinggi negara-negara kawasan Asia-Pasifik	14
Tabel 4. Derajat perlemakan hati secara Ultrasonografi.....	21
Tabel 5. Jadwal penelitian.....	34
Tabel 6. Proporsi Manifestasi Klinik Pasien <i>NAFLD</i> dan <i>NAFLD</i> pada SM ..	35
Tabel 7. Demografi, parameter klinik dan laborat 36 penderita <i>NAFLD</i> pada SM.....	36
Tabel 8. Keluhan utama penderita <i>NAFLD</i> pada SM	37
Tabel 9. Derajat Sindroma Metabolik.....	42
Tabel 10. Derajat perlemakan hati secara USG	43
Tabel 11. Hasil SPSS hubungan antara jumlah komponen Sindroma Metabolik dengan derajat perlemakan hati secara Ultrasonografi sebelum ditransformasi	44
Tabel 12. Hubungan antara Derajat Sindroma Metabolik dengan Derajat Perlemakan Hati secara USG	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis penyakit perlemakan hati non alkoholik	16
Gambar 2. Ultrasonografi sagital	21
Gambar 3. Jenis kelamin dan kelompok usia penderita <i>NAFLD</i> pada SM.....	37
Gambar 4. Diagram keluhan utama penderita <i>NAFLD</i> pada SM	38
Gambar 5. Diagram peningkatan ALT dan AST penderita <i>NAFLD</i> pada SM ...	38
Gambar 6. Grafik derajat kegemukan penderita berdasarkan IMT	39
Gambar 7. Profil lemak penderita <i>NAFLD</i> pada SM.....	40
Gambar 8. Diabetes Mellitus penderita <i>NAFLD</i> pada SM.....	40
Gambar 9. Hipertensi penderita <i>NAFLD</i> pada SM	41
Gambar 10. Derajat Sindroma Metabolik	42
Gambar 11. Diagram derajat perlemakan hati secara USG	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. *Ethical Clearance*

Lampiran 2. *Spreadsheet data*

Lampiran 3. Hasil Analisis

Lampiran 4. Biodata mahasiswa

DAFTAR SINGKATAN

ALT	: Alanine aminotransferase
AST	: Aspartate aminotransferase
ATP III	: Adult treatment panel III
BMI	: Body mass index
CT scan	: Computerized tomography scan
DM	: Diabetes mellitus
DMT 2	: Diabetes mellitus tipe 2
GGT	: Gamma glutamyl transpeptidase
HDL	: High density lipoprotein
HMG-CoA	: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
IDF	: International Diabetes Federation
INR	: International normalized ratio
LDL	: Low density lipoprotein
MN	: mononuclear
MRI	: Magnetic resonance imaging
NAFLD	: Non alcoholic fatty liver disease
NASH	: Non-alcoholic steatohepatitis
NCEP	: National cholesterol education program
NHANES	: National health and nutrition examination survey
PMN	: polymorphonuclear
PPAR- γ	: peroxisome proliferator-activated receptors gamma
RI	: resistensi insulin
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SM	: Sindroma metabolik
TGF- β	: Transforming growth factor beta
TNF- α	: Tumor necrosis factor alpha
UDCA	: Ursodeoxycholic acid

USG : Ultrasonografi

WHO : *World Health Organization*

ABSTRAK

Latar Belakang Penyakit perlemakan hati non-alkoholik (*NAFLD*) adalah manifestasi hati pada sindroma metabolik (SM). Pada masa kini prevalensi *NAFLD* di negara maju dan negara berkembang meningkat, selaras dengan peningkatan SM.

Tujuan Mengetahui spektrum klinik penderita *NAFLD* pada SM dewasa dan membuktikan adanya hubungan antara jumlah komponen SM yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara ultrasonografi (USG).

Metode Penelitian observasional dengan desain *cross-sectional*, dari data sekunder rekam medik penderita *NAFLD* pada SM yang berobat di RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 2009-2010. Data deskriptif spektrum klinik, laboratorik dan USG dipresentasikan dengan kisaran, rerata \pm simpang baku (SB), nilai tengah, dan proporsi. Studi analitik antara komponen SM yang terganggu dan derajat perlemakan hati secara USG dilakukan dengan uji statistik Chi-square, nilai $p < 0,05$, dengan menggunakan program komputer SPSS 15.

Hasil Tiga puluh enam penderita *NAFLD* pada SM masuk dalam penelitian. Rasio laki-laki : perempuan adalah 2:1. Usia penderita berkisar 23-74 tahun, rerata \pm SB $45,97 \pm 11,19$ tahun dan nilai tengah 48 tahun. Sebagian besar penderita disertai keluhan khas *NAFLD*. Proporsi obesitas 91,67%, hipertrigliserid 91,67%, hipertensi 61,11% dan DM 30,56%. Hubungan antara jumlah komponen SM yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara USG secara statistik tidak bermakna ($p=0,214$).

Kesimpulan Manifestasi klinik SM yang terbanyak pada penderita *NAFLD* berturut-turut adalah obesitas, hipertrigliseridemi, hipertensi dan DM. Tidak ada hubungan antara jumlah komponen SM yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara USG.

Kata kunci : Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkoholik, Sindroma Metabolik

ABSTRACT

Background *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a hepatic manifestation of Metabolic Syndrome (MS). Recently, the prevalence of NAFLD in developed and developing countries were increased, related to the increasing prevalence of MS.*

Aim *to know the clinical spectrum of NAFLD in MS, and the association between the amount of MS components disturbed with the degree of fatty liver by ultrasonography (USG).*

Methods *Observational study, cross sectional design from secondary data of NAFLD patients with MS in Dr. Kariadi general hospital, Semarang during 2009-2010. Descriptive data of clinical spectrum, laboratory, and USG represented by range, mean \pm SD, median, and proportion. Chi-square test with $p < 0.05$ were used to statistical analysis the association between MS components and the degree of fatty liver by USG. Statistical analyze were conducted by SPSS 15 computer program.*

Results *Thirty-six NAFLD patients with MS were included in this study. Male to female ratio were 2:1. The range of age were 23-74 year, the mean \pm SD were 45.97 ± 11.19 year, and the median was 48 year. Mostly patients were presented with classical symptoms of NAFLD. The proportion of obesity was 91.67%, hypertriglycerid was 91.67%, hypertension was 61.11%, and DM was 30.56%. the association between MS components disturbed and the degree of fatty liver by USG were not statistically significant ($p=0.214$).*

Conclusions *The most clinical manifestations of MS in NAFLD patients were obesity, hypertriglycerid, hypertension and DM. No association between MS components disturbed and the degree of fatty liver by USG.*

Key words : *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic Syndrome*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit hati non-alkoholik atau *Non-alcoholic fatty liver disease* (selanjutnya disingkat *NAFLD*) adalah spektrum kelainan hati yang mirip dengan penyakit hati alkoholik, yang terjadi pada penderita yang tidak mengonsumsi alkohol. Spektrum kelainan hati pada *NAFLD* adalah meliputi *steatosis* (perlemakan), *steatohepatitis* (perlemakan dan peradangan hati, *Non-alcoholic steatohepatitis / NASH*), fibrosis hati dan sirosis hati.¹

Sebagian besar penderita *NAFLD* adalah disebabkan atau berhubungan erat dengan satu atau beberapa komponen sindroma metabolik (SM), yaitu resistensi insulin, intoleransi glukosa atau diabetes mellitus; obesitas sentral; dislipidemia; dan hipertensi.¹ Sehingga dapat dianggap *NAFLD* merupakan kelainan hati sebagai manifestasi hati pada penderita SM. Kriteria SM yang terbaru dan belakangan ini secara luas digunakan pada berbagai penelitian *NAFLD* adalah kriteria International Diabetes Federation (IDF, 2005). Kriteria IDF 2005 yang terdiri atas lima komponen, yaitu: obesitas sentral (ditetapkan secara spesifik tergantung etnik/ bangsa), trigliserid tinggi (atau dalam terapi spesifik), kolesterol HDL rendah (atau dalam terapi spesifik), tekanan darah tinggi (dalam terapi atau pernah didiagnosis hipertensi), dan gula darah puasa tinggi (atau didiagnosis DM tipe 2). Diagnosis SM ditegakkan bila didapatkan minimal 3 dari 5 komponen tersebut positif.²

Pada masa kini prevalensi *NAFLD* diseluruh dunia terjadi peningkatan dengan pesat, selaras dengan peningkatan prevalensi obesitas, hiperlipidemia dan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) di populasi umum. Di negara Barat, *NAFLD* merupakan masalah kesehatan umum dan penyebab utama penyakit hati. Prevalensi *NAFLD* di negara Barat pada populasi dewasa sekitar 20-40%. Spektrum *NAFLD* yang berat, yaitu steatohepatitis (*NASH*) diperkirakan terdapat pada 2-3% populasi umum, dan meningkat hingga 37% pada obesitas. Demikian juga terjadi peningkatan prevalensi *NAFLD* pada anak-anak dan remaja, diperkirakan sekitar 3% dan meningkat hingga 53% pada anak yang obesitas.¹

Di beberapa negara Asia, juga dilaporkan terjadi peningkatan prevalensi *NAFLD*, diperkirakan sekitar 5% sampai 40%, tergantung populasi yang diteliti.³ Di Jepang, prevalensi *NAFLD* pada populasi umum tahun 1988 sekitar 9-14%, akan tetapi dua dekade terakhir terjadi peningkatan *NAFLD* yang signifikan pada populasi obesitas.³ Prevalensi *NAFLD* di India sekitar 5% - 28%, dimana obesitas sentral dan diabetes merupakan faktor predisposisi yang paling sering terjadi, dan resistensi insulin terdeteksi hampir secara keseluruhan.³ Di China dengan USG hati didapatkan prevalensi *NAFLD* di populasi umum sekitar 15%. Belakangan ini dengan meningkatnya prevalensi obesitas, prevalensi *NAFLD* diperkirakan meningkat dua kalinya.⁴ Di Indonesia sampai saat ini belum ada data prevalensi *NAFLD* pada populasi umum. Penelitian Hasan pada populasi urban di Jakarta dengan USG hati didapatkan prevalensi *NAFLD* sekitar 30%.⁵ Di RSUP dr. Kariadi Semarang dengan pemeriksaan USG hati pada tahun 2005-2009

didapatkan peningkatan kasus perlemakan hati dari tahun ketahun, masing-masing pertahun adalah 4%, 4.5%, 5%, 6% dan 7%.⁶

Gejala klinik dari *NAFLD* seringkali tidak khas, dapat tanpa gejala (asimtomatik) atau dengan gejala, diantaranya keluhan pada perut dan gangguan toleransi fisik. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan obesitas sentral, hepatomegali, dan hipertensi.^{7,8}

Diagnosis *NAFLD* dalam klinik biasanya ditegakkan dengan berbagai pemeriksaan penunjang, antara lain: pencitraan hati (USG, CT scan, MRI, fibroscan), pemeriksaan laboratorium (AST, ALT, dll), dan histopatologi hati dari biopsi hati.^{7,8} Pada penderita *NAFLD*, dapat dijumpai adanya kenaikan kadar AST, ALT ataupun keduanya.⁷ Gambaran khas USG hati pada penderita *NAFLD* adalah: hiperekogenik hati yang difus (*bright liver*) dibanding ginjal^{7,8}. Berdasarkan penilaian tingkat ekogenitas dan gambaran pembuluh darah dalam hati, secara USG perlemakan hati dapat dibedakan dalam 3 derajat yakni: ringan, sedang dan berat. Derajat ringan: peningkatan ekogenitas difus ringan tetapi gambaran pembuluh darah intrahepatik masih normal. Derajat sedang: peningkatan ekogenitas sedang dengan sedikit kerusakan pembuluh darah hepatic. Derajat berat: ditandai dengan peningkatan ekogenitas hati nyata dengan sulitnya visualisasi dari dinding vena porta dan diafragma. Bagian hati yang lebih dalam juga mungkin sulit di visualisasikan.^{9,10}

Pada praktek klinik sehari-hari dan pada populasi umum diagnosis *NAFLD* ditetapkan dengan anamnesis, pemeriksaan klinik, pemeriksaan laboratorium SM, uji faal hati dan pemeriksaan USG hati. Pemeriksaan laboratorium untuk

diagnosis SM meliputi kadar trigliserid darah puasa, kolesterol HDL darah puasa, dan gula darah puasa. Pemeriksaan laboratorium uji faal hati yang umum diperiksa adalah kadar AST dan ALT dalam darah.

Peneliti ingin mengetahui gambaran klinik dan laboratorik penderita *NAFLD* pada SM dewasa yang datang berobat di RSUP dr. Kariadi Semarang, dan menilai ada tidaknya hubungan antara jumlah komponen SM yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara USG. Penelitian ini merupakan ‘Penelitian Payung’ dari penelitian Hery Djagat Purnomo dengan judul “Peranan sindroma metabolik, resistensi insulin, kadar plasma TNF-alfa dan polimorfisme gen TNF-alfa pada keparahan *NAFLD* di Indonesia”.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan diatas, maka rumusan masalah penelitian adalah sebagai berikut:

- a. Bagaimanakah gambaran klinik dan laboratorik *NAFLD* pada penderita sindroma metabolik dewasa?
- b. Apakah pada penderita *NAFLD* terdapat hubungan antara jumlah komponen sindroma metabolik yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara USG?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui gambaran klinik dan laboratorik *NAFLD* pada penderita sindroma metabolik dewasa dan membuktikan adanya hubungan antara jumlah

komponen sindroma metabolik yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara USG.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mendeskripsikan spektrum klinik dan laboratorik penderita *NAFLD* pada sindroma metabolik dewasa, meliputi: keluhan penderita, IMT/ BMI, obesitas sentral, hipertensi, gambaran USG hati, dan kelainan laborat (kadar ALT, AST, gula darah puasa, kolesterol HDL darah puasa, dan trigliserid darah puasa).
- b. Membuktikan adanya hubungan antara jumlah komponen sindroma metabolik yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara USG pada penderita *NAFLD*.

