

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Diabetes Melitus**

##### **1. Definisi**

Diabetes merupakan gangguan metabolik jangka panjang yang timbul akibat ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi insulin secara memadai atau ketidakefektifan tubuh dalam memanfaatkan insulin yang tersedia (International Diabetes Federation, 2025). Menurut PERKENI (2021) Diabetes melitus (DM) merupakan suatu sindrom gangguan metabolisme yang ditandai oleh hiperglikemia sebagai akibat dari defisiensi sekresi insulin, resistensi terhadap kerja insulin, atau keduanya secara bersamaan. *World Health Organization, (2016)* menyebutkan bahwa diabetes melitus merupakan sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia tanpa pengobatan.

##### **2. Tanda dan gejala diabetes melitus**

PERKENI, (2021) mengklasifikasikan diagnosis diabetes melitus berdasarkan ada atau tidaknya gejala khas, yaitu trias diabetik yang meliputi poliuria, polidipsia, dan polifagia.

###### **a. Poliuria (banyak kencing)**

Ketika kadar glukosa melebihi ambang reabsorpsi ginjal, terjadi diuresis osmotik yang memicu peningkatan frekuensi buang air kecil.

###### **b. Polidipsi (banyak minum)**

Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan dehidrasi seluler karena glukosa tidak dapat berdifusi secara bebas melalui pori-pori membran sel,

sehingga menarik air keluar dari sel ke ruang ekstraseluler dan memicu rasa haus berlebihan.

c. Polifagia (banyak makan)

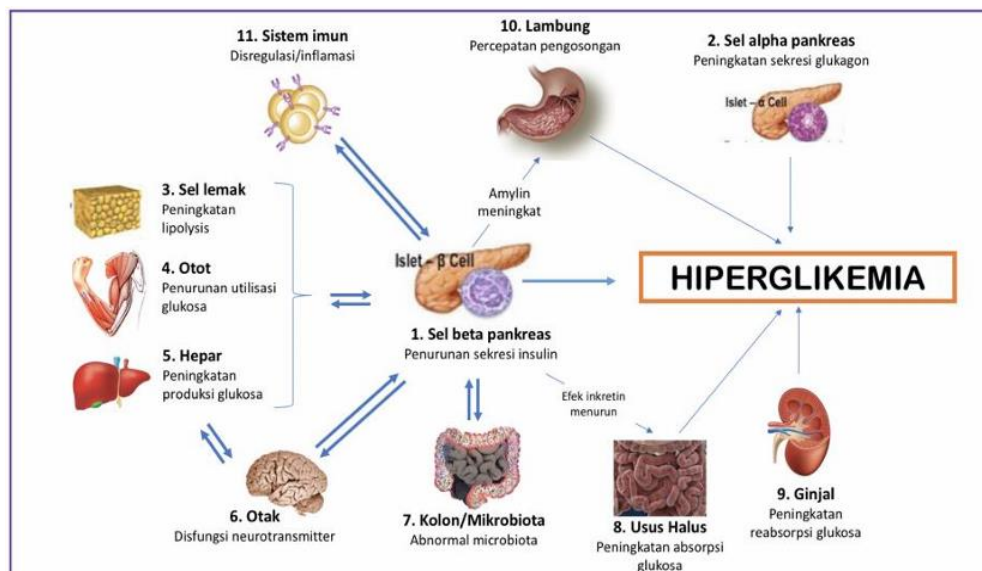
Meningkatnya rasa lapar terjadi akibat penurunan aktivitas pusat kenyang di hipotalamus yang disebabkan oleh ketidakmampuan glukosa masuk ke dalam sel. Sel-sel tubuh akan tetap mengalami defisit energi meskipun kadar glukosa dalam darah tinggi.

### 3. Patofisiologi

Patofisiologi utama DM tipe 2 melibatkan resistensi insulin di hati dan otot serta kegagalan fungsi sel beta pankreas. Beberapa organ lain seperti jaringan lemak, saluran cerna, pankreas (sel alfa), ginjal, dan otak juga ikut berperan melalui berbagai mekanisme, yang secara kolektif memperburuk toleransi glukosa (PERKENI, 2021). Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021) menyatakan bahwa terdapat sebelas faktor utama yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2, yang dikenal sebagai *egregious eleven*.

- a. Sel beta pankreas, penurunan sekresi insulin akibat kerusakan progresif sel beta saat diagnosis ditegakkan.
- b. Sel alfa pankreas, meningkatkan produksi glukagon, sehingga merangsang glukoneogenesis di hepar.
- c. Jaringan lemak, resistensi insulin di jaringan lemak menyebabkan peningkatan lipolisis, sehingga terjadi akumulasi asam lemak bebas yang selanjutnya memperburuk derajat resistensi insulin.
- d. Otot, terjadi gangguan transport glukosa intraseluler dan penurunan sintesis glikogen serta oksidasi glukosa.

