

Hubungan Kadar Serum Aminotransferase dengan Derajat Perlemakan Hati pada Remaja Obesitas

Febianne Eldrian,* Yusri Dianne Jornalis,* Hirowati Ali,** Hafni Bachtiar,*** Rozetti****

* Departemen Ilmu Kesehatan Anak, **Pasca sarjana Ilmu Biomedik, ***Ilmu Kesehatan Masyarakat, ****Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr.M.Djamil, Padang

Latar belakang. Prevalensi penyakit perlemakan hati non alkoholik (PPHNA) meningkat bersamaan dengan peningkatan obesitas pada anak dan remaja. Sebagian besar PPHNA asimtomatis sehingga penting deteksi dini terutama pada remaja obes karena progresifitas dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas sirosis pada dewasa muda.

Tujuan. Menganalisis hubungan kadar serum aminotransferase (aspartat aminotransferase dan alanin aminotransferase) dengan derajat perlemakan hati pada remaja obesitas.

Metode. Penelitian *cross sectional* pada remaja obesitas di Kota Padang dengan jumlah subyek penelitian 43 orang.

Hasil. Rerata kadar serum ALT lebih tinggi daripada rerata kadar serum AST. Tidak ada subyek pada kelompok bukan PPHNA yang mengalami peningkatan kadar serum aminotransferase. Berdasarkan pemeriksaan USG abdomen, gambaran perlemakan hati derajat I (*mild*), derajat II (*moderate*), derajat III (*severe*) berturut-turut 25 (64%), 8 (20,5%), dan 6 (15,2%) orang. Tidak terdapat hubungan antara kadar serum aminotransferase dengan derajat perlemakan hati pada remaja obesitas.

Kesimpulan. Rerata kadar serum aminotransferase pada kelompok PPHNA lebih tinggi daripada kelompok bukan PPHNA. Tidak terdapat hubungan antara kadar aminotransferase dengan perlemakan hati pada remaja obes. Berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi abdomen sebagian besar perlemakan hati adalah derajat I (*mild*).

Sari Pediatri 2015;17(5):361-6.

Kata kunci: perlemakan hati non alkoholik, remaja, obesitas

Association of Aminotransferase Serum Levels with The Degree of Fatty Liver among Obese Adolescents

Febianne Eldrian,* Yusri Dianne Jornalis,* Hirowati Ali,** Hafni Bachtiar,*** Rozetti****

Background. The prevalence of Non-alkoholic fat liver disease (NAFLD) increases along with the rising of obesity in children and adolescents. Most of the NAFLD is asymptomatic, thus early detection is important, particularly among obese adolescents due to its progressivity which is able to raise morbidity and cirrhosis mortality in young adults.

Objective. To analyze the relationship of aminotransferase (aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT)) serum levels with the degree of fatty liver among obese adolescents.

Method. This is a cross sectional study involving 43 obese adolescents in Padang city. *Please mention where and when the study was conducted, what was measured and how*

Result. Nonalcoholic fatty liver incidents were found in 90,6% of obese adolescents subjects. The average level of ALT serum levels is higher than the average of AST serum levels in all subjects. None of the subjects in non-NAFLD group shows an increased serum level of aminotransferase. Based on abdomen ultrasonography examinations, fatty liver occurs in each of 3 different severity, degree I (*mild*), degree II (*moderate*), degree III (*severe*), with total number of subjects in each group as follows: 25 subjects (64%), 8 subjects (20,5%), and 6 subjects (15,2%), respectively. There is no association of aminotransferase serum levels with the degree of fatty liver in participating obese adolescents.

Conclusion. Mean of serum alanin aminotransferase level was higher in NAFLD obese adolescents compared to non-NAFLD. Based on abdomen ultrasonography examinations, most of obese adolescents in this study have mild fatty liver.

Sari Pediatri 2015;17(5):361-6.

Keywords: non-alkoholic fatty liver, adolescent, obesity

Alamat korespondensi: Dr. Febianne Eldrian. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK-UNAND/RSUP dr.M.Djamil Jl.Perintis Kemerdekaan. Padang, Sumatera Barat. Telp. +62(751)811179. Fax. +62(751)811179. Email: febianneeldrian@yahoo.com