1.4 Manfaat penelitian

1. Segi akademik: memberikan kontribusi ilmiah tentang gambaran klinik *NAFLD* dan hubungan antara jumlah komponen sindroma metabolik yang terganggu dengan derajat kelainan USG hati.
2. Segi penelitian: dapat digunakan sebagai dasar penelitian *NAFLD* selanjutnya yang lebih mendalam dan spesifik.
3. Segi pelayanan kesehatan: memberikan informasi bagi para klinisi sebagai acuan dalam pengelolaan penderita *NAFLD*, dan bagi masyarakat agar waspada dan melakukan usaha pencegahan primer dan sekunder.

1.5 Keaslian Penelitian

Beberapa tahun belakangan ini mulai banyak dilakukan penelitian *NAFLD* di beberapa sentra pendidikan atau rumah sakit besar di Indonesia. Sebagian besar penelitian adalah insidensi dan meneliti beberapa faktor resiko *NAFLD*. Sepengetahuan penulis, penelitian mengenai gambaran klinik *NAFLD* dan menilai hubungan antara jumlah komponen sindroma metabolik yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara USG *belum pernah diteliti di Indonesia*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 ‘Non-alcoholic Fatty Liver Diseases’ (NAFLD)

2.1.1 Definisi NAFLD

Ludwig dkk. pada tahun 1979-1980 adalah ahli yang pertama kali memberikan istilah *non-alcoholic steato-hepatitis (NASH)* pada sejumlah pasien dengan kelainan histologi hati yang menyerupai penyakit hati alkoholik, tetapi dengan riwayat asupan alkohol yang kurang bermakna. Kemudian diikuti peneliti lain yang melaporkan seri kasus serupa. Beberapa dekade belakangan ini penelitian tentang penyakit tersebut berkembang dengan pesat dan meluas di seluruh dunia. Penelitian selanjutnya meliputi segi epidemiologi, faktor resiko, patogenesis, perjalanan alamiah, dan pengelolaan penderita. Pada masa kini terhadap kelompok penyakit tersebut digunakan istilah *Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)* daripada *NASH*, karena istilah *NAFLD* dianggap lebih tepat.²

Definisi ‘*Non-alcoholic Fatty Liver Diseases*’ (*NAFLD*) adalah kelainan hati mirip dengan penyakit hati alkoholik yang terjadi pada seseorang bukan peminum alkohol, dengan spektrum kelainan hati meliputi perlemakan hati saja (simple steatosis), perlemakan dengan peradangan hati (*NASH*), sampai dengan fibrosis dan sirosis.^{1,2} Dalam bahasa Indonesia istilah *NAFLD* diterjemahkan sebagai penyakit perlemakan hati non-alkoholik.^{7,8} Batasan nilai atas dari ‘non alkoholik’ adalah jumlah konsumsi alkohol untuk wanita 20 gram/hari dan untuk laki-laki 30 gram/hari.¹²

Menurut pedoman AASLD tahun 2012 definisi *NAFLD* adalah memerlukan persyaratan sebagai berikut: (a) ada bukti steatosis dengan pencitraan atau histologi hati dan (b) tidak ada penyebab sekunder akumulasi lemak pada hati seperti konsumsi alkohol yang bermakna, penggunaan obat yang steatogenik atau penyakit heriditer.¹³ (lihat tabel 1).

Telah diketahui banyak kondisi atau penyakit lain yang menyebabkan steatosis tanpa atau dengan hepatitis (steatohepatitis), selain akibat alkohol dan non-alkoholik. Dikenal 4 golongan penyebab penyakit tersebut, yaitu: nutrisi, obat-obatan, kelainan metabolik atau genetik, dan penyebab lain-lain.¹¹ (tabel 1).

Tabel 1. Beberapa penyebab perlemakan hati¹¹

Nutrisi	Obat	Metabolik atau Genetik	Lain-lain
Protein-Kalori-Malnutrisi (PKM)	Glukokortikoid	Lipodistropia	Penyakit
Kelaparan	Estrogen sintetis	Disbetalipoproteinemia	Peradangan Usus
Nutrisi Parenteral Total	Calsium-blocker	Peny. Weber-Christian	Divertikulusis Usus
Berat badan turun cepat	Amidarone	Peny. Wolman	Halus + <i>bacterial overgrowht</i>
Operasi bedah pintas - untuk kegemukan	Taxomifen	Kolesterol Ester - <i>Storage</i>	Infeksi H.I.V
	Metotreksat	Perlemakan hati akuta pada kehamilan	Hepatotoksin lingkungan: Fosfor, Petrokemikal, Jamur beracun, Bahan organik
	Perheksilin - maleat		Toksin Bacillus - cercus
	Asam Valproic		
	Cocain		
	Obat anti-virus: Zidofudin, Didanosin, Fialudin.		

Bila tidak dijelaskan secara khusus, istilah *NAFLD* diperuntukkan khusus sebagai manifestasi hati pada seseorang dengan resistensi insulin dan sindroma metabolik.

2.1.2 Definisi Resistensi Insulin dan Sindroma Metabolik

Reaven pada tahun 1988 adalah ahli yang pertama kali mendeskripsikan suatu kelompok kelainan metabolik dimana resistensi insulin (RI) sebagai komponen utama dalam patofisiologinya. Waktu itu disebut sebagai '*Syndroma X*'. Selanjutnya mempunyai sebutan atau istilah lain seperti '*The Deadly Death*', '*Insulin Resistance Syndrome*' dan yang terakhir adalah '*Metabolic Syndrome*' (Sindroma Metabolik/ SM).^{2,12} Pada masa kini istilah SM digunakan secara universal diseluruh dunia.

Secara definisi SM adalah konstelasi dari beberapa kelainan metabolik yang terdiri atas: obesitas sentral, kadar kolesterol HDL rendah, kadar trigliserid tinggi, hipertensi dan kadar gula darah puasa tinggi.^{2,12}

Resistensi Insulin adalah suatu kondisi dimana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin, sehingga terjadi kompensasi tubuh dengan peningkatan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. RI adalah komponen utama dan merupakan sentral patofisiologi dari berbagai kelainan metabolik pada SM. Akibatnya dapat terjadi berbagai manifestasi klinik yang serius seperti penyakit Diabetes Mellitus tipe 2 (DMT2), penyakit kardiovaskuler, NAFLD, dan sebagainya.¹²

Tabel 2. Kriteria Sindroma Metabolik menurut WHO 1999.^{12,14}

World Health Organization (WHO) 1999

Diabetes atau gangguan toleransi glukosa atau resistensi insulin.

Ditambah 2 atau lebih dari tersebut:

1. Obesitas: BMI > 30 kg/m² atau lingkar pinggang (WC) > 0.9 (P) and 0.85 (W)
2. Dislipidemia: Trigliserid \geq 150 mg/dl (1.7 mmol/l) atau Kolesterol-HDL < 35 mg/dl (0.9 mmol/l) (Pria) and < 39 mg/dl (1.0 mmol/l) (Wanita)
3. Hipertensi: Tekanan darah \geq 140/90 mmHg atau dalam terapi
4. Mikroalbuminuria: Ekskresi Albumin \geq 20 ug/min atau Ratio Albumin: Creatinine \geq 30 mg/g

National Cholesterol Education Programme (ATP III) 2001

Tiga atau lebih dari tersebut:

1. Obesitas Sentral: lingkar pinggang (WC) > 102 cm (P) or > 88 cm (W)
2. Hipertrigliserid: \geq 150 mg/dl (1.7 mmol/l)
3. Kolesterol HDL rendah: < 40 mg/dl (1.03 mmol/l) (P) dan < 1.29 mmol/l (50 mg/dl) (W)
4. Hipertensi: Tekanan darah \geq 130/85 mmHg atau dalam terapi
5. Gula Darah Puasa: \geq 110 mg/dl (6.1 mmol/l)

International Diabetes Federation (IDF)

Metabolic Syndrome World-wide Definition, 2005

Obesitas Sentral : lingkar pinggang (WC) secara spesifik tergantung etnik. **

Ditambah 2 dari tersebut:

1. Trigliserid tinggi: \geq 150 mg/dl (1.7 mol/l) atau dalam terapi spesifik
2. Kolesterol HDL rendah: \leq 40 mg/dl (1.03 mmol/l) (P), \leq 50 mg/dl (1.29 mmol/l) (W) atau dalam terapi spesifik
3. Tekanan Darah tinggi: Sistolik > 130 mmHg atau Diastolik > 85 mmHg atau dalam terapi atau pernah didiagnosis hipertensi.
4. Gula Darah Puasa tinggi: > 100 mg/dl (5.6 mmol/l) atau didiagnosis DM tipe 2.

Catatan:

* Singkatan: BMI= Body Mass Index; WC= waist circumference; P= pria dan W= wanita

** Lingkar pinggang: nilai spesifik bangsa Asia Selatan dan China adalah Pria \geq 90 cm, Wanita \geq 80 cm.

Dalam kepustakaan terdapat beberapa kriteria SM yang dibuat oleh beberapa organisasi kesehatan antara lain oleh World Health Organization (WHO), National Cholesterol Education Program (ATP III), dan yang terbaru oleh International Diabetes Federation (IDF).^{12,14} (tabel no.2). Kriteria tersebut dibuat dengan tujuan untuk penyeragaman diagnosis SM yang diharapkan akan diterapkan dalam praktek klinik, studi epidemiologi dan penelitian terkait.¹⁴

Dari dua kriteria SM terakhir tersebut, yakni NCEP ATP III dan IDF, dapat disimpulkan bahwa diagnosis SM dapat ditegakkan bila didapatkan positif 3 dari 5 komponen SM, yang terdiri atas: obesitas sentral, trigliserid tinggi, kolesterol-HDL rendah, tekanan darah tinggi dan gula darah puasa tinggi. Belakangan ini kriteria IDF 2005 lebih banyak, lebih luas dipakai dan mencantumkan kriteria lingkar pinggang secara spesifik tergantung etnik/ bangsa.

2.1.3 Epidemiologi *NAFLD*

Beberapa dekade belakangan ini prevalensi *NAFLD* di seluruh dunia meningkat dengan pesat. Hal ini berhubungan dengan meningkatnya kasus obesitas dan DM tipe 2. *NAFLD* merupakan penyakit hati yang banyak dijumpai di negara-negara industri di Barat, yakni mengenai 20% - 40% dari populasi umum.¹ Belakangan ini prevalensi *NAFLD* di negara Asia juga menunjukkan peningkatan. Berdasarkan survei dengan USG hati didapatkan sekitar 5% - 40% prevalensi *NAFLD* dari populasi umum penduduk Asia.³ Dilaporkan prevalensi *NAFLD* pada populasi umum di Korea 18%, di Taiwan 11,5% - 41%, di Singapura diperkirakan sekitar 5%. Prevalensi *NAFLD* di Cina Timur dan Cina Selatan sebesar 17% dan 15%.⁴ Studi pada suatu populasi urban di Indonesia

didapatkan prevalensi *NAFLD* sebanyak 30% dengan faktor resiko terbesar adalah obesitas.^{5,7}

Prevalensi *NAFLD* sangat bervariasi tergantung dari umur, jenis kelamin, dan status berat badan. *NAFLD* dilaporkan pada subjek dari segala usia termasuk anak-anak, dimana prevalensi steatosisnya pada anak lebih rendah daripada dewasa (13-15%), tetapi meningkat dengan adanya obesitas (30-80%). Prevalensi *NAFLD* meningkat sesuai dengan umur, dengan angka tertinggi pada usia 40-49 tahun. Penelitian sebelum 1990 menunjukkan bahwa *NAFLD* lebih sering terjadi pada perempuan (53-85%), akan tetapi penelitian belakangan ini menunjukkan frekuensi yang sama pada laki-laki dan perempuan, yakni sekitar 50%.¹⁶

2.1.4 Faktor risiko *NAFLD*

Terdapat beberapa faktor risiko yang dianggap berperan dalam patogenesis *NAFLD*. Faktor risiko yang telah diketahui adalah faktor resistensi insulin (RI), obesitas, diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) dan sindroma metabolik (SM).

Resistensi insulin (RI) merupakan komponen penting dalam patofisiologi *NAFLD*, dan berhubungan dengan prevalensi *NAFLD* dan *NASH* terutama di negara Barat.¹⁵ Resistensi insulin yang disertai hiperinsulinemia merupakan suatu fitur klinis yang khas dari penyakit DMT2 dan SM. Dengan meningkatnya prevalensi SM di masyarakat/ penduduk suatu negara, maka tentunya akan disertai meningkatnya prevalensi *NAFLD*. Pada masa kini *NAFLD* dianggap sebagai salah satu manifestasi kelainan hati dari SM. Banyak penelitian prevalensi *NAFLD* yang dihubungkan dengan berbagai komponen dari SM. Obesitas, DMT2

dan hiperlipidemia adalah faktor risiko yang sering dijumpai pada penderita *NAFLD*.

Dengan adanya peningkatan prevalensi obesitas di Amerika Serikat dan hubungan antara obesitas dengan *NAFLD*, maka prevalensi *NAFLD* diperkirakan juga meningkat. Data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) pada tahun 1999-2002, menunjukkan peningkatan proporsi penduduk Amerika Serikat yang *overweight* (BMI > 25) menjadi 65%, dan *obese* (BMI>30) menjadi 30.1%. Suatu penelitian di negara maju terhadap populasi umum dengan obesitas didapatkan 60% dengan perlemakan hati sederhana, 20-25% NASH, dan 2-3% sirosis. Disebutkan pula perlemakan hati didapatkan pada 70% penderita DM tipe 2 dan pada 60% penderita dislipidemia.⁷ Amarpurkar dkk. (2007) melaporkan ringkasan prevalensi *NAFLD* pada populasi dewasa dan populasi dengan risiko tinggi di beberapa negara di kawasan Asia Pasifik.³ (tabel 3).

Sebagian besar penderita dengan faktor risiko RI, obesitas dan SM terjadi perlemakan hati sederhana, akan tetapi hanya sebagian kecil penderita yang berkembang menjadi *NASH* dan sirosis. Disamping faktor-faktor risiko tersebut diatas, diduga ada faktor lain pada seseorang yang memacu atau menyebabkan penyakit berkembang menjadi *NASH*. Disamping faktor-faktor risiko tersebut diatas, diduga ada beberapa faktor lain yang mempengaruhi perkembangan atau keparahan *NAFLD*. Faktor lingkungan, faktor kepekaan seseorang dan atau faktor genetik tampaknya termasuk faktor yang mempengaruhi keparahan *NAFLD*.