- e. Hati (hepar), resistensi insulin meningkatkan produksi glukosa puasa (basal hepatic glucose output).
- f. Otak, gangguan efek insulin di otak memicu peningkatan nafsu makan dan asupan energi.
- g. Mikrobiota usus, perubahan komposisi mikrobiota berkontribusi pada resistensi insulin dan peradangan kronis.
- h. Usus halus, gangguan respons hormon inkretin (GLP-1 dan GIP) dan penyerapan karbohidrat meningkatkan glukosa postprandial.
- i. Ginjal, peningkatan ekspresi SGLT-2 menyebabkan reabsorpsi glukosa berlebih dan mempertahankan hiperglikemia.
- j. Lambung, penurunan hormon amilin mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan glukosa darah setelah makan.
- k. Sistem imun. inflamasi kronis rendah memediasi resistensi insulin dan memperburuk disfungsi metabolik.



Sumber : PERKENI (2021)

Gambar 1 *Egregious eleven*

#### **4. Klasifikasi diabetes melitus**

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, PERKENI (2021) berdasarkan penyebabnya diabetes melitus dibagi menjadi empat kelompok utama:

- a. Diabetes melitus tipe 1, terjadi akibat kerusakan sel beta pankreas secara autoimun atau idiopatik, yang berujung pada hilangnya kemampuan tubuh untuk memproduksi insulin.
- b. Diabetes melitus tipe 2, merupakan bentuk yang paling umum dan ditandai oleh kombinasi resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin.
- c. Diabetes melitus gestasional, merupakan gangguan toleransi glukosa yang muncul atau terdiagnosis pertama kali pada trimester kedua atau ketiga kehamilan, pada individu yang sebelumnya tidak terdiagnosis diabetes.
- d. Tipe diabetes lain yang spesifik, mencakup berbagai kondisi yang memiliki etiologi yang jelas, seperti kelainan genetik, gangguan pankreas eksokrin serta diabetes yang disebabkan oleh obat atau zat kimia tertentu.

#### **5. Diagnosis diabetes melitus**

Penegakan diagnosis diabetes melitus didasarkan pada penilaian kadar glukosa darah dan HbA1c dilakukan sebagai indikator kontrol glikemik, di mana metode yang disarankan adalah analisis enzimatis terhadap sampel plasma vena. Untuk evaluasi terapi, pemantauan kadar glukosa dapat dilakukan menggunakan glukometer. Menurut (PERKENI, 2021) diabetes melitus dapat ditegakkan jika memenuhi salah satu dari kriteria berikut:

- a. Kadar glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL, dengan ketentuan puasa sebagai tidak adanya asupan kalori selama minimal 8 jam; atau

- b. Glukosa plasma dengan nilai  $\geq 200$  mg/dL dua jam setelah pelaksanaan uji toleransi glukosa oral (TTGO) menggunakan 75 gram glukosa menunjukkan adanya gangguan toleransi glukosa yang signifikan; atau
- c. Nilai glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL dengan gejala khas DM atau krisis hiperglikemia; atau
- d. Nilai HbA1c  $\geq 6,5\%$ , yang diperoleh melalui pemeriksaan dengan metode yang telah distandarisasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).

## **6. Faktor risiko**

Faktor Risiko diabetes melitus dapat dikelompokkan menjadi dua jenis, yaitu faktor-faktor yang dapat dimodifikasi melalui intervensi serta faktor-faktor yang bersifat tetap atau tidak dapat diubah. Faktor risiko yang termasuk dalam kelompok yang dapat diubah meliputi kelebihan berat badan atau obesitas dengan indeks massa tubuh (IMT)  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>, tekanan darah tinggi (hipertensi) dengan nilai  $>140/90$  mmHg, gaya hidup sedentari atau minim aktivitas fisik, serta kelainan profil lipid seperti kadar HDL yang rendah dan atau trigliserida yang tinggi. Selain itu, konsumsi makanan tinggi gula dan rendah serat juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko intoleransi glukosa, kondisi prediabetes, dan berkembangnya diabetes melitus tipe 2 (Widiasari dkk., 2021).

Faktor yang bersifat tidak dapat dimodifikasi antara lain usia lanjut, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan diabetes melitus, latar belakang ras atau etnis tertentu, serta riwayat melahirkan bayi dengan berat lebih dari 4 kg atau pernah mengalami diabetes gestasional. Selain itu, individu yang lahir dengan berat badan kurang dari 2.500 gram juga berisiko lebih tinggi mengalami gangguan metabolik

di kemudian hari. Berbagai studi epidemiologis telah menegaskan bahwa obesitas merupakan salah satu determinan utama dalam perkembangan diabetes tipe 2, terutama karena kaitannya yang erat dengan resistensi insulin dan disfungsi metabolic (Zheng, Ley and Hu, 2018).