Penyakit perlemakan hati non alkoholik (PPHNA) adalah penyakit yang ditandai dengan deposit lemak yang signifikan di dalam hepatosit dari parenkim hati yang menyebabkan kerusakan hati dalam bentuk inflamasi.¹ Prevalensi PPHNA meningkat bersamaan dengan meningkatnya obesitas pada anak dan remaja.² Penelitian berbasis populasi pertama di Brazil didapatkan prevalensi penyakit perlemakan hati non alkoholik 3,4% pada anak *normal weight* dan meningkat menjadi 27,7% pada anak *overweight* atau obesitas.³ Di Tiongkok, Chan dkk⁴ melaporkan prevalensi perlemakan hati yang lebih tinggi yaitu 77% pada anak obesitas, dengan persentase indeks massa tubuh yang lebih besar pada laki-laki dibandingkan perempuan. Sebagian besar PPHNA asimtomatis sehingga penting deteksi dini, terutama pada remaja obesitas karena progresifitasnya dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas sirosis pada dewasa muda.³

Biopsi hati merupakan *gold standar* dalam diagnosis PPHNA. Namun, biopsi hati merupakan prosedur yang invasif sehingga tidak lazim digunakan evaluasi pertama diagnosis PPHNA pada anak dan remaja obesitas. Evaluasi non invasif utama untuk diagnosis PPHNA meliputi pencitraan berupa ultrasonografi abdomen dan biomarker serum, yang digunakan sebagai metode diagnostik awal dalam mendiagnosis perlemakan hati. Oleh karena itu, saat ini telah dikembangkan pemeriksaan enzim hati alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST) sebagai metode noninvasif untuk deteksi awal penyakit perlemakan hati.⁵ Penyakit perlemakan hati non alkoholik berhubungan dengan peningkatan nilai enzim hati, terutama ALT yang dapat berperan sebagai marker adanya disfungsi hati.⁴

Penyakit perlemakan hati non alkoholik tidak berkorelasi langsung dengan peningkatan morbiditas atau mortalitas dalam masa yang singkat, tetapi progresifitas dari keadaan ini akan meningkatkan risiko sirosis, gagal hati, dan karsinoma hepatoselular. Oleh karena itu, perlu adanya suatu deteksi penyakit perlemakan hati non alkoholik pada kelompok yang berisiko. Dua belas persen pasien *non alcoholic steato hepatitis* (NASH) akan berkembang menjadi sirosis dalam waktu lebih dari 8 tahun.^{6,7} Di Indonesia, belum banyak data dan penelitian mengenai penyakit perlemakan hati non alkoholik pada anak dan remaja obesitas. Penelitian ini difokuskan pada pemeriksaan aminotransferase serum dan pemeriksaan ultrasonografi

abdomen sebagai evaluasi awal penyakit perlemakan hati non alkoholik pada remaja obesitas. Selanjutnya, hubungan antara kadar serum aminotransferase hati dengan derajat perlemakan hati dianalisis berdasarkan pemeriksaan USG abdomen pada perlemakan hati non alkoholik remaja obesitas.

Metode

Penelitian *cross sectional* yang dilaksanakan di 4 SMU di kota Padang. Jumlah subyek penelitian adalah 43 orang, terdiri atas SMUN 4 (Kecamatan Lubuk begalung) 26 (60,5%) orang, SMUN 12 (Kecamatan Nanggalo) 8 (18,6%) orang, SMU Adabiah 2 (Kecamatan Padang Timur) 8 (18,6%) orang, dan SMUN 1 (Kecamatan Padang Utara) 1 (2,3%) orang. Seluruh subyek penelitian dilakukan pemeriksaan berat badan, tinggi badan, dan penghitungan IMT. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar serum AST dan ALT serta pemeriksaan ultrasonografi abdomen untuk mendeteksi adanya perlemakan hati. Pemeriksaan ultrasonografi abdomen dilakukan di RS Aisyiyah dan pemeriksaan serum aminotransferase di Laboratorium Prodia Padang.

Populasi penelitian adalah siswa SMU yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kriteria inklusi adalah remaja obesitas berusia 15 hingga 18 tahun dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah pengonsumsi alkohol atau riwayat mengonsumsi alkohol lebih dari 20 gram/hari untuk laki-laki dan lebih dari 10 gram/hari untuk perempuan (atau 1 gelas standar perhari). Disamping itu, kriteria eksklusi juga adalah pengonsumsi obat-obatan yang dapat menyebabkan perlemakan hati, seperti obat anti tuberkulosis, asam valproat, prednison, aspirin, glukokortikoid, estrogen, tamoksifen, amiodaron, metrotreksat, tetrasiklin, antiretrovirus zidovudin (dalam jangka waktu minimal enam bulan), menderita penyakit kuning atau pernah menderita penyakit kuning (hepatitis B atau hepatitis C positif berdasarkan dari anamnesis), sedangkan pemeriksaan HbsAg dan antibodi HCV untuk peningkatan kadar serum alanin aminotransferase ≥ 10 kali dari batas nilai normal, tidak bersedia mengikuti penelitian. Semua subjek dilakukan pemeriksaan ultrasonografi abdomen dan kadar serum aminotransferase. Penelitian telah mendapatkan lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian FK UNAND dengan no. 352/KEP/FK/2014.