Tabel 3. Prevalensi *NAFLD* pada populasi umum dan kelompok resiko tinggi di negara-negara kawasan Asia-Pasifik ³

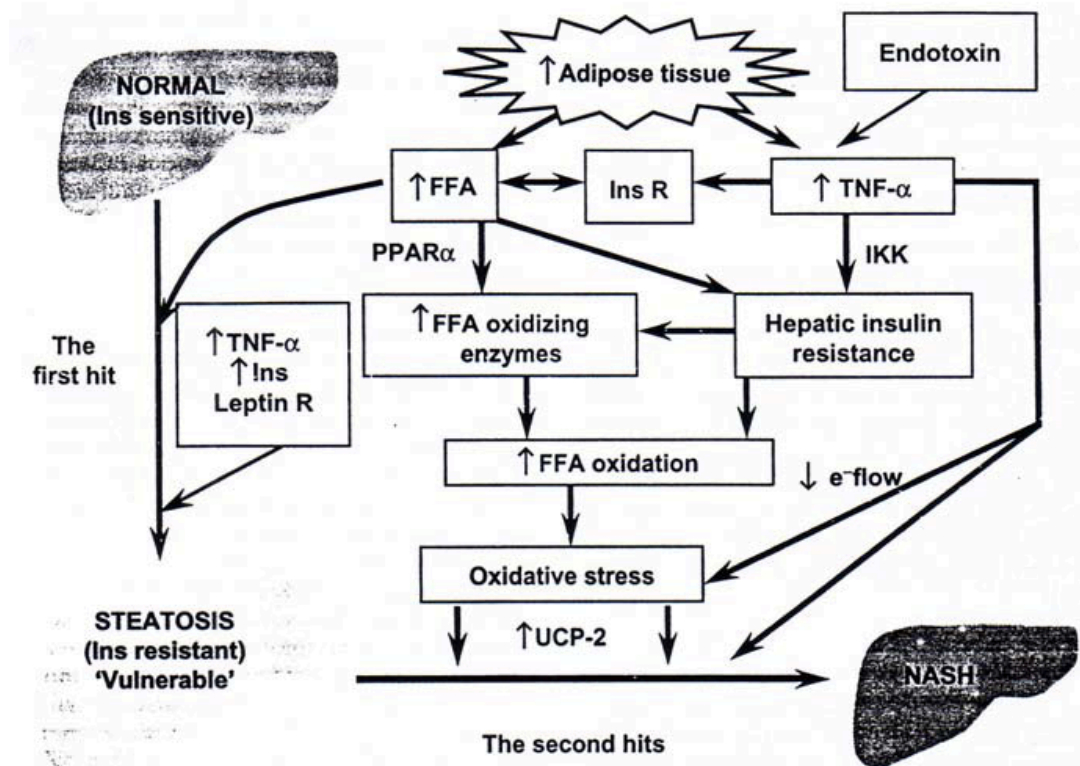
Negara	Populasi	Diabetes	Obesitas	Dislipidemia
Japan	9-30%	40-50%	50-80%	42-58%
China	5-24%	35%	70-80%	57%
Korea	~18%	35%	10-50%	26-35%
India	5-28%	30-90%	15-20%	N/R
Indonesia	~30%	~52%	~47%	~56%
Malaysia	17%			
Singapore	5%			

Beberapa faktor dalam berkembangnya keparahan *NAFLD* yang dipengaruhi faktor lingkungan dan kepekaan seseorang atau faktor genetik antara lain dari steatosis menjadi steatohepatitis, stress oksidatif, 'cytokine milieu', besaran respon imun, dan atau keparahan fibrosis. Faktor lingkungan antara lain: dietetik (asupan lemak berlebihan, kekurangan asupan anti-oksidan), aktifitas fisik (*exercise*), dan kemungkinan pertumbuhan bakteri usus berlebihan, dianggap berperan dalam patogenesis *NAFLD*. Beberapa penelitian pada kelompok keluarga (*family clustering*) dan variasi inter-etnis tentang kepekaan seseorang menunjukkan bahwa faktor genetik berperan penting dalam menentukan risiko perkembangan memberatnya *NAFLD*.¹⁸

2.1.5 Patogenesis *NAFLD*

Pengetahuan tentang patogenesis *NAFLD* masih belum seluruhnya terungkap dengan jelas. Hipotesis yang umum diterima adalah '*two hit theory*' yang dikemukakan oleh Day dan James pada tahun 1998.^{7,18} '*Hit*' pertama adalah terbentuknya perlemakan hati atau steatosis, kemudian terjadi peningkatan sensitifitas hati terhadap '*hit*' kedua, dimana terjadi inflamasi dan kerusakan sel hati, yang selanjutnya terjadi fibrosis hati. '*First Hit*' pada jaringan hati adalah penumpukan lemak di hepatosit yang disebabkan oleh beberapa keadaan seperti dislipidemia, diabetes dan obesitas. Dalam keadaan normal, asam lemak bebas masuk kehati melalui sirkulasi darah, kemudian dalam hati akan dimetabolisir lebih lanjut seperti re-esterifikasi menjadi trigliserid atau digunakan untuk pembentukan lemak lainnya. Adanya lemak dalam tubuh yang berlebih, misalkan peningkatan jaringan lemak tubuh, khususnya obesitas sentral akan meningkatkan penglepasan asam lemak bebas yang kemudian menumpuk dalam hepatosit. Hal ini akan diikuti peningkatan oksidasi dan esterifikasi lemak. Proses ini terfokus pada mitokondria sel hati sehingga akhirnya terjadi kerusakan mitokondria. Proses tersebut merupakan '*Second Hit*'. Peningkatan stress oksidatif sendiri dapat juga terjadi karena resistensi insulin, serta terjadi berbagai peningkatan antara lain: kadar endotoksin dihati, aktifitas *un-coupling protein* mitokondria, aktifitas sitokrom P-450 2E1, cadangan besi. Disamping itu juga terjadi penurunan aktifitas dari anti-oksidan. Karena stress oksidatif yang terjadi melebihi kemampuan perlawanan dari anti-oksidan, maka terjadi aktivasi sel stelata dan sitokin pro-inflamasi yang akan berlanjut dengan inflamasi yang

progresif, pembengkakan sel hati dan kematian sel, pembentukan badan Mallory, serta fibrosis.^{7,18}



Gambar 1. Patogenesis Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkoholik
Dikutip dari Hasan⁷

Meskipun hipotesis 'two hit theory' sangat populer dan banyak diterima, perkembangannya selanjutnya terdapat berbagai penemuan baru dalam dalam patogenesis NAFLD, dan penyempurnaan patogenesis NAFLD terus berlanjut. Pada masa kini makin dipercaya yang sesungguhnya terjadi adalah bukan 'two hit' akan tetapi adalah 'multi hit'.⁷

2.1.6 Perjalanan alamiah (*natural history*) *NAFLD*

Perjalanan alamiah *NAFLD* dimulai dari perlemakan hati sederhana (steatosis), kemudian berkembang menjadi steatohepatitis (*NASH*), selanjutnya terjadi peningkatan peradangan dan fibrosis, dan dapat menjadi sirosis hati.⁷ Dikarenakan belum ada studi prospektif jangka panjang, maka perjalanan alamiah *NAFLD* yang sebenarnya masih belum diketahui dengan jelas.

Pada pantauan biopsi hati serial pada penderita *NAFLD*, pada sebagian kasus terlihat jelas perkembangannya mulai steatosis menuju steatohepatitis, sampai akhirnya menjadi sirosis hati.⁷ Pada studi dengan pantauan biopsy hati secara serial selama 3.5 tahun sampai 11 tahun terhadap 257 penderita PPHNA, didapatkan 28% kasus mengalami kerusakan hati progresif, 59% kasus tidak terjadi perubahan, dan 19% kasus membaik.⁷ Peneliti lain mendapatkan hasil biopsi pada 37% kasus berkembang menjadi fibrosis, 34% kasus tidak berubah, 29% terjadi perbaikan.¹⁸

Suatu studi tentang probabilitas kesintasan (*survival probability*) terhadap 30 penderita *NAFLD* dibandingkan kontrol yang sesuai umur dan jenis kelamin, didapatkan kesintasan yang lebih pendek 5-10 tahun pada kelompok *NAFLD*. Studi terbaru terhadap 30 penderita *NAFLD* yang dipantau selama lebih 10 tahun, didapatkan kesintasan 5 tahun 67% dan kesintasan 10 tahun 59%.⁷ Banyak faktor yang diduga berperan dalam mortalitas penderita *NAFLD*, seperti komplikasinya dan ko-morbiditasnya dari obesitas dan DM, serta faktor kondisi hatinya.⁷

Dari berbagai studi prognosis mortalitas jangka panjang pada penderita *NAFLD*, hasilnya dapat disimpulkan sebagai berikut: (a) dibandingkan populasi

kontrol yang seimbang, terdapat peningkatan angka kematian pada penderita *NAFLD*. (b) penyebab kematian terbanyak pada *NAFLD* adalah berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler, dan (c) pada penderita *NASH* (bukan *NAFL*) terdapat peningkatan kematian yang berhubungan dengan penyakit hati.¹³

2.1.7 Manifestasi klinik *NAFLD*

Pada populasi umum sebagian besar penderita *NAFLD* bersifat tanpa gejala dan tanda penyakit hati (asintomatik). Dalam klinik, *NAFLD* dicurigai atau ditemukan secara kebetulan pada waktu penderita melakukan pemeriksaan rutin laboratorium, uji kesehatan umum (*general medical check-up*) atau pemeriksaan pada penyakit atau kondisi tertentu seperti hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskuler, atau obesitas.^{7,19} Pada sebagian penderita *NAFLD*, terdapat keluhan seperti sakit kepala, rasa lelah/ mudah capai dan perasaan tidak nyaman pada perut kuadran kanan atas.^{8,19,20} Pada pemeriksaan fisik kelainan yang paling sering didapatkan adalah obesitas. Pada beberapa studi '*cross sectional*' didapatkan sebanyak 30 - 100% penderita dengan obesitas.²¹ Pada awal pemeriksaan didapatkan hepatomegali pada sekitar 50% kasus *NAFLD*.

Pada pemeriksaan laborat kadang didapatkan peningkatan kadar transaminase darah yakni AST dan atau ALT. Pada umumnya dengan rasio antara AST : ALT adalah <1.^{8,18} Jika rasio AST : ALT berubah menjadi >1, hal ini menunjukkan fibrosis yang berlebih dan penyakit yang lebih progresif. Gamma Glutamyl Transferase (GGT) umumnya abnormal (>35 U/L) dan alkaline fosfatase (AP) dapat meningkat hingga dua kali harga normal (ULN = 125 U/L).²¹ Kadar feritin meningkat pada 20-50 % kasus sebagai respon fase akut.^{18,20}

Autoantibodi teridentifikasi pada 23-36% kasus *NAFLD* dan berhubungan dengan fibrosis yang lebih lanjut.²⁰

2.2 Diagnosis *NAFLD*

Diagnosis *NAFLD* ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pencitraan hati dan biopsi hati.

2.2.1 Pemeriksaan Laboratorium

Perlu diketahui bahwa pemeriksaan laboratorium tidak dapat secara akurat membedakan steatosis dengan steatohepatitis, dan *NAFLD* dengan dengan perlemakan hati alkoholik.⁷ Peningkatan kadar aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), ataupun keduanya biasa terdapat pada penderita *NAFLD*, dengan peningkatan kurang 4 kali batas normal.^{7,8} Derajat peningkatan kadar aminotransferase tidak dapat digunakan sebagai faktor prediksi. Meskipun dalam beberapa kasus kadar ALT lebih tinggi daripada kadar AST, kadar AST mungkin dapat lebih tinggi daripada kadar ALT terutama bila ada sirosis.¹⁹ The Dallas Heart Study dan Dyonisos Nutrition and Liver Study melaporkan 30 dan 25 % dari orang dewasa di Amerika dan Italia mengidap *NAFLD*. Dalam studi Bellentani ini, 79 dan 55% pasien dengan *NAFLD* mempunyai kadar aminotransferase yang normal. Hal ini menunjukkan bahwa enzim hati bukan penanda yang baik untuk diagnosis *NAFLD*.¹⁵

Pemeriksaan laboratorium lengkap pada penderita *NAFLD* adalah meliputi aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), albumin, bilirubin, international normalized ratio

(INR), dan platelet. Pemeriksaan albumin, bilirubin, dan INR dapat menunjukkan kadar abnormal pada penderita *NAFLD* yang berat – berhubungan dengan sirosis hepatis, tetapi tidak dapat diandalkan untuk membedakan tahap awal penyakit. Akan tetapi semua pemeriksaan tersebut mempunyai keterbatasan yang sama.^{22,24}