## **7. Komplikasi DM tipe 2**

Diabetes melitus tipe 2 berpotensi menimbulkan berbagai komplikasi, baik pada sistem vaskular maupun saraf. Komplikasi vaskular dapat diklasifikasikan menjadi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular umumnya melibatkan organ vital seperti jantung, otak, dan pembuluh darah perifer. Sementara itu, komplikasi mikrovaskular biasanya mengenai retina dan ginjal. Selain itu, pasien juga dapat mengalami gangguan neurologis yang dikenal sebagai neuropati diabetik, yang mencakup neuropati motorik, sensorik, maupun otonom. Komplikasi ini dapat muncul baik pada pasien yang telah lama menderita diabetes maupun pada mereka yang baru terdiagnosis (PERKENI, 2021).

## **B. Dislipidemia**

### **1. Definisi**

Dislipidemia adalah kelainan metabolik pada profil lipid yang ditandai oleh ketidakseimbangan kadar fraksi lipid dalam plasma, baik berupa peningkatan maupun penurunan yang tidak normal. Fraksi lipid yang paling sering mengalami perubahan mencakup kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, serta kolesterol HDL yang umumnya mengalami penurunan. Diagnosis dislipidemia umumnya ditegakkan melalui pemeriksaan laboratorium terhadap parameter-parameter tersebut. Lipid sendiri adalah molekul lemak yang bersifat larut dalam darah karena berikatan dengan protein pembawa yang disebut apolipoprotein, membentuk

kompleks yang dikenal sebagai lipoprotein. Lipoprotein dikelompokkan ke dalam lima kategori utama berdasarkan komposisi lipid dan jenis apolipoprotein yang dikandungnya, yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL). Masing-masing fraksi ini memiliki peran dan dampak yang berbeda terhadap risiko penyakit metabolik dan kardiovaskular (PERKENI, 2021). Berikut adalah klasifikasi kadar lipid plasma:

**Tabel 1**  
**Klasifikasi Kadar Lipid Plasma**

<b>Parameter</b>	<b>Kategori</b>	<b>Kadar (mg/dl)</b>
<b>Kolesterol Total</b>	Diinginkan	< 200
	Sedikit tinggi ( <i>borderline</i> )	200–239
	Tinggi	≥ 240
<b>LDL</b>	Optimal	< 100
	Mendekati optimal	100–129
	Sedikit tinggi ( <i>borderline</i> )	130–159
	Tinggi	160–189
	Sangat tinggi	≥ 190
<b>HDL</b>	Rendah	< 40
	Tinggi	≥ 60
<b>Trigliserida</b>	Normal	< 150
	Sedikit tinggi ( <i>borderline</i> )	150–199
	Tinggi	200–499
	Sangat tinggi	≥ 500

Sumber : PERKENI (2021)

## 2. Klasifikasi dislipidemia

Kadar kolesterol dalam tubuh dipengaruhi oleh interaksi antara faktor herediter dan faktor eksternal, seperti pola makan serta gaya hidup. Peningkatan kadar kolesterol darah atau hiperkolesterolemia kerap merupakan manifestasi sekunder dari kondisi medis tertentu yang mendasarinya. Dalam praktik klinis, klasifikasi dislipidemia umumnya dibedakan menjadi dua kategori utama, yaitu dislipidemia primer yang bersifat genetik, dan dislipidemia sekunder yang

berhubungan dengan penyakit atau faktor lingkungan. Pembagian ini berperan penting dalam penentuan etiologi serta strategi penatalaksanaan dyslipidemia (Saragih, 2020).

a. Dislipidemia primer

Dislipidemia primer merujuk pada kelainan lipid yang bersifat herediter, biasanya terjadi akibat mutasi genetik yang memengaruhi metabolisme lipid. Pada kondisi ini, gangguan lipid disebabkan oleh hipercolesterolemia poligenik atau kombinasi dislipidemia familial. Tipe dislipidemia yang tergolong berat umumnya mencakup hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnan, serta hiperlipidemia primer lainnya. Karena bersifat genetik, kondisi ini sering kali muncul sejak usia muda dan dapat menimbulkan risiko kardiovaskular yang tinggi jika tidak ditangani dengan tepat (Jellinger *et al.*, 2017).

b. Dislipidemia sekunder

Dislipidemia sekunder merupakan kelainan metabolisme lipid yang muncul sebagai konsekuensi dari gangguan atau penyakit sistemik lain seperti hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes melitus, dan sindrom metabolik. Pada kondisi ini, dislipidemia merupakan komplikasi atau konsekuensi dari penyakit primer tersebut. Penatalaksanaan utama dislipidemia sekunder adalah pengendalian penyakit dasarnya. Namun, dalam beberapa kasus seperti pada pasien diabetes melitus, penanganan dislipidemia perlu mendapat perhatian tersendiri mengingat pasien ini memiliki risiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, penatalaksanaan harus dilakukan secara holistik dan terintegrasi (Jellinger *et al.*, 2017).