Hasil

Sebagian besar subyek penelitian (83,7%) berjenis kelamin perempuan. Rerata umur seluruh subyek

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Jumlah F (%)	(Rerata ±SD)
Jenis kelamin		
Perempuan	36(83,7)	
Laki-laki	7(16,3)	
Umur (tahun)		16,58±1,09
Berat badan (kg)		78,81±12,2
Tinggi badan (cm)		157,77±4,3
IMT (kg/m ²)		31,84±3,75

Tabel 2. Perbandingan kadar serum aminotransferase pada semua subyek penelitian

Kadar serum	Rerata ±SD
AST (U/L)	20,63±10,59
ALT (U/L)	21,34±18,71

penelitian 16,58±1,09 tahun dan indeks massa tubuh rata-rata 31,84±3,75 kg/m². Karakteristik subyek penelitian tertera pada Tabel 1.

Pada semua subyek penelitian, perbandingan kadar serum aminotransferase mendapatkan nilai rerata kadar serum ALT lebih tinggi dibandingkan dengan AST (Tabel 2).

Perbandingan kadar serum aminotransferase pada kelompok penyakit perlemakan hati non-alkoholik (PPHNA) dengan bukan PPHNA didapatkan 39 orang remaja obesitas dengan penyakit perlemakan hati non-alkoholik (PPHNA), yang terdiri atas 12,8% memiliki kadar serum AST yang meningkat dan 28,2% memiliki kadar serum ALT yang meningkat. Tidak ada pada kelompok bukan PPHNA yang memiliki nilai AST dan ALT yang meningkat (Tabel 3).

Hasil pemeriksaan ultrasonografi abdomen paling banyak ditemukan perlemakan hati derajat I (ringan), yaitu 64% dari semua subyek penelitian dengan PPHNA. Peningkatan kadar AST dan ALT ditemukan 7,6% dan 17,9% pada kelompok perlemakan hati derajat I. Hubungan kadar serum AST dengan derajat

Tabel 3. Perbandingan kadar serum aminotransferase kelompok PPHNA dengan bukan PPHNA

Kadar serum aminotransferase (U/L)	PPHNA F (%)	Bukan PPHNA F (%)	Jumlah
AST			
Normal	34(87,1)	4(100)	38
Meningkat	5(12,8)	0(0)	5
Jumlah	39	4	
ALT			
Normal	28(71,8)	4(100)	32
Meningkat	11(28,2)	0(0)	11
Jumlah	39	4	

Tabel 4. Hubungan kadar serum aminotransferase dengan derajat perlemakan hati

Kadar serum aminotransferase (U/L)	Pemeriksaan USG abdomen (Derajat perlemakan hati)			P
	Ringan n (%)	Sedang n (%)	Berat n (%)	
AST				0,45
Normal	22(56,4)	8(20,5)	4(10,2)	
Meningkat	3(7,6)	0(0)	2(5)	
Jumlah	25(64)	8(20,5)	6(15,2)	
ALT				0,22
Normal	18(46,1)	7(17,9)	3(7,6)	
Meningkat	7(17,9)	1(2,5)	3(7,6)	
Jumlah	25(64)	8(20,4)	6(15,2)	

perlemakan hati non alkoholik secara statistik memiliki nilai $p=0,45$ yang artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna ($p<0,05$). Hubungan kadar serum ALT dengan derajat perlemakan hati secara statistik memiliki nilai $p=0,22$ yang artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik ($p<0,05$) (Tabel 4).

Pembahasan

Kami mendapatkan sebagian besar subjek penelitian adalah perempuan. Di Iran, Saki dkk⁸ melaporkan prevalensi perlemakan hati lebih banyak pada anak perempuan dengan rentang usia lima hingga tujuh belas tahun. Sementara itu, Chan dkk⁴ melaporkan gambaran perlemakan hati lebih banyak pada anak laki-laki. Beberapa penelitian melaporkan prevalensi PPHNA lebih tinggi pada remaja laki-laki daripada perempuan. Hal tersebut disebabkan oleh adanya estrogen yang berfungsi sebagai proteksi atau androgen yang akan memicu *non alcoholic steato hepatitis* (NASH).⁹ Penelitian kami mendapatkan rerata nilai IMT yang lebih tinggi daripada rerata IMT penelitian Zhang dkk¹⁰ di Cina tahun 2015.