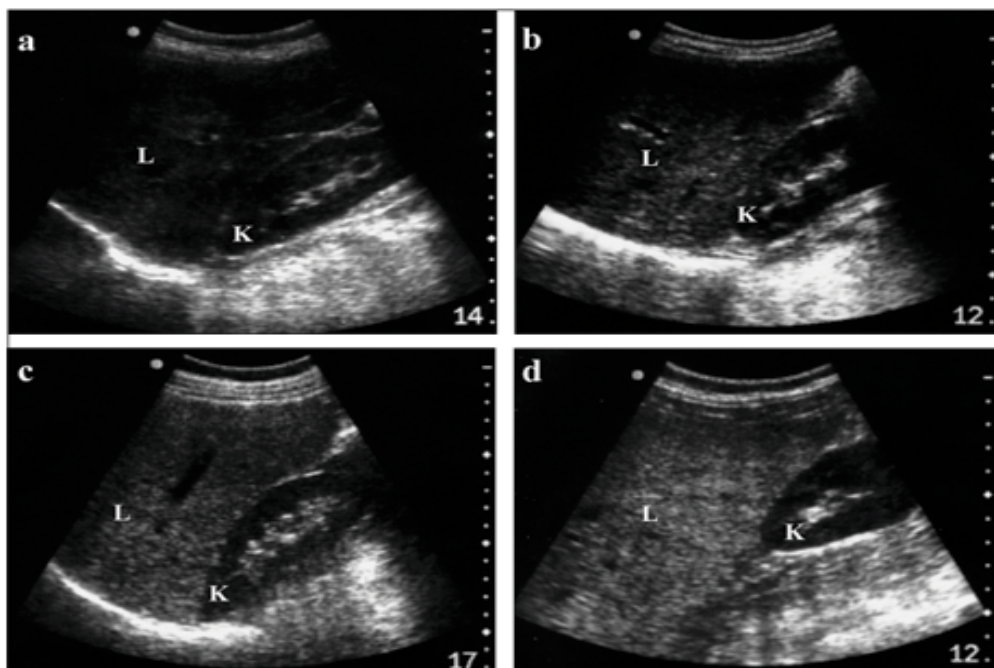
2.2.2 Pencitraan

Metode pencitraan yang umum digunakan untuk mendeteksi *NAFLD* adalah ultrasonografi (USG), computerized tomography (CT) dan magnetic resonance imaging (MRI). Untuk diagnosis *NAFLD*, pemeriksaan USG hati adalah pilihan pencitraan yang umum dan paling banyak digunakan dalam praktek klinik dan penelitian di masyarakat. Hal ini dikarenakan mudah dikerjakan, biaya relatif murah, tidak invasive, banyak tersedia dan mempunyai nilai akurasi yang baik. Untuk mendeteksi steatosis, pemeriksaan USG mempunyai sensitivitas sebesar 89% dan spesifisitas 93%.⁷ Pada pemeriksaan USG, perlemakan hati memberikan gambaran peningkatan ekogenik difus yang disebut ‘bright liver’ dengan atenuasi posterior dibandingkan dengan ekhogenitas ginjal.¹⁰ Pada umumnya perlemakan hati bersifat difus, tetapi pada beberapa kasus dapat bersifat setempat (localized) yang mengenai sebagian parenkhim hati.⁸

Berdasarkan penilaian gambaran ekogenitas hati dan pembuluh darah intrahepatik, secara USG perlemakan hati dapat dibedakan dalam 3 derajat, yakni derajat ringan, derajat sedang dan derajat berat.^{9,10} (tabel 4).

Tabel 4. Derajat perlemakan hati secara Ultrasonografi ^{9,10}

1	Derajat Ringan (<i>Mild</i>)	peningkatan ekogenitas difus parenkim hati dibandingkan dengan korteks ginjal, tetapi pembuluh darah intrahepatik masih tervisualisasi normal.
2	Derajat Sedang (<i>Moderate</i>)	peningkatan ekogenitas difus moderat parenkim hati dengan visualisasi pembuluh darah intrahepatik sedikit kabur.
3	Derajat Berat (<i>Severe</i>)	peningkatan ekogenitas hati nyata dengan sulitnya visualisasi dari dinding vena porta dan diafragma. Bagian hati yang lebih dalam juga mungkin sulit di visualisasikan.



Gambar 2. Ultrasonografi sagital menunjukkan intensitas ekhogenitas di kedua parenkima hati (L) dan korteks renal (K). Gambar (a) tidak adanya steatosis, (b) derajat ringan, (c) derajat sedang, dan (d) derajat berat.²³

Pada pemeriksaan CT-scan non-kontras, perlemakan hati tampak hipodens dan tampak lebih gelap daripada limpa. Pembuluh darah hepatic terlihat yang relatif cerah, dan dapat terjadi kesalahan diagnosis apabila pemeriksaan CT-scan dengan injeksi kontras.²⁰

Ketiga teknik pencitraan di atas (USG, CT-scan dan MRI) terbukti memiliki sensitivitas yang baik untuk mendeteksi perlemakan hati lebih dari 30%.⁷ Akan tetapi tidak ada metode pencitraan ini yang dapat membedakan antara steatosis sederhana dan *NASH* atau menunjukkan tahap fibrosis.²⁰

2.2.3 Biopsi Hati

Hasil histopatologi dari biopsi hati merupakan ‘*gold standart*’ untuk diagnosis *NAFLD*. Biopsi hati adalah satu-satunya metoda diagnosis *NAFLD* yang dapat membedakan berbagai derajat *NAFLD* dari steatosis sederhana, steatohepatitis, dengan dan tanpa fibrosis dan sirosis. Hasil biopsi hati tidak dapat digunakan untuk membedakan antara *NAFLD* dengan penyakit perlemakan hati alkoholik karena keduanya memiliki gambaran histologi yang sama.

2.3 Pengelolaan *NAFLD*

Prinsip pengelolaan penderita *NAFLD* adalah terhadap kelainan hati dan terhadap kelainan metabolik atau ko-morbiditas pada penderita seperti obesitas, hiperlipidemia, resistensi insulin dan DM2.¹³ Sampai sekarang belum ada modalitas pengobatan yang terbukti efektif dan digunakan secara universal. Penelitian terapi *NAFLD* masih bersifat terbatas, sebagian besar tanpa kontrol, dan yang dengan kontrol dalam jumlah kasus kecil, dan kriteria diagnosis dan

parameter keberhasilan belum seragam. Strategi pengobatan *NAFLD* pada umumnya dilakukan dengan cara pendekatan empiris.^{7,8, 13, 21, 24}

Pengelolaan penderita *NAFLD* adalah dengan dua cara:

a. Pengelolaan non-medikamentosa / memperbaiki pola hidup

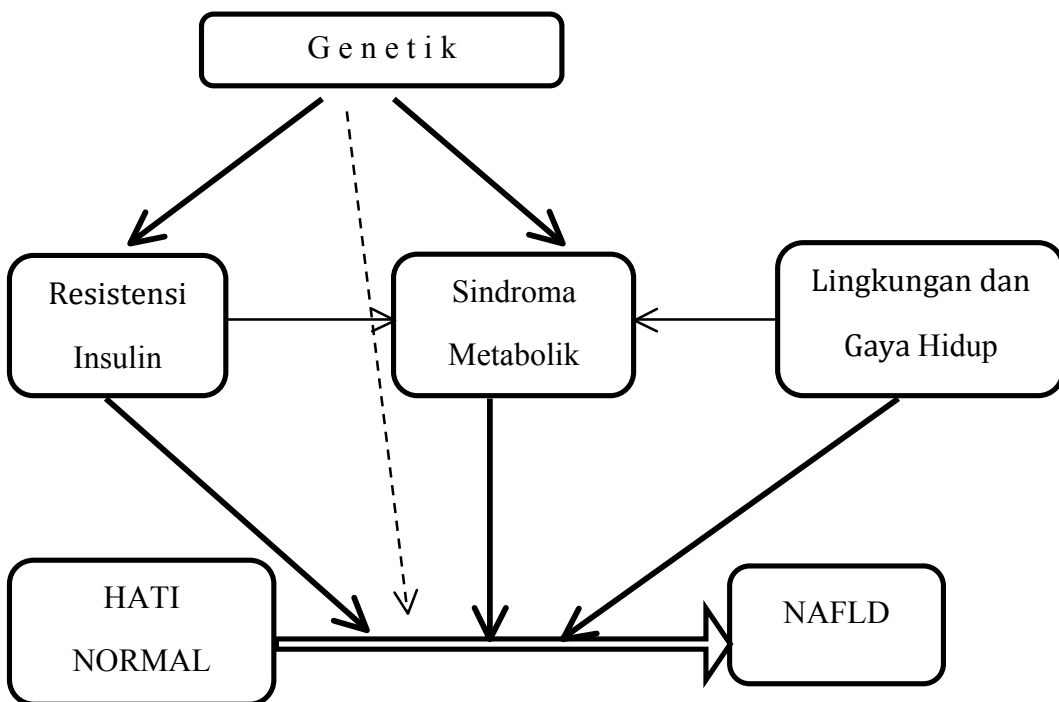
Pengelolaan non-medikamentosa adalah dengan cara perbaikan pola hidup, dengan tujuan untuk mengurangi atau memperbaiki faktor risiko atau kelainan metabolik seperti obesitas, DMT2, dislipidemia dan hipertensi. Hal ini dilakukan dengan cara pengaturan diet dan latihan jasmani. Beberapa laporan penelitian menunjukkan bahwa dengan pengaturan diet dan latihan jasmani yang tepat akan menurunkan akumulasi lemak dalam tubuh dan jaringan hati, memperbaiki resistensi insulin dan memperbaiki histopatologi hati.^{7,8, 21, 24}

b. Terapi farmakologis

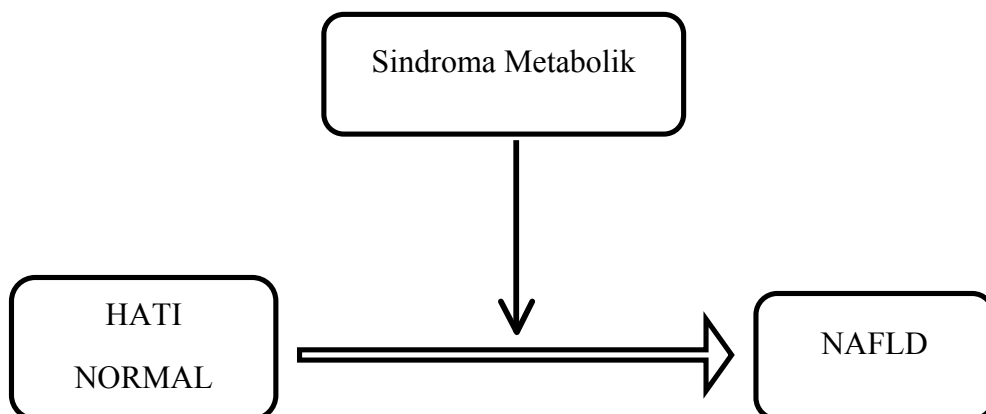
Terapi farmakologik ditujukan untuk mengontrol obesitas, hiperlipidemia, resistensi insulin dan DMT2. Dikenal beberapa obat yang digunakan dalam pengelolaan *NAFLD*. Beberapa penelitian skala kecil menunjukkan adanya perbaikan parameter klinik, laborat dan histopatologi hati pada penderita, akan tetapi hasilnya tidak konsisten. Obat-obat yang digunakan pada penderita *NAFLD* antara lain adalah: antidiabetik dan insulin sensitizer, obat anti hiperlipidemia, anti oksidan, dan hepatoprotektor.^{7,8, 13, 21, 24}

BAB III
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP
DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



3.3 Hipotesis Penelitian

3.3.1 Hipotesis Mayor

Sindroma Metabolik (SM) mempunyai peranan positif pada timbulnya Penyakit Perlemakan Hati Non-alkoholik (*NAFLD*).

3.3.2 Hipotesis Minor

Ada hubungan positif antara jumlah komponen SM yang terganggu pada penderita *NAFLD* dengan derajat keparahan *NAFLD* secara ultrasonografi.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang lingkup penelitian

Bidang Ilmu Kedokteran khususnya Ilmu Penyakit Dalam, Sub-bagian Gastroentero-Hepatologi.

4.2 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr Kariadi Semarang. Data diambil dari data rekam medik penderita dewasa Penyakit Perlemakan Hati Non-alkoholik (*NAFLD*) dengan Sindroma Metabolik (SM) dengan yang datang berobat di RSUP Dr. Kariadi dalam kurun waktu 1 tahun (2009-2010).

Waktu penelitian pada bulan Maret sampai dengan Mei 2012.

4.3 Rancangan penelitian

Rancangan penelitian adalah studi restrospektif secara belah lintang (*cross-sectional study*) terhadap kelompok penderita dewasa Penyakit Hati Non-Alkoholik dengan Sindroma Metabolik.

4.4 Populasi dan Sampel

4.4.1 Populasi Target

Populasi target adalah penderita Sindroma Metabolik dewasa dengan Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkoholik.

4.4.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah penderita Sindroma Metabolik dewasa dengan Penyakit Hati Non-alkoholik yang datang berobat di RSUP dr. Kariadi Semarang.

4.4.3 Sampel Penelitian

Penderita yang datang di RSUP Dr Kariadi yang memenuhi kriteria penelitian sebagai berikut:

4.4.3.1 Kriteria Inklusi

- a. Memenuhi kriteria Sindroma Metabolik
- b. Diagnosis Penyakit Perlemakan Hati Non-alkoholik secara ultrasonografi, dengan dan tanpa biopsi hati.
- c. Usia Dewasa $\geq 14 - 65$ tahun
- d. Bersedia ikut dalam penelitian

4.4.3.2 Kriteria Eksklusi

- a. Hepatitis karena virus Hepatitis A, B, dan C.
- b. Peminum alkohol (Hepatitis Alkoholik)
- c. Mengonsumsi obat-obatan yang dapat menyebabkan perlemakan hati, antara lain: steroid, estrogen, *calcium-blocker*, amiodaron, tetrasiklin, tamoxifen, methotrexate, asam valproat, cocain, anti-virus).

d. Mempunyai kelainan atau riwayat penyakit yang dapat menyebabkan perlemakan hati, antara lain: protein kalori malnutrisi, pemberian nutrisi parenteral total jangka panjang, operasi pintas usus, penyakit peradangan usus, HIV, terpapar hepatotoksin lingkungan, bahan organik dan atau jamur beracun.

4.4.5 Cara pengambilan sampel penelitian

Metoda pengambilan sampel penelitian adalah diambil dari rekam medik penderita Penyakit Perlemakan Hati Non-alkoholik yang datang berobat dalam kurun waktu 1 tahun (2009 – 2010) yang memenuhi kriteria penelitian, dan telah mengisi dan menandatangani persetujuan penelitian. Pengambilan sampel penelitian adalah secara berurutan (*consecutive sampling*).