### **3. Dislipidemia pada pasien DM**

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian utama pada pasien dengan diabetes, dengan angka kematian mencapai sekitar 68% akibat penyakit jantung koroner (PJK) dan 16% akibat stroke. Risiko kejadian kardiovaskular pada penderita diabetes meningkat 2–4 kali lipat dibandingkan dengan populasi non-diabetes. Kondisi ini mengindikasikan bahwa diabetes melitus tipe 2 (DMT2) memberikan kontribusi yang signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskular (Chaudhury *and* Aggarwal, 2018).

Pada pasien dengan DMT2, resistensi insulin yang kronis serta defisiensi insulin relatif memicu terjadinya gangguan metabolisme lipid. Kondisi ini diperburuk oleh faktor komorbid seperti hipertensi, inflamasi, stres oksidatif, dan disfungsi endotel, yang secara sinergis meningkatkan risiko terjadinya komplikasi vaskular. Oleh karena itu, pasien diabetes tergolong sebagai kelompok dengan risiko kardiovaskular tinggi hingga sangat tinggi. Sebagai bagian dari upaya preventif, penapisan profil lipid pada pasien diabetes direkomendasikan dilakukan setidaknya satu kali dalam setahun. Pemeriksaan idealnya dilakukan sejak awal ditegakkannya diagnosis, kemudian dilanjutkan 4 hingga 12 minggu pasca intervensi terapi awal atau setelah terjadi perubahan dosis pengobatan. Selanjutnya, pemeriksaan perlu dilakukan secara berkala setiap tahun guna menilai efektivitas terapi serta tingkat kepatuhan pasien terhadap regimen pengobatan yang diberikan (*American Diabetes Association*, 2018).

Pasien diabetes umumnya menunjukkan pola dislipidemia khas yang ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida baik dalam kondisi puasa maupun setelah makan, disertai dengan penurunan kadar kolesterol HDL dan peningkatan

konsentrasi kolesterol LDL. Namun, yang lebih khas adalah dominasi partikel kecil LDL atau *small dense LDL*, yang memiliki potensi aterogenik lebih tinggi sehingga berperan besar dalam peningkatan risiko aterosklerosis pada pasien diabetes (*American Diabetes Association*, 2018).

### **C. Hubungan DM Tipe 2 dan Dislipidemia dengan Gangguan Hati**

Pada kondisi resistensi insulin sel-sel hati mengalami penurunan respon terhadap sinyal insulin, sehingga proses masuknya glukosa ke dalam sel menjadi terganggu. Sebagai respon terhadap hiperglikemia sistem saraf pusat akan menstimulasi pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin, yang menyebabkan hiperinsulinemia. Keadaan ini turut mendorong peningkatan sintesis lipid, glikogen, dan protein di hati. Aktivitas metabolik yang berlebihan pada hepatosit ini berpotensi menimbulkan stres seluler yang berdampak pada kerusakan jaringan hati, yang secara klinis ditunjukkan oleh peningkatan kadar serum enzim hati, seperti SGOT dan SGPT, pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Maulana dan Kuswarini, 2022).

Ketika sel-sel tubuh mengalami hambatan dalam memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi utama, maka tubuh mulai mengalihkan sumber energinya ke metabolisme lemak. Proses ini menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam sirkulasi darah, yang secara langsung meningkatkan beban kerja hati. Hiperinsulinemia yang menyertai kondisi ini turut merangsang peningkatan sintesis asam lemak, glikogen, dan protein, baik di jaringan adiposa maupun di hati (Maulana dan Kuswarini, 2022).

Ketika asam lemak dari sirkulasi darah masuk ke hati dalam jumlah berlebihan, terjadi peningkatan oksidasi beta dan esterifikasi, namun kapasitas hati

untuk membentuk dan mendistribusikan VLDL tidak memadai. Akibatnya, trigliserida terakumulasi dalam hepatosit, menyebabkan gangguan fungsi hati yang ditandai oleh perlemakan hati. Akumulasi lemak ini mengganggu integritas sel-sel hati dan menjadi faktor risiko kerusakan hepatoseluler. Oleh karena itu, pemantauan enzim hati penting dilakukan pada pasien diabetes sebagai bagian dari deteksi dini komplikasi hepatic (Maulana dan Kuswarini, 2022).