Pemeriksaan serum aminotransferase mendapatkan rerata kadar serum ALT lebih tinggi daripada AST. Penelitian Lira dkk³ pada kelompok siswa SMU obesitas di Brazil melaporkan rerata kadar serum ALT juga lebih tinggi daripada AST. Rerata nilai serum aminotransferase kami lebih rendah dibandingkan penelitian Lira, tetapi rerata tertinggi kadar serum aminotransferase ini lebih besar daripada nilai normalnya.

Pemeriksaan kadar serum aminotransferase merupakan pemeriksaan yang paling sering dilakukan terutama pada skrining kerusakan hepatoselular. Abnormalitas uji fungsi hati ini tidak dapat diabaikan karena mencerminkan bahwa telah terjadi suatu disfungsi hati walaupun asimtomatis.¹¹ Pada setiap anak dengan nilai enzim hati yang abnormal, sebaiknya dilakukan evaluasi terhadap suatu penyakit perlemakan hati non alkoholik.¹² Peningkatan ringan sampai dengan lima kali lipat di atas nilai normal dapat ditemukan pada penyakit perlemakan hati non alkoholik.¹³

Di Taiwan, Fu dkk¹⁴ melaporkan peningkatan kadar ALT menjadi faktor risiko yang penting pada remaja terhadap kemungkinan mengalami PPHNA.

Hasil laboratorium kadar serum ALT pada kelompok PPHNA lebih tinggi daripada rerata pada kelompok bukan PPHNA. *Gold standar* dalam diagnosis penyakit PHNA adalah biopsi hati, tetapi metode tersebut merupakan suatu metode yang invasif. Oleh karena itu, saat ini telah dikembangkan suatu metode non invasif pada anak, yaitu pemeriksaan ultrasonografi abdomen. Pemeriksaan ultrasonografi (USG) abdomen berperan penting dalam menegakkan diagnosis penyakit hati non alkoholik, terutama pada kelompok obesitas. Hasil pemeriksaan USG abdomen dapat ditemukan adanya peningkatan ekogenisitas jaringan hati, gambaran hiperekhoik (*bright liver*) yang menandakan adanya suatu perlemakan hati. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas 89% dan spesifisitas 93% dalam menentukan adanya perlemakan hati.²

Berdasarkan pemeriksaan USG abdomen, kami mendapatkan gambaran perlemakan hati sebagian besar adalah derajat I (ringan). Di Cina, Chan dkk⁴ yang meneliti kelompok anak obesitas melaporkan bahwa gambaran derajat perlemakan hati yang ditemukan sebagian besar juga pada derajat I (ringan). Ultrasonografi merupakan pencitraan yang paling banyak digunakan untuk menilai steatosis hepatic. Dalam praktek secara klinis, diagnosis PPHNA dapat dibuat dengan adanya peningkatan kadar serum ALT dan atau adanya hiperekoik hati pada ultrasonografi. Ekogenisitas hati normal adalah sama terhadap kortek ginjal atau ekogenisitas limpa dan batas pembuluh darah intrahepatik yang jelas.¹⁵

Tidak terdapat hubungan antara kadar serum ALT dengan derajat perlemakan hati non alkoholik. Pada sebagian besar kasus, kadar serum ALT direkomendasikan sebagai parameter skrining untuk PPHNA.⁹ Pada kelompok bukan PPHNA, tidak terdapat peningkatan kadar serum AST maupun ALT. Di Italia, Bonito dkk¹⁶ melaporkan peningkatan ALT pada anak obesitas lebih banyak ditemukan pada perempuan. Beberapa hal yang dapat memengaruhi hasil penelitian kami tidak bermakna berdasarkan analisis statistik karena jumlah sampel yang sedikit apabila dibandingkan dengan jumlah sampel pada penelitian lain. Disamping itu, sebagian besar kelompok subyek penelitian PPHNA adalah derajat satu (ringan) yang secara klinis belum terjadi kerusakan hepatoselular yang berat.

Di Turki, Akin dkk¹⁷ mengevaluasi hubungan antara perlemakan hati dan peningkatan enzim hati. Diagnosis penyakit perlemakan hati berdasarkan pemeriksa-

an ultrasonografi. Prevalensi hipertransaminasemia ditemukan lebih tinggi pada penyakit perlemakan hati non-alkoholik daripada tanpa PPHNA. Kami mendapatkan persentase peningkatan ALT lebih tinggi dari pada peningkatan AST dari seluruh subyek penelitian.