4.4.6 Besar sampel penelitian

Sesuai dengan tujuan penelitian yang mencari hubungan antara jumlah gangguan pada komponen SM dengan derajat keparahan perlemakan hati secara USG terdapat variabel bebas sebanyak 3 kelompok (kelompok SM dengan gangguan 3 komponen dan kelompok dengan gangguan 4 komponen dan 5 komponen) dan variabel tergantung *NAFLD* juga sebanyak 3 kelompok derajat keparahan *NAFLD* secara ultrasonografi (ringan, sedang dan berat). Dalam perhitungan statistik, masing-masing variabel tersebut dibagi menjadi 2 kelompok. Komponen Sindroma Metabolik dibagi menjadi kelompok dengan 3 gangguan komponen dan kelompok dengan gangguan 4+5 komponen sedangkan untuk derajat keparahan *NAFLD* secara USG dibagi menjadi kelompok ringan dan sedang+berat. Untuk membuktikan adanya hubungan antara masing-masing variabel tersebut digunakan rumus besar sampel penelitian sebagai berikut:

Ditetapkan proporsi *NAFLD* pada sindroma metabolik dewasa $p= 56\%$ ³, tingkat kemaknaan $\alpha = 0.05$ ($Z_{\alpha} = 1.96$), dan tingkat ketepatan absolut $d= 20\%$, dengan menggunakan rumus:

$$P = 0.56 \qquad Q = 1-0.56 \qquad Z_{\alpha} = 1,96 \qquad d = 0,20$$

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{d^2} = 24$$

Jumlah sampel perkelompok adalah 24 orang.

Jumlah sampel minimal seluruhnya adalah 2×24 orang = 48 orang.

4.5 Variabel penelitian

- 4.5.1 Variabel bebas : jumlah komponen dari sindroma metabolik
- 4.5.2 Variabel tergantung : penyakit perlemakan hati non-alkoholik dan derajat keparahannya secara ultrasonografi
- 4.5.3 Variabel perancu : resistensi insulin, faktor lingkungan dan gaya hidup.

4.6 Definisi Operasional dan metode pengukuran

No	Variabel	Definisi Operasional, metoda pengukuran dan kriteria	Skala
1	Sindroma Metabolik (SM)	<p>Definisi SM menurut kriteria IDF yaitu: obesitas sentral (lingkar pinggang pria > 90 cm dan wanita > 80 cm) plus 2 dari 4 komponen: kadar trigliserid puasa \geq 150 mg/dL atau mendapat terapi spesifik; kadar kolesterol-HDL pria < 40 mg/dL dan wanita < 50 mg/dL atau mendapat terapi spesifik; hipertensi \geq 130/85 mmHg atau telah didiagnosis/ mendapat terapi spesifik; gula darah puasa \geq 100 mg/dL atau telah didiagnosis/ terapi spesifik DM tipe 2.</p> <p>Dari jumlah komponen metabolik yang positif peneliti membagi/ membedakan dalam 3 derajat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Derajat Ringan: 3 komponen SM positif 2. Derajat Sedang: 4 komponen SM positif 3. Derajat Berat: 5 komponen SM positif 	Ordinal
2	Perlemakan Hati Non-alkoholik (NAFLD) secara USG	<p>Diagnosis <i>NAFLD</i> secara USG adalah peningkatan difus ekhogenitas parenkhim hati dibandingkan ekhogenitas ginjal. Secara USG perlemakan hati dibagi/ dibedakan 3 derajat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Derajat Ringan: peningkatan difus ekogenitas parenkhim hati dibandingkan dengan korteks ginjal, tetapi vasa intrahepatik masih tervisualisasi normal. 2. Derajat Sedang: peningkatan moderat difus ekogenitas parenkhim hati dengan visualisasi vasa intrahepatik sedikit kabur. 3. Derajat Berat: peningkatan nyata ekogenitas parenkhim hati dengan sulitnya visualisasi dari dinding vena porta dan diafragma. Bagian hati yang lebih dalam juga mungkin sulit di visualisasikan. <p>Pemeriksaan USG dengan alat USG merk General Electric, tipe Logic 200, nomor seri Logic 200 Pro Series, nomor model 270967, GE Medical System Korea,. Pemeriksaan dikerjakan/ dikonfirmasi oleh 2 orang Dr Spesialis Radiologi. Kesesuaian antara Radiologist 1 dan 2 akan dinilai dengan uji Kappa. Nilai Kappa dianggap baik apabila $Kappa \geq 0.8$</p>	Ordinal

No	Variabel	Definisi Operasional, metode pengukuran dan kriteria	Skala
3	Tinggi Badan	Diukur pada posisi badan tegak lurus hadap depan dari telapak kaki sampai puncak kepala, tanpa alas kaki. Pengukuran dalam sentimeter, pembulatan satu desimal	Rasio
4	Berat Badan	Pengukuran dengan pakaian harian biasa, tanpa alas kaki. Pengukuran dalam kilogram, pembulatan satu desimal	Rasio
5	Indeks Masa Tubuh (BMI)	Didapatkan dari rumus berat badan (BB) dalam kilogram dibagi tinggi badan (TB) kuadrat dalam meter. $IMT (BMI) = \frac{BB (kg)}{TB (m)^2}$	Rasio
6	Lingkar pinggang	Diukur lingkar pinggang dalam cm, setinggi pertengahan iga terbawah dengan tulang pinggul teratas	Rasio
7	Trigliserid	Diukur pada pagi hari setelah puasa 12 jam, ukuran dalam mg/L	Rasio
8	Kolesterol HDL	Diukur pada pagi hari setelah puasa 12 jam, ukuran dalam mg/L	Rasio
9	Gula darah puasa	Diukur pada pagi hari setelah puasa 12 jam, ukuran dalam mg/L	Rasio
10	Tekanan darah	Diukur pagi hari pada posisi duduk tenang. Pengukuran tekanan darah dengan tensimeter air raksa, di lengan kanan, dalam satuan mmHg.	Rasio

4.7 Cara Pengumpulan Data

4.7.1 Bahan

Catatan Medik kasus Sindroma Metabolik dengan *NAFLD* di RSUP dr. Kariadi Semarang.

4.7.2 Alat

Kertas dan alat tulis, komputer dengan program statistik.

4.7.3 Jenis data

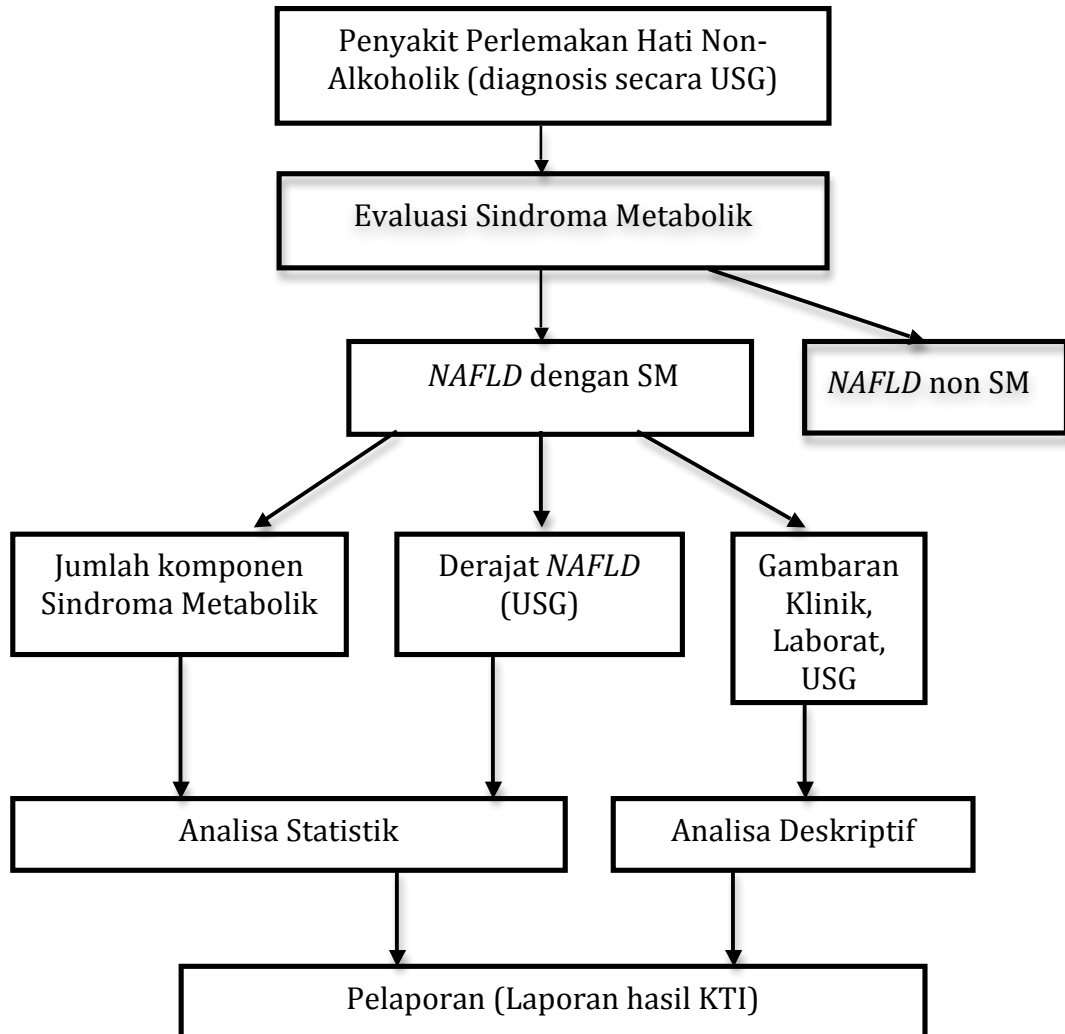
Data yang digunakan merupakan data sekunder dari catatan medik kasus Sindroma Metabolik dengan *NAFLD* pada penelitian dr. Hery Djagat Purnomo, Sp PD-KGEH.

4.7.4 Cara Kerja

Catatan Medik kasus *NAFLD* dengan Sindroma Metabolik dikumpulkan oleh peneliti. Setelah terkumpul, dilakukan pencatatan hasil dari anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil laborat, dan hasil USG hati untuk bahan gambaran klinik *NAFLD* pada Sindroma Metabolik.

Untuk analisis hubungan antara jumlah komponen Sindroma Metabolik yang terganggu dengan derajat keparahan hati secara USG, dilakukan pengelompokkan Sindroma Metabolik dalam 2 kelompok yaitu kelompok sindroma metabolik ringan (dengan gangguan 3 komponen) dan kelompok sindroma metabolik sedang + berat (dengan gangguan 4 dan 5 komponen) dari hasil ultrasonografi hati, juga dibagi dalam 2 kelompok yaitu derajat ringan dan sedang + berat. Dari 2 variabel tersebut, dilakukan analisis statistik.

4.8 Alur penelitian



4.9 Pengolahan dan analisis data

Dari berkas rekam medik yang terkumpul dilakukan pemeriksaan data dan pencatatan semua data yang diperlukan untuk penelitian ini. Kemudian dilakukan pembersihan data (*data cleaning*), pengkodean data (*coding*), tabulasi data dan dimasukkan dalam komputer. Kemudian dilakukan analisa deskriptif dan analisa statistik dengan program dan rumus yang sesuai. Data yang bersifat nominal dan

BAB V
HASIL PENELITIAN

Pada penelitian *NAFLD* di RSUP Dr. Kariadi dalam kurun waktu 1 tahun (2009-2010) ini didapatkan 50 kasus penderita *NAFLD*. Dari 50 penderita *NAFLD* tersebut, terdapat 36 orang (72%) memenuhi kriteria SM (*NAFLD* pada SM) dan 14 orang (28%) tidak memenuhi kriteria SM.

Proporsi manifestasi/ kondisi klinik pada seluruh penderita *NAFLD*²⁵, dan penderita *NAFLD* pada SM dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Proporsi Manifestasi Klinik Pasien *NAFLD* dan *NAFLD* pada SM

Manifestasi Klinik	<i>NAFLD</i> (N = 50)	<i>NAFLD</i> dengan SM (N = 36)
Berat Badan Lebih (IMT 23-25 kg/m ²)	12 %	5,56 %
Obesitas kegemukan (IMT >25 kg/m ²)	82 %	91,67 %
Hipertrigliseridemia	78 %	91,67 %
Kolesterol HDL rendah / ↓	60 %	69,44 %
Hipertensi	50 %	61,11 %
Gula darah puasa >100 mg/dl	56 %	69,44 %
DM tipe 2	24 %	30,56 %
ALT abnormal	27 %	25 %
AST abnormal	38 %	44,44 %

5.1 Demografi, parameter klinik dan laborat penderita *NAFLD* pada SM

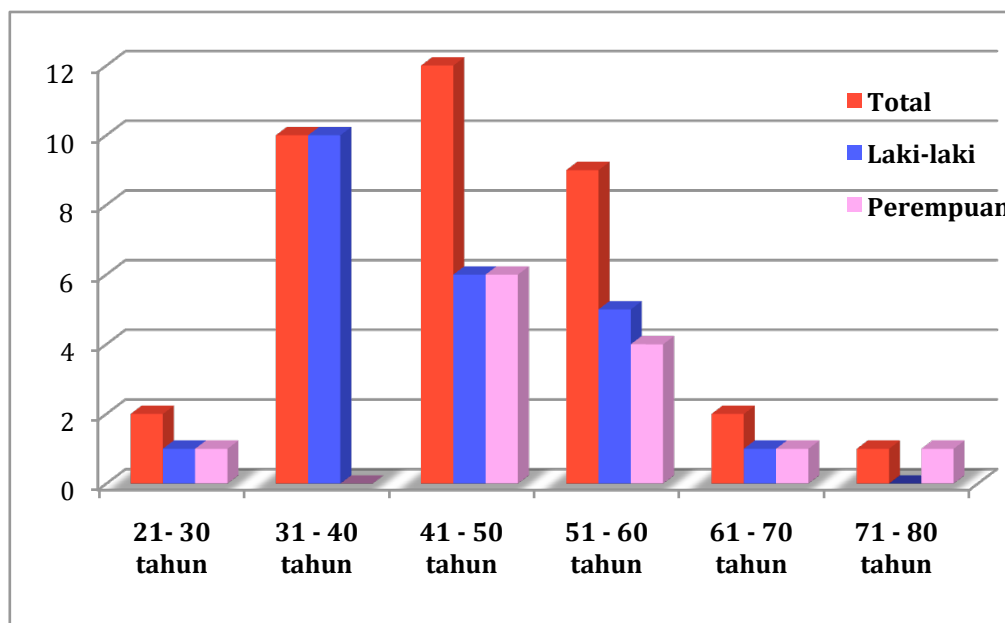
Data demografi, parameter klinik dan laborat yang menggambarkan profil dari 36 penderita *NAFLD* pada SM dalam penelitian dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Demografi, parameter klinik dan laborat 36 penderita *NAFLD* pada SM