#### **D. Penyakit Hati Berlemak dan Fibrosis Hati**

##### **1. Hati**

Hati merupakan organ viseral terbesar dan salah satu organ tubuh yang paling multifungsi. Peran utamanya adalah sebagai pusat pengatur metabolisme tubuh. Letaknya sebagian besar berada di regio hipokondriak kanan dan epigastrium, namun dapat meluas hingga ke hipokondriak kiri dan daerah umbilikus. Dengan berat rata-rata sekitar 1,3 hingga 1,55 kg, hati memiliki warna merah kecokelatan dan tekstur yang tegar namun lunak, akibat padatnya pembuluh darah yang terdapat di dalamnya (Agustina, 2021).

Secara struktural, hati memiliki bentuk menyerupai baji, dengan permukaan dasarnya berada di sisi kanan dan ujungnya menjulur ke sisi kiri atas rongga abdomen. Organ ini menempati sebagian besar kuadran kanan atas rongga perut, tepatnya di bawah diafragma, dan sebagian besar terlindungi oleh tulang iga. Fungsi utama hati sangat vital, termasuk dalam proses metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, detoksifikasi zat berbahaya, serta sintesis berbagai komponen penting seperti empedu dan faktor pembekuan darah (Agustina, 2021).

Secara anatomis, hati diselubungi oleh kapsul tipis yang tidak elastis, dan sebagian besar permukaannya tertutup oleh lapisan peritoneum. Lipatan peritoneum

ini berperan penting dalam pembentukan ligamentum penunjang yang menjaga posisi hati di dalam rongga abdomen. Keberadaan lapisan pelindung ini juga memungkinkan hati berinteraksi langsung dengan struktur penting lainnya, seperti diafragma dan organ-organ sekitarnya (Agustina, 2021). Hati merupakan organ metabolik utama pada manusia dengan berbagai fungsi krusial. Salah satu peran utamanya adalah mengontrol homeostasis glukosa melalui sintesis dan penyimpanan glikogen, glukoneogenesis, serta proses glikogenolisis. Selain itu, hati juga berperan dalam metabolisme protein dan lipid, serta sintesis senyawa-senyawa penting di dalam sel hati. Tidak hanya memiliki fungsi metabolik, hati juga menjalankan fungsi eksokrin melalui sekresi empedu dan detoksifikasi amonia dengan menghasilkan urea dan sintesis glutamin (Cahya dkk., 2023).

## **2. Penyakit hati berlemak**

### **a. Definisi**

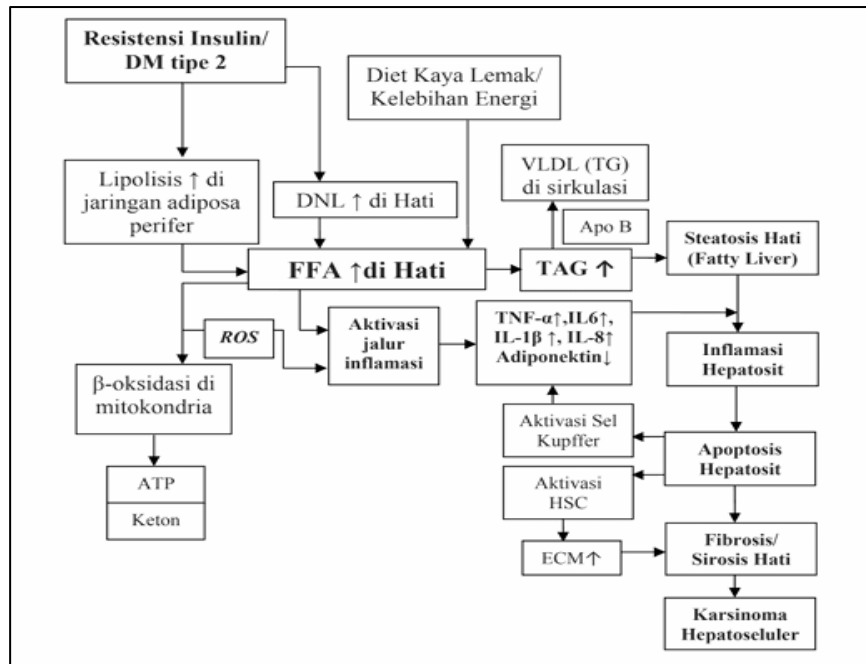
*Fatty Liver Disease* merupakan masalah kesehatan global yang semakin mendapat perhatian karena prevalensinya yang cukup tinggi dan terus meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Peningkatan kasus ini sangat berkorelasi dengan bertambahnya prevalensi obesitas, diabetes melitus tipe 2, dislipidemia, serta sindrom metabolik yang dikenal sebagai faktor-faktor risiko utama. Perlemakan hati (*fatty liver*) didefinisikan sebagai akumulasi lemak, terutama trigliserida, di dalam jaringan hati yang melebihi 5% dari total berat organ tersebut. Mengingat pengukuran langsung terhadap berat hati sulit dilakukan dalam praktik klinis, maka diagnosis biasanya ditegakkan melalui analisis histologis dari biopsi hati, di mana ditemukan minimal 5–10% hepatosit yang mengandung *droplet* lemak. Perlemakan hati bisa ditemukan pada peminum alkohol (> 20 g per hari) disebut *Alcoholic Fatty*

*Liver* (AFL), bila ditemukan pada bukan peminum alkohol disebut *Non Alcoholic Fatty Liver* (NAFL) (Nusi, 2015).

*Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) merupakan salah satu bentuk penyakit hati kronik yang sering ditemukan pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2), di mana resistensi insulin berperan penting dalam patogenesis keduanya. Hubungan antara NAFLD dan DMT2 sangat erat, dengan prevalensi NAFLD pada pasien DMT2 berkisar antara 40–70%. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pasien DMT2 dengan NAFLD cenderung mengalami inflamasi yang lebih parah, ballooning hepatosit, dan tingkat fibrosis yang lebih tinggi. Hal ini diduga berkaitan dengan akumulasi lemak hepatic yang mencapai 200 kali lebih banyak dibanding individu tanpa diabetes, meskipun telah disesuaikan berdasarkan usia, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh (Nusi, 2015)

b. Patofisiologi

Patogenesis penyakit hati berlemak non-alkoholik (NAFLD) awalnya dijelaskan melalui hipotesis two-hit. *First hit* ditandai oleh akumulasi trigliserida di hepatosit (steatosis), akibat gangguan metabolik seperti dislipidemia, obesitas, dan diabetes melitus. Akumulasi ini meningkatkan kerentanan hati terhadap cedera lanjutan (*second hit*), berupa stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan aktivasi respon inflamasi oleh sitokin/adipokin proinflamasi. Stres oksidatif terjadi karena peningkatan asam lemak bebas, resistensi insulin, dan gangguan sistem antioksidan, yang mengakibatkan aktivasi sel stelata dan progresi ke fibrosis hati (Nusi, 2015).



Sumber : Nusi, 2015

Gambar 2 Skema Patogenesis NAFLD

Seiring waktu, teori ini berkembang menjadi *multiple-hit hypothesis*, yang mencakup gangguan regenerasi hepatosit akibat apoptosis. Proliferasi tidak adekuat sel progenitor hepatic (*oval cell*) juga berperan dalam fibrosis dan risiko karsinoma hepatoseluler (HCC). Model multipukulan ini kini lebih diterima karena mampu menjelaskan kompleksitas progresi NAFLD ke steatohepatitis dan fibrosis secara lebih komprehensif (Nusi, 2015).

### 3. Fibrosis hati

#### a. Definisi dan Patofisiologi

Salah satu respons utama terhadap cedera hati kronis adalah fibrosis, yaitu proses pembentukan jaringan ikat akibat aktivasi sel stelata hati (*Hepatic Stellate Cells/HSC*) dan akumulasi matriks ekstraseluler (MES). Akumulasi berlebihan protein matriks ini menyebabkan perubahan struktur hati dan merangsang regenerasi hepatosit, namun bila berlangsung progresif, dapat berkembang menjadi

sirosis hati. Penilaian derajat fibrosis sangat krusial dalam praktik hepatologi karena sebagian besar penyakit hati kronis akan mengalami proses fibrosis sebelum menjadi sirosis. Evaluasi ini tidak hanya penting untuk prognosis, tetapi juga membantu memahami riwayat alamiah penyakit serta mengidentifikasi faktor risiko progresivitas, yang berguna dalam merancang pendekatan terapi antifibrotik yang tepat (Agustina, 2021).

Secara patofisiologis, fibrosis hati merupakan mekanisme kompleks yang melibatkan interaksi antara sel HSC, sel Kupffer, leukosit, sitokin pro-inflamasi, *growth factors*, serta berbagai jenis kolagen dan inhibitor yang semuanya berperan dalam memperkuat proses fibrogenesis (Agustina, 2021).

#### b. Pemeriksaan Invasif Fibrosis Hati

Biopsi hati merupakan standar referensi (*gold standard*) dalam menilai derajat fibrosis dan sirosis hati. Pemeriksaan ini memberikan informasi langsung mengenai aktivitas penyakit, pola distribusi fibrosis, serta etiologi yang mendasari. Namun, meskipun akurat, prosedur ini memiliki beberapa keterbatasan. Sampel biopsi hanya merepresentasikan sekitar 1/50.000 dari total massa hati, sehingga sangat bergantung pada ukuran dan kualitas jaringan. Sampel <15 mm atau yang terfragmentasi dapat menurunkan validitas interpretasi. Selain itu, variabilitas aktivitas penyakit dan pola fibrosis antar bagian hati, seperti pada sirosis makronodular, dapat menyebabkan *sampling error* (Sugihartono dkk., 2025).