Di Taiwan, Fu dkk¹⁴ melaporkan hasil identifikasi faktor risiko terhadap penyakit perlemakan hati non alkoholik pada remaja. Rerata prevalensi PPHNA meningkat progresif pada kelompok obesitas dibandingkan dengan kelompok *normoweight*. Adanya suatu kecenderungan peningkatan nilai serum ALT seiring dengan tingkat keparahan perlemakan hati yang semakin meningkat. Peningkatan nilai serum ALT merupakan faktor penting karena remaja yang mengalami peningkatan ALT lebih cenderung mengalami PPHNA. Obesitas, peningkatan ALT adalah faktor risiko terhadap penyakit perlemakan hati non alkoholik pada remaja.

Latar belakang genetik merupakan faktor penentu keadaan perlemakan hati (*simple steatosis*) berkembang menjadi NASH. Suatu polimorfisme gen *palatin-like phospholipase-3* (PNPLA3) berperan penting dalam perkembangan NASH. Walaupun perlemakan hati tidak progresif, keadaan ini dapat berkembang pada pasien yang memiliki risiko alel gen PNPLA3, dikenal sebagai proses *multiple hit*.¹⁸

Keterbatasan penelitian kami adalah jumlah subjek yang sedikit sehingga perlu penelitian lanjutan untuk mengetahui hubungan kadar serum aminotransferase dengan derajat perlemakan hati. Disamping itu, terdapat variasi nilai serum aminotransferase pada masing-masing subyek penelitian yang dapat disebabkan oleh perbedaan genetik. Kami juga tidak menganalisis perbedaan genetik pada setiap subyek penelitian.

Kesimpulan

Rerata kadar serum ALT lebih besar daripada rerata kadar serum AST pada seluruh subyek penelitian. Berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi abdomen sebagian besar perlemakan hati adalah derajat I (ringan). Tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar serum AST dan ALT dengan derajat perlemakan hati. Sebagai saran, pemeriksaan ultrasonografi abdomen juga dapat digunakan sebagai metode non invasif dalam skrining dini penyakit perlemakan hati non alkoholik pada remaja obesitas.

Daftar pustaka

1. Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease. Dalam: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, penyunting. Liver disease in children. Edisi ke-3. United States of America: Cambridge University;2007.h.830-1.
2. Nobili V, Baroni GS, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: Recent insights. J Hepatol 2013;58:1218-29.
3. Lira AR, Oliveira FL, Escrivao MA, Colugnati FA, Taddei JA. Hepatic steatosis in a school population of overweight and obese adolescents. J de Pediatria 2010;86:45-51.
4. Chan DFY, Li A, Chu WCW, Chan MHM, Wong EMC, Liu EKH, dkk. Hepatic steatosis in obese Chinese children. Inter J Obes 2004;28:1257-62.
5. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. BioMed Central Pediatrics 2013;13:1-7.
6. LaBrecque D, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, dkk. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. World Gastroenterology Organization Global Guidelines;2012.
7. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. Clin Sci 2008;115:141-6.
8. Saki F, Karamizadeh Z. metabolic syndrome, insulin resistance and fatty liver in obese Iranian children. Iran Red Crescent Med J 2014;16:1-5.
9. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2009;50:1282-93.
10. Zhang X, Wan Y, Zhang S, Lu L, Chen Z, Liu H, dkk. Nonalcoholic fatty liver disease prevalence in urban school aged children and adolescents from the Yangtze River delta region: a cross sectional study. Asia Pac J Clin Nutr 2015;24:281-8.
11. Adak M, Shivapuri JN. Enzymatic and non enzymatic liver function test: A Review. Res J Pharmaceutical, Biol Chem Sci 2010;1:594-6.
12. Ardalan G, Alavian SM. School nutrition program, prevention of obesity and fatty liver in children. Iran J Pediatr 2014;24:337-8.
13. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. J Pediatr 2009;155:469-70.
14. Fu CC, Chen MC, Li YM, Liu TT, Wang LY. The risk factors for ultrasound diagnosed non alcoholic fatty liver

- disease among adolescents. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:15-21.
15. Ozcan N, Oguz B, Haliloglu M, Orchan D, Karcaaltincaba M. Imaging patterns of fatty liver in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 2015;10:1-5.
 16. Bonito PD, Sanguigno E, Fraia TD, Forziato C, Boccia G, Saitta F, dkk. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex related analysis. *Metabolism Clin Exp* 2009;58:368-371.
 17. Akin L. Fatty liver is a good indicator of subclinical atherosclerosis risk in obese children and adolescents regardless of liver enzyme elevation. *Foundation Acta Paediatrica* 2013;102:107-12.
 18. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Scie* 2013;14:20705-8.