Demografi, parameter klinik dan profil laborat penderita	Kisaran	Rerata \pm Simpang baku	Nilai Tengah
Usia	23-74	45,97 \pm 11,19	48
Tinggi Badan	140-178	162,78 \pm 7,6	162,5
Berat Badan	60-115	80,78 \pm 12,3	79
Indeks Masa Tubuh (IMT/BMI)	22,6-47,45	30,57 \pm 4,85	29,65
Lingkar Pinggang	85-134	101,75 \pm 9,73	101
Trigliserid	98-642	247,17 \pm 120,67	206
Kolesterol Total	131-304	205,83 \pm 42,17	197,5
Kolesterol HDL	20-115	39,81 \pm 17,08	38
Gula Darah Puasa	68-208	117,63 \pm 36,15	103,5
Gula Darah 2 jam setelah makan	74-320	154,72 \pm 47,51	143,5
SGOT/AST	10-92	37,54 \pm 18,09	32,5
SGPT/ALT	14-177	57,88 \pm 32,47	55

5.1.1 Jenis kelamin dan usia penderita *NAFLD* pada SM

Jenis kelamin penderita *NAFLD* pada SM terdiri atas 24 orang laki-laki (66,7%) dan 12 orang perempuan (33,3%). Usia penderita berkisar 23 – 74 tahun, dengan rerata \pm simpang baku 45,97 \pm 11,19 tahun, dan nilai tengah 48 tahun. Sebagian besar penderita berada pada kelompok usia 41-50 tahun yakni 12 orang (33,3%), kemudian kelompok usia 31-40 tahun 10 orang (27,8%) dan kelompok usia 51-60 tahun 9 orang (25%).



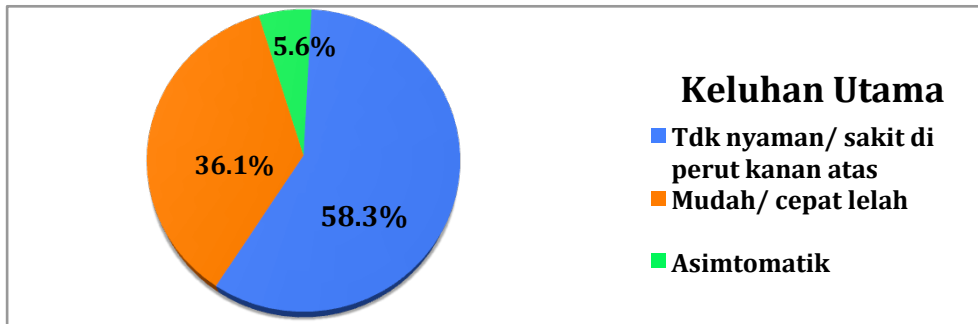
Gambar 3. Jenis kelamin dan kelompok usia penderita *NAFLD* pada SM

5.1.2 Keluhan utama penderita *NAFLD* pada SM

Sebagian besar penderita *NAFLD* pada SM (94,4%) disertai keluhan utama terdiri atas keluhan rasa tidak nyaman atau sakit pada perut kanan atas 21 orang (58,3%) dan keluhan mudah atau cepat lelah 13 orang (36,1%). Hanya sebagian kecil saja penderita yakni 2 orang (5,6%) tanpa keluhan.

Tabel 8. Keluhan utama penderita *NAFLD* pada SM

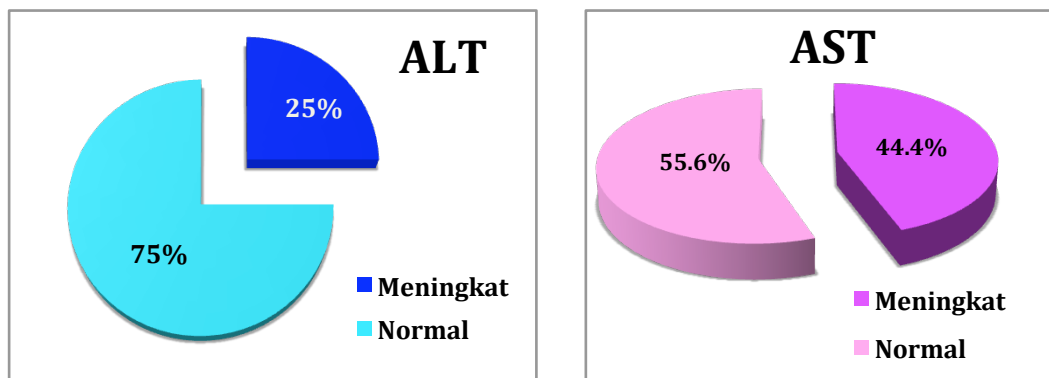
Keluhan / Kelainan klinik penderita	Jumlah Kasus	Persentase
Rasa tidak nyaman / sakit pada perut kanan atas	21	58,3
Mudah / cepat lelah	13	36.1
Asimtomatik	2	5.6



Gambar 4. Diagram keluhan utama penderita *NAFLD* pada SM

5.1.3 Kelainan parameter faal hati pada penderita *NAFLD* pada SM

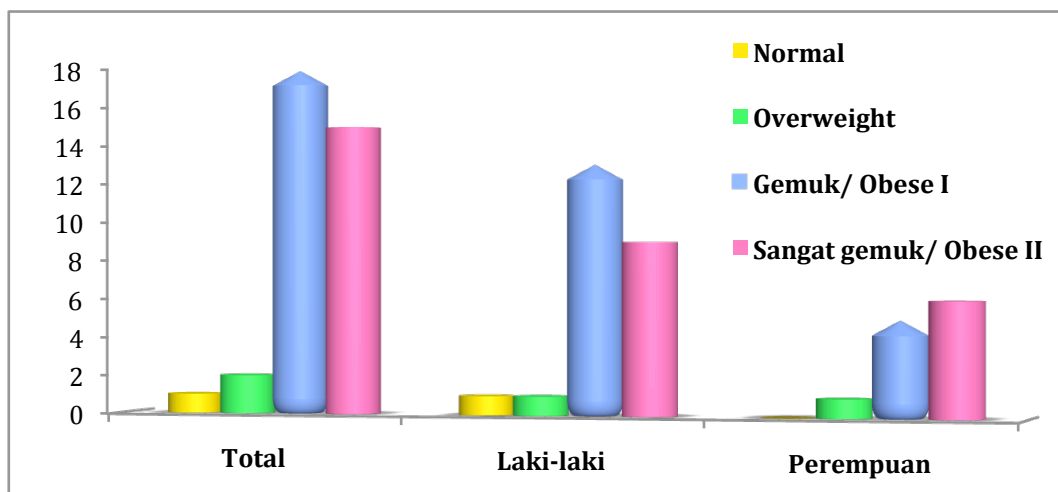
Parameter faal hati yang diperiksa dalam penelitian ini adalah kadar ALT (SGPT) dan kadar AST (SGOT). Pada 36 penderita *NAFLD* pada SM didapatkan 9 orang (25%) dengan kadar ALT meningkat dan 27 orang (75%) normal. Kadar AST meningkat pada 16 orang (44,4%) dan 20 orang (55,6%) normal.



Gambar 5. Diagram peningkatan ALT dan AST penderita *NAFLD* pada SM

5.1.4 Indeks Masa Tubuh (IMT/BMI) penderita *NAFLD* pada SM

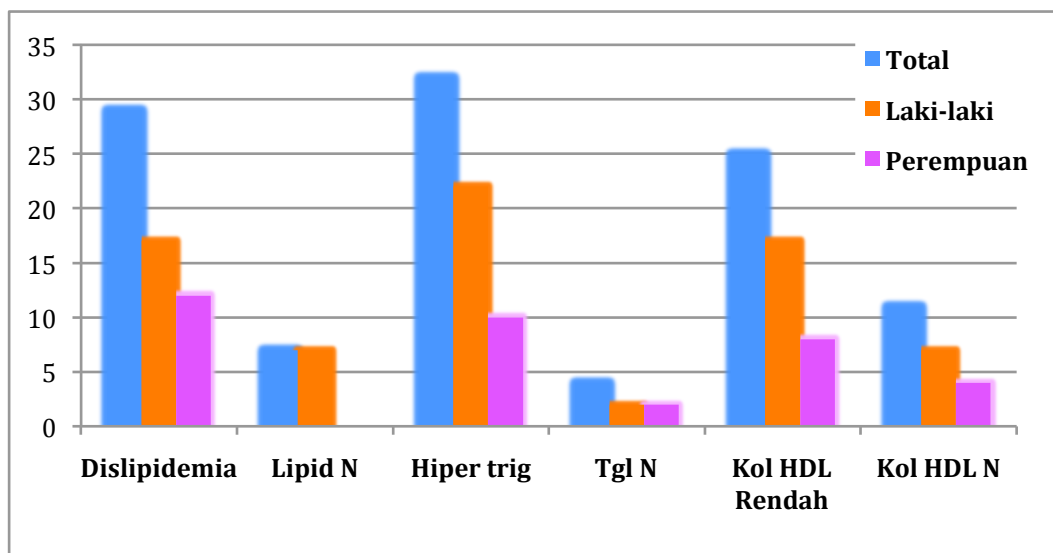
Indeks masa tubuh (IMT/BMI) dari 36 penderita *NAFLD* pada SM adalah berkisar 22,6-47,45 kg/m², rerata \pm simpang baku 30,57 \pm 4,85, dan nilai tengah 29,65. Berdasarkan kriteria IMT untuk orang Asia²⁶ terdapat 2 orang (5,6%) dengan berat badan lebih (*overweight*, IMT 23-24,9), gemuk (*obese I*, IMT 25 – 29,9) ada 18 orang (50%) dan sangat gemuk (*obese II*, MT \geq 30) ada 15 orang (41,7 %). Berat badan normal hanya 1 orang (2,8 %). Berarti sebagian besar penderita yakni 33 orang (91,7%) masuk dalam kelompok obesitas.



Gambar 6. Grafik derajat kegemukan penderita berdasarkan IMT

5.1.5 Dislipidemia pada penderita *NAFLD* pada SM

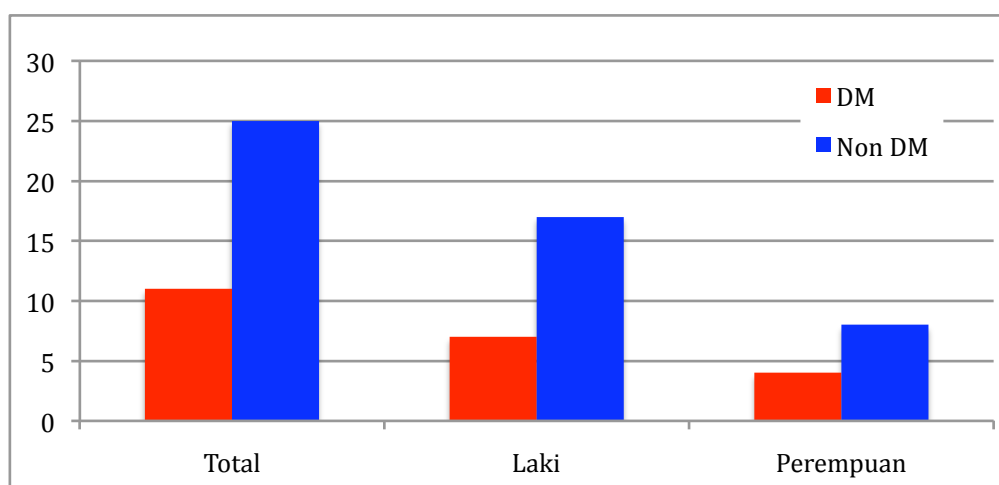
Pada 36 penderita *NAFLD* pada SM terdapat 29 penderita dislipidemia (80,56%), dan hanya 7 orang (19,4%) normal. Terdapat 33 orang (91,7%) dengan hipertrigliseridemia (>150mg/dL) dan 3 orang (8,3%) normal. Terdapat 25 orang (69,4%) dengan kadar kolesterol-HDL rendah (<40 mg/dL pada laki-laki dan < 50 mg/dL pada perempuan), dan 11 orang (30,5%) normal.



Gambar 7. Profil lemak penderita *NAFLD* pada SM

5.1.6 Diabetes Mellitus pada Penderita *NAFLD* pada SM

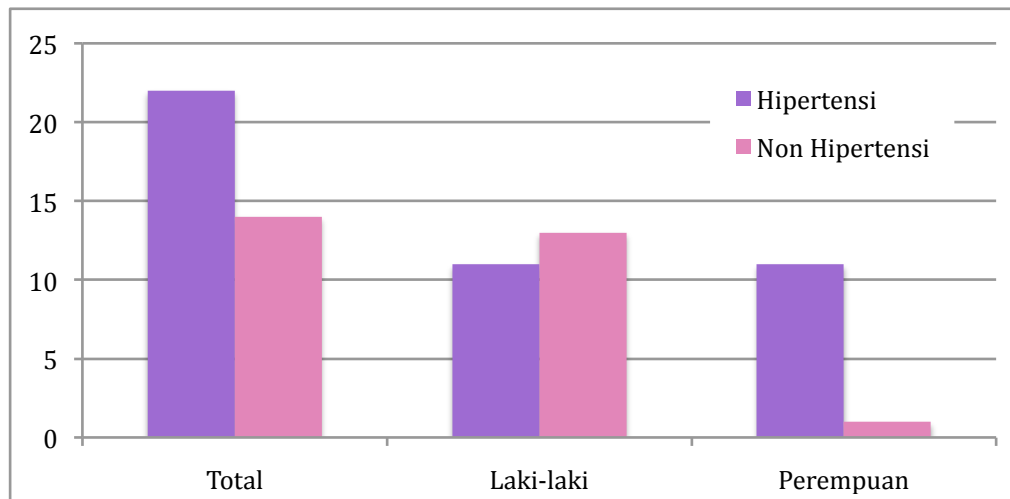
Pada 36 penderita *NAFLD* pada SM didapatkan 11 orang (30,6%) dengan diagnosis klinik DM (Diabetes Mellitus) dan 25 orang (69,4%) non-DM.