Perbedaan interpretasi juga sering ditemukan, terutama pada skor METAVIR F1–F3, yang menurut studi dapat bervariasi hingga 57%. Pemeriksaan collagen proportionate area (CPA) dapat meningkatkan akurasi stratifikasi fibrosis, namun belum diterapkan secara luas. Sebagai pemeriksaan invasif, biopsi hati memiliki

risiko komplikasi, memerlukan persiapan khusus, dan sulit dilakukan berulang. Oleh karena itu, ia hanya memberikan gambaran statis dari proses penyakit hati kronis yang bersifat dinamis. Meskipun demikian, informasi histopatologis dari biopsi tetap tak tergantikan, khususnya untuk konfirmasi diagnosis, menilai etiologi, dan memahami patofisiologi penyakit (Sugihartono dkk., 2025).

c. Pemeriksaan Non Invasif Fibrosis Hati

Pemeriksaan noninvasif pada fibrosis hati memiliki keunggulan dalam hal keamanan, keterulangan, dan kemampuan memantau perubahan dinamis dari penyakit hati kronis, baik progresi maupun regresi. Berbagai studi menunjukkan bahwa metode ini *cost-effective*, terutama dalam evaluasi pasien hepatitis C kronis. Dalam dekade terakhir, pendekatan noninvasif terbukti mampu mengidentifikasi fibrosis signifikan sebagai fase awal sirosis, bahkan sebelum muncul komplikasi klinis. Hal ini penting mengingat fibrosis lanjut pada pasien NAFLD dapat berkembang menjadi hepatoseluler karsinoma (HCC) (Sugihartono dkk., 2025).

Pemeriksaan noninvasif terhadap fibrosis hati saat ini terbagi dalam dua kategori utama, yaitu biomarker serum dan pengukuran kekakuan hati. Biomarker serum merupakan penanda biologis yang muncul dalam darah sebagai respons terhadap proses fibrosis. Biomarker ini dibedakan menjadi dua jenis, yaitu biomarker langsung dan tidak langsung. Biomarker langsung mencerminkan proses aktif fibrogenesis atau degradasi matriks ekstraseluler, seperti *hyaluronic acid*, *laminin*, dan *procollagen III peptide*. Sementara itu, biomarker tidak langsung mencerminkan konsekuensi dari kerusakan hati atau penurunan fungsi hepatic, seperti peningkatan enzim AST dan ALT, penurunan jumlah trombosit, serta rasio AST/ALT. Kombinasi dari parameter ini telah menghasilkan berbagai indeks

penilaian fibrosis yang praktis dan *cost-effective*, di antaranya adalah FIB-4, APRI (*AST to Platelet Ratio Index*), dan *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) (Sugihartono dkk., 2025).

Di sisi lain, pengukuran kekakuan hati (*liver stiffness measurement*) merupakan metode noninvasif yang mengukur elastisitas jaringan hati sebagai cerminan dari tingkat fibrosis. Teknologi yang sering digunakan dalam metode ini antara lain *transient elastography* (TE/FibroScan), *acoustic radiation force impulse* (ARFI), dan *magnetic resonance elastography* (MRE). Teknik ini terbukti memiliki akurasi tinggi dalam mendeteksi fibrosis signifikan maupun sirosis, dan dapat digunakan untuk pemantauan progresivitas maupun regresi penyakit hati kronis secara berkala (Sugihartono dkk., 2025).