Gambar 8. Diabetes Mellitus penderita *NAFLD* pada SM

5.1.7 Hipertensi pada penderita *NAFLD* pada SM

Pada 36 penderita *NAFLD* pada SM didapatkan 22 orang (61,1%) dengan diagnosis hipertensi dan 14 orang tanpa hipertensi (38,9%).



Gambar 9. Hipertensi penderita *NAFLD* pada SM

5.2 Pembagian derajat Sindroma Metabolik dan Perlemakan Hati penderita *NAFLD* pada SM

Pada penelitian ini dilakukan pembagian derajat SM berdasarkan jumlah komponen SM yang terganggu pada penderita, dan pembagian derajat perlemakan hati berdasarkan gambaran USG pada penderita.

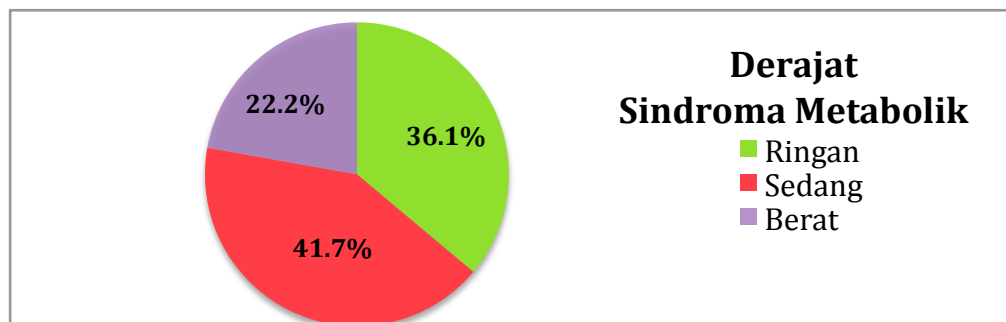
5.2.1 Derajat Sindroma Metabolik

Berdasarkan jumlah komponen SM yang terganggu, pada penelitian ini ditetapkan 3 derajat berat ringannya SM, yakni derajat ringan (3 komponen SM terganggu), derajat sedang (4 komponen SM yang terganggu) dan derajat berat (5 komponen SM terganggu). Dari 36 penderita *NAFLD* pada SM didapatkan SM derajat ringan

13 kasus (36,1%), SM derajat sedang 15 kasus (41,7%), dan SM derajat berat 8 kasus (22,2%).

Tabel 9. Derajat Sindroma Metabolik

Derajat Sindroma Metabolik	Jumlah Kasus	Persentase
Ringan (3 komponen SM terganggu)	13	36,1
Sedang (4 komponen SM terganggu)	15	41,7
Berat (5 komponen SM terganggu)	8	22,2



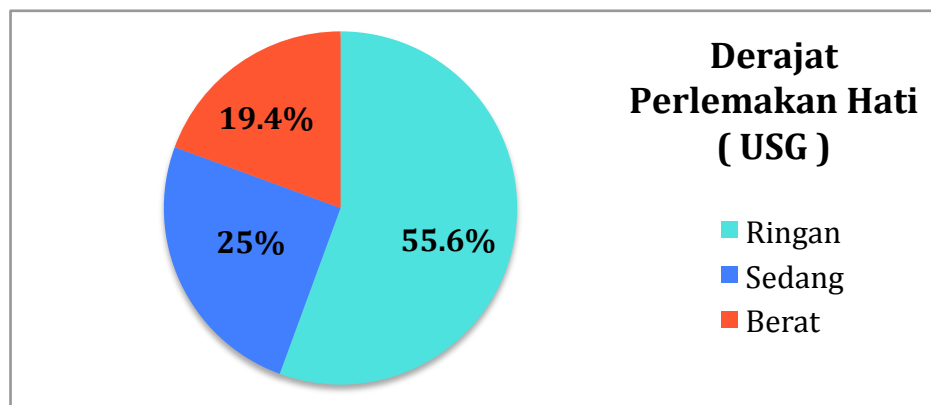
Gambar 10. Derajat Sindroma Metabolik (n=36)

5.2.2 Derajat Perlemakan Hati secara USG

Gambaran USG perlemakan hati penderita *NAFLD* dibedakan dalam 3 derajat, yakni perlemakan hati ringan, sedang dan berat. Dari 36 penderita *NAFLD* pada SM didapatkan derajat perlemakan hati ringan 20 kasus (55,6%), derajat sedang 9 kasus (25%), dan derajat berat 7 kasus (19,4%).

Tabel 10. Derajat perlemakan hati secara USG (n = 36)

Derajat perlemakan hati	Jumlah Kasus	Persentase
Derajat Ringan	20	55,6
Derajat Sedang	9	25
Derajat Berat	7	19,4



Gambar 11. Diagram derajat perlemakan hati secara USG

5.3 Analisa hubungan antara jumlah komponen Sindroma Metabolik yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara USG

Untuk menilai ada tidaknya hubungan antara derajat SM dengan derajat perlemakan hati secara USG dilakukan dengan uji statistik dengan uji chi-square. Dalam pengolahan data secara SPSS, jumlah derajat SM dan derajat perlemakan hati secara USG dilakukan transformasi data karena sebelum dilakukan transformasi data, tabel 3x3 tersebut tidak layak uji. Setelah adanya transformasi data, derajat SM dibagi menjadi dua bagian yaitu derajat ringan dan derajat sedang + berat, sedangkan derajat perlemakan hati secara USG dibagi menjadi dua bagian yaitu derajat ringan dan derajat sedang + berat.

Tabel 11. Hasil SPSS hubungan antara jumlah komponen Sindroma Metabolik dengan derajat perlemakan hati secara Ultrasonografi sebelum ditransformasi

			USG			Total ringan
			ringan	sedang	berat	
SM 3.00	Count		9	3	1	13
	Expected Count		7.2	3.3	2.5	13.0
4.00	Count		6	4	5	15
	Expected Count		8.3	3.8	2.9	15.0
5.00	Count		5	2	1	8
	Expected Count		4.4	2.0	1.6	8.0
Total	Count		20	9	7	36
	Expected Count		20.0	9.0	7.0	36.0

Dari hasil uji *chi-square* menunjukkan tidak ada hubungan antara derajat SM dengan derajat perlemakan hati secara USG ($p>0,05$), namun proporsi derajat perlemakan hati secara USG sedang+berat pada kelompok SM derajat sedang+berat (52,2%) cenderung lebih besar daripada kelompok SM derajat ringan (30,8%) (lihat tabel 12).

Tabel 12. Hubungan antara Derajat Sindroma Metabolik dengan Derajat Perlemakan Hati secara USG

Derajat Sindroma Metabolik	Derajat perlemakan hati secara USG				<i>p</i>
	ringan		sedang + berat		
	n	%	n	%	
SM ringan (n=13)	9	69,2	4	30,8	0.214
SM sedang + berat (n=23)	11	47,8	12	52,2	

BAB VI

PEMBAHASAN

NAFLD merupakan penyebab utama penyakit hati di berbagai negara maju di Eropa dan Amerika. Pada masa kini prevalensi *NAFLD* meningkat dengan pesat, selaras dengan peningkatan prevalensi obesitas, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) pada populasi umum. Prevalensi *NAFLD* pada populasi umum di negara barat diperkirakan berkisar 20–40%.¹ Di beberapa negara Asia dilaporkan juga terjadi peningkatan prevalensi *NAFLD*, diperkirakan berkisar 5% sampai 40%.^{3,4} Di Indonesia dilaporkan prevalensi *NAFLD* pada suatu populasi urban sekitar 30%.^{5,7}

Berbagai penelitian *NAFLD* baik di Negara Barat dan di Asia pada umumnya dilakukan pada populasi umum (masyarakat) atau suatu populasi khusus (misal obesitas, DM, dislipidemia, dll) di masyarakat, jarang dilakukan di rumah sakit. Pada penelitian ini dilakukan terhadap penderita *NAFLD* pada SM yang datang berobat di RSUP Dr Kariadi Semarang, suatu rumah sakit rujukan tingkat satu di Jawa Tengah. Tentunya akan memberikan gambaran spektrum klinik yang berbeda dengan penderita *NAFLD* di masyarakat atau populasi umum. Pada penelitian ini, didapatkan 50 penderita *NAFLD*, dimana sebagian besar yakni 72% penderita berhubungan dengan SM. Dalam kepustakaan disebutkan bahwa penyebab *NAFLD* sangat banyak.¹¹ Sebagian besar penyebab *NAFLD* adalah disebabkan oleh SM atau berhubungan erat dengan SM. SM merupakan faktor

utama terjadinya *NAFLD*, dan *NAFLD* dianggap sebagai manifestasi kelainan hati pada penderita SM.¹

Ditinjau dari jenis kelamin penderita *NAFLD* pada SM, perbandingan antara laki-laki dengan wanita (rasio) adalah 2 : 1 (66,7% : 33,3%). Hal ini selaras dengan penelitian serupa oleh Andrada & Tan (2006) di Manila Medical Centre Filipina terhadap 106 penderita *NAFLD* pada SM didapatkan rasio laki-laki : perempuan adalah 1,8 : 1.²⁷ Dalam hal ini, kemungkinan bisa terjadi secara kebetulan atau pada sampel penelitian ini jumlah penderita laki-laki lebih banyak sehingga terjadi bias. Penelitian *NAFLD* pada populasi umum belakangan ini menunjukkan frekuensi laki-laki dan perempuan adalah sama, sekitar 50%.¹⁶ Usia penderita *NAFLD* pada SM berkisar antara 23-74 tahun, dengan rerata \pm simpang baku $45,97 \pm 11,19$ tahun, dan nilai tengah 48 tahun. Andrada & Tan (2006) mendapatkan nilai rerata \pm simpang baku yang hampir sama yakni $47,8 \pm 15,6$ tahun.²⁷ Sebagian besar penderita masuk dalam kelompok usia 41-60 tahun yakni 58,3% dan kelompok usia 21-40 tahun yakni 33,3%. Menurut AGA (2002) prevalensi *NAFLD* meningkat sesuai dengan peningkatan umur, dengan angka tertinggi pada usia 40-49 tahun.¹⁶ Hal ini kemungkinan terjadi karena pada usia 40-50 tahun, pekerjaan dan keadaan sosial ekonomi seseorang biasanya sudah mapan sehingga sering terjadi perubahan pola hidup di mana asupan makanan tinggi kalori dan tinggi lemak dengan aktivitas fisik dan olahraga yang menurun akibatnya terjadi kegemukan, obesitas sentral, dan dislipidemi.

Pada penelitian ini yang dilakukan di rumah sakit didapatkan tingginya proporsi penderita dengan keluhan utama rasa tidak nyaman / sakit pada perut

kanan atas yakni 58,3% dan keluhan mudah/cepat lelah sebanyak 36,1%. Hal ini jauh berbeda dengan hasil penelitian pada masyarakat/ populasi umum dimana sebagian besar penderita adalah asimtomatik.^{7,19}

Pada pemeriksaan parameter faal hati didapatkan 75% penderita dengan ALT normal, dan AST normal pada 55,6% penderita. Penelitian serupa oleh Andrada & Tan (2006) didapatkan adanya peningkatan ALT sebanyak 65,7 % dan peningkatan AST sebanyak 33,3%.²⁷ Sedangkan penelitian pada populasi umum disebutkan hanya sebagian kecil penderita yang mempunyai kadar ALT dan AST tinggi.^{7,19} Nilai ALT yang normal bukan berarti tidak ada perlemakan hati. Penderita *NAFLD* dengan SM bisa dengan nilai ALT yang normal. Hal ini dikarenakan ALT tidak cukup sensitif untuk menilai perlemakan hati. Di RSUP dr. Kariadi Semarang, harga ALT normal kisarannya terlalu tinggi sehingga penderita *NAFLD* dengan peningkatan ALT yang tidak terlalu tinggi hasilnya akan normal.

Obesitas, dislipidemia, DM dan hipertensi dapat dianggap sebagai manifestasi klinik SM dan berhubungan erat dengan *NAFLD*. Di negara maju pada populasi umum dengan obesitas, didapatkan prevalensi perlemakan hati sederhana sekitar 60%, NASH 20-25%, dan sirosis 2-3%.⁷ Obesitas merupakan abnormalitas yang paling sering ditemukan pada pemeriksaan fisik *NAFLD*. Pada beberapa studi *cross-sectional* didapatkan 30-100% penderita dengan obesitas.²¹ Di Asia Pasifik didapatkan angka berkisar antara 20–80%.³ Tingginya prevalensi obesitas juga didapatkan pada penelitian ini, yakni 91,7% penderita termasuk kelompok obesitas, dan 5,6% *overweight*. Andrada & Tan (2006) mendapatkan

hasil 87% obesitas dan 7% *overweight*.²⁷ Pada seri penelitian ini didapatkan juga tingginya angka prevalensi dislipidemia, yakni 80,6%, hipertrigliseridemia 91,7%, dan kadar kolesterol-HDL rendah 69,4 %. Hasil penelitian ini lebih tinggi dari hasil penelitian Andrada & Tan (2006), yakni hipertrigliseridemia 69,6% dan kolesterol-HDL rendah 35,5%.²⁷ Prevalensi penderita DM tipe 2 (DMT2) pada *NAFLD* juga cukup tinggi. Didapatkan sekitar 70% penderita DMT2 disertai dengan *NAFLD*.⁷ Pada penelitian ini prevalensi penderita dengan diagnosis klinik DM adalah 30,6%. Penelitian Andrada & Tan (2006) mendapatkan penderita DM sebanyak 47,7%.²⁷

Hal-hal tersebut di atas sesuai dengan patogenesis *NAFLD* di mana adanya kadar lemak yang berlebih dalam tubuh seperti obesitas terutama obesitas sentral, hipertrigliseridemia, dan diabetes mellitus akan menyebabkan penimbunan lemak dalam jaringan hati sehingga terjadi perlemakan hati (*first hit*). Proses selanjutnya terjadi peningkatan oksidasi dan esterifikasi lemak yang terfokus pada mitokondria sel hati sehingga terjadi kerusakan mitokondria (*second hit*). Lalu berlanjut dengan proses inflamasi yang progresif dan fibrosis hati.

Pada penelitian ini prevalensi hipertensi adalah 61,1%. Pada penelitian Andrada & Tan (2006) didapatkan hipertensi 66,1%.²⁷ Menurut kepustakaan, hipertensi esensial juga berhubungan erat dengan SM, resistensi insulin dan *NAFLD*. Menurut Brookes & Cooper (2007) dari berbagai penelitian epidemiologik selama 20 tahun menunjukkan hubungan antara hipertensi esensial dengan kelainan uji faal hati. Brookes & Cooper menganjurkan pentingnya pemeriksaan faal hati pada setiap penderita hipertensi. Diharapkan agar para

dokter tidak mengabaikan bila ada peningkatan kadar enzim hati pada penderita hipertensi. Dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan untuk menetapkan diagnosis *NAFLD* pada setiap penderita hipertensi, terutama bila hipertensi disertai dengan obesitas dan DM.²⁸

Peneliti ingin mengetahui dan melakukan penilaian ada tidaknya hubungan antara jumlah komponen SM yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara USG. Ternyata dengan uji statistik tidak didapatkan hubungan antara keduanya. Beberapa hal yang dapat menjelaskan tidak ada hubungan antara jumlah komponen SM yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara USG kemungkinan disebabkan antara lain: 1) SM adalah suatu parameter klinik, sedangkan derajat USG perlemakan hati adalah parameter pencitraan, belum tentu ada kesesuaian antara berat ringan kedua parameter tersebut; 2) pencitraan secara USG kurang sensitif dalam mendeteksi berat ringannya perlemakan hati; dan 3) jumlah sampel penelitian sedikit sehingga tidak dapat mendeteksi kemaknaan hubungan antara keduanya.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

7.1.1 Hampir dua pertiga penderita *NAFLD* di RSUP dr. Kariadi Semarang berhubungan atau disebabkan Sindroma Metabolik.

7.1.2 Sebagian besar penderita *NAFLD* pada SM dengan keluhan utama rasa tidak nyaman pada perut kanan atas dan mudah capai. Manifestasi klinik yang terbanyak berturut-turut adalah obesitas, hipertrigliseridemia, hipertensi, dan DM.

7.1.3 Tidak terdapat hubungan antara jumlah komponen Sindroma Metabolik yang terganggu dengan derajat perlemakan hati secara ultrasonografi.

7.2 Saran

7.2.1 Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara prospektif tentang berbagai aspek klinik dan laboratorik penderita *NAFLD* pada Sindroma Metabolik dengan jumlah kasus yang adekuat.

7.2.2 Perlu menetapkan kemungkinan adanya Sindroma Metabolik dan *NAFLD* pada setiap penderita dengan obesitas, dislipidemi, DM tipe 2, dan hipertensi untuk selanjutnya perlu dilakukan usaha pencegahan dan pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 525-540.
2. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, et al. The Metabolic Syndrome: A Global Health Problem and A New Definition. *J Atheroscl Thromb* 2005;12:295-300.
3. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, and Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J of Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:788–793
4. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J of Hepatol.* 2009; 50: 204-210.
5. Hasan I, Gani RA, Machmud R *et al.* Prevalence and risk factors for nonalcoholic fatty liver in Indonesia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; **17** (Suppl.): S154.
6. Sasdesi LES, Purnomo HD. Data Kunjungan Pemeriksaan Ultrasonografi Abdomen Instalasi Radiologi RSUP Dr Kariadi Semarang; 2010.
7. Hasan I. Perlemakan Hati Non Alkoholik. In: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati S.(Eds). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 4^{ed} , Jakarta: Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam FK UI 2006:

p. 464-472.

8. Lesmana LA. Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkoholik (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). In: Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA, Noer HMS (Eds). Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati. Jakarta: Jaya Abadi 2007:p.301-305.
9. Bisset RAL, Khan AN. Liver, biliary system, pancreas and spleen. In: Differential Diagnosis In Abdominal Ultrasound. 2^{ed}. London: Saunders WB.2002:p.38-41.
10. Sporea I, Sirli R, Basa E, Corianu M, Popescu A, et al. The value of transabdominal ultrasound for assessment of the severity of liver steatosis as compared to liver biopsy. Cent. Eur. J. Med. DOI:10.2478/s.11536-009-0067-9.
11. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J.Med. 2002; 346: 1221-1231.
12. Soegondo S, Gustaviani R. Sindroma Metabolik. In: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati S.(Eds). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 4^{ed} , Jakarta: Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam FK UI 2006: p.1871-1881.
13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. AASLD practice guidelines: The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55: 2005-2023.

14. Zimmet P, Alberti KGAA, Ríos MS. A New International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the Rationale and the Results. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(12):1371-6
15. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis.* 2010; 28:155-161.
16. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol.* 2002;123:1705–1725
17. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2002;5: 663-678.
18. McAvoy NC, Fergusson JW, Campbell IW, Hayes FC. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Natural History, Pathogenesis and Treatment. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2006; 6(6):251-60.
19. Salt WB. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Comprehensive Review. *J Insur Med* 2004; 36: 27-41.
20. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172(7): 899-905.
21. Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Review. *Digestive Diseases and Sciences* 2005; 50 : 171-180.
22. Myers RP. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology* 2009; 8 (1): Supplement: S25- S33.
23. Karnikowski M, Córdova C, de Oliveira RJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Medical Journal.* 2007; 125 (6).

<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802007000600006>

24. Quercioli A, Montecucco F, and Mach F. Update on the Treatments of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Cardiovascular & Haematologic Disorders-Drug Targets*. 2009; 9: 261-270.
25. Djagat HP, Hirlan, Kasno, et al. Non-invasive diagnostic test for NASH in NAFLD patients (a preliminary study). (Abstract). *Konas PGI-PEGI XV dan PIT PPHI XVIII Solo*. 2011.
26. Annurad E, Shiwaku K, Nogi A et al. The new BMI criteria for Asians by the regional office for the western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese worker. *J Occup Health*. 2003; 45: 335-343.
27. Andrada PL, Tan Jose. Prevalence of Metabolic Syndrome among patients with Non-Alcoholic Liver Disease. *Phil J Gastroenterol* 2006; 2: 14-18.
28. Brookes MJ, Cooper BT. *Journal of Human Hypertension*. 2007; 21: 264-270.

Lampiran 1. Ethical Clearance



**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG**
Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3
Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang
Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905



ETHICAL CLEARANCE No. 143/EC/FK/RSDK/2012

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian dengan judul :

PENYAKIT PERLEMAKAN HATI NON-ALKOHOLIK PADA SINDROMA METABOLIK DEWASA : GAMBARAN KLINIK DAN HUBUNGAN ANTARA KOMPONEN SINDROMA METABOLIK YANG TERGANGGU DENGAN DERAJAT ULTRASONOGRAFI

Peneliti Utama : Gabriella Ariana Cinintasari
Pembimbing : dr. Hery Djagat Purnomo, Sp.PD-KGEH
Penelitian : Dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004.

Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.

Fakultas Kedokteran Undip
Dekan



dr. Endang Ambarwati, Sp.KFR(K)
NIP. 195608061985032001

Semarang, 26 April 2012
Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi
Sekretaris



Prof. dr. Siti Fatimah Muis, M.Sc, Sp.GK
NIP. 13036806700

Lampiran 3. Hasil Analisis

Statistics

SMnilai

N	Valid	50
	Missing	0

SMnilai

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SM	36	72.0	72.0	72.0
	Tdk ada SM	14	28.0	28.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	

Data pada 36 kasus PPHNA dengan SM

Statistics

Sex

N	Valid	36
	Missing	0

Sex

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	laki	24	66.7	66.7	66.7
	wanita	12	33.3	33.3	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Statistics

Umur

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		45.9722
Median		48.0000
Mode		36.00
Std. Deviation		11.18797
Variance		125.171
Skewness		.231
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		-.097
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		23.00
Maximum		74.00

Statistics

TB

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		162.7778
Median		162.5000
Mode		165.00
Std. Deviation		7.60117
Variance		57.778
Skewness		-.378
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		1.284
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		140.00
Maximum		178.00

Statistics

BB

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		80.7778
Median		79.0000
Mode		70.00(a)
Std. Deviation		12.30125
Variance		151.321
Skewness		.935
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		1.445
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		60.00
Maximum		115.00

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

Statistics

BMI

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		30.5686
Median		29.6500
Mode		22.60(a)
Std. Deviation		4.85125
Variance		23.535
Skewness		1.445
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		3.325
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		22.60
Maximum		47.45

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

Statistics

Lingpinggang

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		101.75000
Median		101.00000
Mode		93.000(a)
Std. Deviation		9.725886
Variance		94.593
Skewness		1.188
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		2.536
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		85.000
Maximum		134.000

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown.

Statistics

Triglisericid

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		247.1667
Median		206.0000
Mode		230.00
Std. Deviation		120.66684
Variance		14560.486
Skewness		1.644
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		2.889
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		98.00
Maximum		642.00

Statistics

KolesterolTotal

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		205.8333
Median		197.5000
Mode		169.00(a)
Std. Deviation		42.16871
Variance		1778.200
Skewness		.517
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		-.124
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		131.00
Maximum		304.00

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

Statistics

KolesterolHDL

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		39.8083
Median		38.0000
Mode		40.00
Std. Deviation		17.07671
Variance		291.614
Skewness		2.596
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		10.087
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		20.00
Maximum		115.00

Statistics

GDP

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		117.6306
Median		103.5000
Mode		102.00
Std. Deviation		36.14636
Variance		1306.559
Skewness		1.315
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		.991
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		68.00
Maximum		208.00

Statistics

DuaJmPP

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		154.7222
Median		143.5000
Mode		140.00
Std. Deviation		47.51337
Variance		2257.521
Skewness		1.263
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		3.126
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		74.00
Maximum		320.00

Statistics

AST

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		37.5361
Median		32.5000
Mode		30.00
Std. Deviation		18.09020
Variance		327.256
Skewness		1.046
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		1.205
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		10.00
Maximum		92.00

Statistics

ALT

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		57.8778
Median		55.0000
Mode		19.00(a)
Std. Deviation		32.47171
Variance		1054.412
Skewness		1.645
Std. Error of Skewness		.393
Kurtosis		4.245
Std. Error of Kurtosis		.768
Minimum		14.00
Maximum		177.00

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

SM

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	3.00	13	36.1	36.1	36.1
	4.00	15	41.7	41.7	77.8
	5.00	8	22.2	22.2	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

USG

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ringan	20	55.6	55.6	55.6
	sedang	9	25.0	25.0	80.6
	berat	7	19.4	19.4	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

KU

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Asimtomatik	2	5.6	5.6	5.6
	Cepat Lelah	13	36.1	36.1	41.7
	Rasa tdk Nyaman/Nyeri perut kanan atas	21	58.3	58.3	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Sebelum dilakukan transformasi data

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
SM * USG	36	100.0%	0	.0%	36	100.0%

SM * USG Crosstabulation

			USG			Total
			ringan	sedang	berat	ringan
SM	3.00	Count	9	3	1	13
		Expected Count	7.2	3.3	2.5	13.0
	4.00	Count	6	4	5	15
		Expected Count	8.3	3.8	2.9	15.0
	5.00	Count	5	2	1	8
		Expected Count	4.4	2.0	1.6	8.0
Total		Count	20	9	7	36
		Expected Count	20.0	9.0	7.0	36.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.806(a)	4	.433
Likelihood Ratio	3.885	4	.422
Linear-by-Linear Association	.372	1	.542
N of Valid Cases	36		

a 7 cells (77.8%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.56.

Setelah dilakukan transformasi data

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
SM3 * USG2	36	100.0%	0	.0%	36	100.0%

SM3 * USG2 Crosstabulation

			USG2		Total
			1.00	3.00	1.00
SM3	3.00	Count	9	4	13
		Expected Count	7.2	5.8	13.0
	5.00	Count	11	12	23
		Expected Count	12.8	10.2	23.0
Total		Count	20	16	36
		Expected Count	20.0	16.0	36.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.541(b)	1	.214		
Continuity Correction(a)	.796	1	.372		
Likelihood Ratio	1.572	1	.210		
Fisher's Exact Test				.301	.187
Linear-by-Linear Association	1.498	1	.221		
N of Valid Cases	36				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.78.

Lampiran 4. Biodata Mahasiswa

Identitas

Nama : Gabriella Ariana Cinintasari
NIM : G2A008085
Tempat/tanggal lahir : Sleman, 6 Agustus 1990
Jenis kelamin : Perempuan
Alamat : Jl. Lampersari 57 Semarang
Nomor telepon : 024 – 8414765
Nomor HP : 0811277282
e-mail : gabycininta@yahoo.com

Riwayat Pendidikan Formal

- | | | |
|-------------|-------------------------|--------------------|
| 1. SD | : SD PL Bernardus | Lulus tahun : 2002 |
| 2. SMP | : SMP PL Domenico Savio | Lulus tahun : 2005 |
| 3. SMA | : SMA Kolese Loyola | Lulus tahun : 2008 |
| 4. FK UNDIP | : Masuk tahun : 2008 | |

Keanggotaan Organisasi

- | | |
|--|---------------------|
| 1. Pengurus OSIS SMP PL Domenico Savio | Tahun 2003 s/d 2004 |
|--|---------------------|

Pengalaman Penelitian

-

Pengalaman publikasi tulisan ilmiah

-

Pengalaman presentasi karya ilmiah

-

Pengalaman mengikuti lomba karya ilmiah

-