**Tabel 2**  
**Serum Biomarker Pada Kondisi Fibrosis**

Marker Serum	Formula atau Komponen
APRI	$AST / \text{nilai ambang batas atas } AST \div \text{trombosit } (10^9/L) \times 100$
ELF	Hyaluronat, PIIINP, TIMP-1
FIB-4	$Usia \text{ (tahun)} \times AST \text{ (U/L)} \div [\text{Trombosit } (10^9/L) \times \sqrt{ALT \text{ (U/L)}}]$
Fibrometer	$\alpha$ -2-makroglobulin, hyaluronat, trombosit, indeks protrombin, urea, usia
FibroSpect II	$\alpha$ -2-makroglobulin, hyaluronat, TIMP-1
Fibrotest	$\alpha$ -2-makroglobulin, GGT, apolipoprotein A1, haptoglobin, bilirubin, usia, jenis kelamin
Hepascore	$\alpha$ -2-makroglobulin, bilirubin, GGT, hyaluronat, usia, jenis kelamin
Indeks Forns	$7,811 - (3,131 \times \ln[\text{trombosit}]) + (0,781 \times \ln[\text{GGT}]) + [3467 \times (\ln[\text{usia}] - 0,014 \times \text{kolesterol})]$
Indeks Lok	$-5,56 - (0,0089 \times \text{platelet } 10^3/\text{mm}^3) + (1,26 \times \text{rasio } AST/ALT) + (5,27 \times \text{INR})$
Model HALT-C	$-3,66 - (0,00995 \times \text{trombosit } 10^3/\text{mL}) + (0,008 \times \text{TIMP-1 serum}) + (1,42 \times \log[\text{hyaluronat}])$
SHASTA	$3,84 + 1,7 \text{ (jika HA } 41\text{--}85 \text{ ng/mL}) + 3,28 \text{ (jika HA } > 85 \text{ ng/mL}) + 1,58 \text{ (jika AST } > 40 \text{ U/L}) + 1,78 \text{ (jika AST } > 60 \text{ U/L)}$
Skor BARD	$BMI \geq 28 = 1; \text{ rasio } AST/ALT > 0,8 = 2; \text{ diabetes} = 1; \text{ Skor } \geq 2 \rightarrow \text{OR fibrosis lanjut} = 17$
Skor Fibrosis NAFLD	$-1,675 + (0,037 \times \text{usia}) + (0,094 \times \text{BMI}) + (1,13 \times \text{trombosit}) - (0,66 \times \text{albumin})$

Sumber : Sugihartono dkk., 2025

## **E. Indeks FIB-4**

Meskipun biopsi hati masih dianggap sebagai standar emas (*gold standard*) untuk diagnosis dan penentuan derajat keparahan (staging) penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD), prosedur ini memiliki keterbatasan signifikan dalam penerapannya secara luas. Hambatan tersebut meliputi tingginya biaya, keterbatasan fasilitas kesehatan, serta risiko invasif yang melekat pada prosedur tersebut. Selain itu, biopsi hati juga menghadapi kendala berupa variabilitas pengambilan sampel (*sampling error*) yang dapat memengaruhi akurasi hasil (Nusi, 2015).

Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, dibutuhkan sistem penilaian atau seleksi yang efektif guna mengidentifikasi pasien NAFLD yang benar-benar memerlukan biopsi hati. Oleh karena itu, dikembangkanlah berbagai sistem skoring klinis maupun berbasis parameter biokimia spesifik yang bertujuan memprediksi derajat fibrosis hati tanpa prosedur invasif. Sistem-sistem ini, seperti FIB-4, skor fibrosis NAFLD, BARD, AAR, APRI, dan NASH score, telah banyak dipublikasikan dan digunakan dalam praktik klinis (Nusi, 2015).

Salah satu sistem skoring yang paling banyak digunakan adalah FIB-4 (*Fibrosis-4 Index*), yang dirancang untuk mengevaluasi kemungkinan adanya fibrosis hati pada pasien NAFLD. Beberapa studi menyimpulkan bahwa skor ini cukup akurat dalam mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi mengalami fibrosis signifikan, sehingga dapat mengurangi kebutuhan biopsi hati, terutama pada pasien dengan gambaran steatosis sederhana (*simple steatosis*). Menurut Nusi (2015) rumus perhitungan skor FIB-4 adalah sebagai berikut:

$$\text{Nilai indeks FIB} - 4 = \frac{\text{Usia (tahun)} \times \text{AST (IU/L)}}{\text{Jumlah trombosit (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}}$$

Keterangan:

Umur : dalam tahun

AST : *Aspartate Aminotransferase*, dalam IU/L

ALT : *Alanine Aminotransferase*, dalam IU/L

Trombosit : jumlah trombosit, dalam x10<sup>9</sup>/L

Interpretasi nilai FIB-4 dilakukan dengan klasifikasi berikut:

Nilai < 1,30 : menunjukkan resiko rendah fibrosis hati

Nilai 1,30–2,67 : termasuk kategori resiko sedang fibrosis hati

Nilai > 2,67 : mengindikasikan kemungkinan resiko tinggi fibrosis hati

Studi menunjukkan bahwa FIB-4 memiliki performa diagnostik yang baik. Pada pasien hepatitis C kronik, skor ini menunjukkan area *under the curve* (AUC) sebesar 0,85 (95% CI 0,82–0,89). Pada ambang batas < 1,45, nilai prediktif negatif (negative predictive value, NPV) mencapai 94,7%, dengan sensitivitas 74,3%. Untuk nilai > 3,25, nilai prediktif positif (*positive predictive value*, PPV) sebesar 82,1% dan spesifisitas 98,2% menunjukkan kemampuan identifikasi fibrosis berat yang sangat baik. Skor ini memberikan pendekatan non-invasif yang dapat diterapkan secara luas, cepat, dan ekonomis untuk menilai risiko fibrosis hati, serta membantu pengambilan keputusan klinis (Nusi, 2015).