



Pilihan Tatalaksana Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkohol (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/ NAFLD*)

Stefanus Imanuel Setiawan,¹ Juferdy Kurniawan²

¹RSU Bhakti Asih, Kota Tangerang, Banten, ²Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit perlemakan hati non-alkohol (*non-alkoholic fatty liver disease/ NAFLD*) merupakan kondisi adanya steatosis hepatik, inflamasi, dan kerusakan hepatosit (*ballooning degeneration*). NAFLD tidak hanya dianggap penyakit hati primer, tetapi juga merupakan bagian dari sindrom metabolik atau kondisi resistensi insulin dan penyakit terkait gaya hidup seperti diabetes, dislipidemia, dan hipertensi. Strategi tatalaksana NAFLD dimulai dari modifikasi gaya hidup, dapat dilanjutkan dengan terapi komponen sindrom metabolik, farmakoterapi, hingga penatalaksanaan sirosis.

Kata kunci: NAFLD, perlemakan hati non-alkohol, tatalaksana

ABSTRACT

Non-alkoholic fatty liver disease refers to a steatosis in liver, associated with inflammation and destruction of hepatocyte (*ballooning degeneration*). NAFLD is considered as primary liver disease, but also as a component of metabolic syndrome related to insulin resistance and other life-style-related diseases i.e diabetes mellitus, dyslipidemia, and hypertension. Strategies in NAFLD management start with life-style modification, continued with pharmacological approaches targeting metabolic syndrome and complications related to cirrhosis. **Stefanus Imanuel Setiawan, Juferdy Kurniawan. Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / NAFLD**

Keywords: Management, NAFLD, non-alkoholic fatty liver

PENDAHULUAN

Penyakit perlemakan hati non-alkohol (*non-alkoholic fatty liver disease/ NAFLD*) merupakan kondisi steatosis hepatik, inflamasi, dan kerusakan hepatosit (*ballooning degeneration*).¹ Di negara Barat dan berbagai negara di Asia, perubahan gaya hidup dan diet meningkatkan prevalensi obesitas dan sindrom metabolik yang sejalan dengan peningkatan insidens NAFLD.²

Kondisi NAFLD tidak hanya dianggap sebagai penyakit hati primer, tetapi juga merupakan bagian dari sindrom metabolik ataupun kondisi resistensi insulin dan penyakit terkait gaya hidup seperti diabetes, dislipidemia, dan hipertensi.¹ NAFLD telah menjadi masalah dunia dengan prevalensi 10-50% yang juga dipengaruhi etnis hingga jenis kelamin (**Tabel 1**) dan diperkirakan bertambah sejalan dengan bertambahnya masalah obesitas dan sindrom metabolik di dunia.^{1,2}

Tabel 1. Prevalensi NAFLD pada populasi umum dan populasi dengan faktor risiko di negara Asia Pasifik²

| Negara | Populasi Umum | Diabetes | Obesitas | Dislipidemia |
|-----------|---------------|----------|----------|--------------|
| Jepang | 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% | |
| Indonesia | ~30% | ~52% | ~47% | ~56% |
| Malaysia | 17% | | | |
| Singapura | 5% | | | |

Tabel 2. Agen farmakologik dan potensi efek pada NASH¹¹

| Agen Farmakologis | Mekanisme Kerja | Perbaikan NASH | Perbaikan Fibrosis |
|--|--|-----------------|---|
| Vitamin E | Antioksidan | Ya | Tidak |
| Thiazolidinedione | Sensitizer insulin | Ya | Hasil inkonsisten |
| Elafibranor | Agonis PPAR- α dan γ | Ya | Hanya pada pasien dengan perbaikan NASH |
| Pentoxifylline | Antiinflamasi, anti TNF- α | Tidak diketahui | Ya |
| Metformin | Sensitizer insulin | Tidak | Tidak |
| Glucagon-like peptide-1 receptor agonist | Menurunkan nafsu makan dan meningkatkan sensitivitas insulin | Ya | Dapat mencegah progresi fibrosis |
| Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors | Meningkatkan kadar inkretin | Tidak diketahui | Tidak diketahui |
| Obeticholic acid | Menstimulasi reseptor farnesoid X | Ya | Ya |
| Omega-3 fatty acid | Antiinflamasi dan efek pada metabolisme lipid | Tidak diketahui | Tidak diketahui |

Alamat Korespondensi email: immanuelstefanus@gmail.com



PEMBAHASAN

Perjalanan Penyakit NAFLD

Spektrum kelainan hati pada NAFLD mulai dari steatosis sederhana (*simple steatosis*) tanpa disertai kondisi inflamasi dan fibrosis, steatohepatitis disertai kondisi inflamasi, dan kondisi sirosis. Kondisi steatosis sederhana ditandai dengan deposisi lemak pada hepatosit tanpa fibrosis. Pada steatohepatitis dapat disertai *hepatocellular ballooning* atau kondisi inflamasi lobular disertai fibrosis periselular. Kondisi tersebut dapat berkembang menjadi sirosis yang juga ditandai dengan fibrosis yang lebih berat dan *nodular scarring*.³

Kondisi resistensi insulin, stres oksidatif, dan inflamasi berperan dalam perjalanan penyakit NAFLD. Kondisi ini termasuk hipotesis *multiple hit*, yaitu resistensi insulin menyebabkan peningkatan asam lemak bebas yang kemudian diabsorpsi hati dan menyebabkan terjadinya steatosis (*first hit*), dilanjutkan dengan interaksi kompleks melibatkan hepatosit, sel stelata, sel adiposa, sel kupfer, *reactive oxygen species* (ROS), dan mediator inflamasi yang menyebabkan kondisi inflamasi hepatosit yang bermanifestasikan sebagai NASH hingga menjadi sirosis.³

Peran Modifikasi Gaya Hidup

Strategi tatalaksana NAFLD dimulai dari modifikasi gaya hidup, yang dapat dilanjutkan dengan terapi menarget komponen sindrom metabolik, farmakoterapi, hingga tatalaksana sirosis. Secara umum, tujuan tatalaksana NAFLD/NASH berupa peningkatan kelangsungan hidup pasien (*survival*) dan menurunkan angka komplikasi. Selain itu, tujuan jangka pendek untuk resolusi kondisi NASH, memperbaiki atau mencegah perburukan fibrosis, dan memperbaiki kondisi sindrom metabolik atau risiko lain.⁴

Modifikasi gaya hidup merupakan landasan tatalaksana NAFLD/NASH. *Review Corey KE, et al, (2016)*⁵ menunjukkan bahwa perubahan gaya hidup, termasuk penurunan berat badan, perubahan diet, dan latihan fisik menghasilkan perbaikan pada pasien NAFLD. Penurunan berat badan sebesar $\geq 7\%$ total berat badan awal menurunkan steatosis, inflamasi, *ballooning*, serta skor aktivitas NAFLD (NAS).⁵ Perubahan diet berupa diet Mediteranean, pembatasan konsumsi karbohidrat, dan pembatasan konsumsi fruktosa memperbaiki steatosis secara radiologis serta berasosiasi

dengan penurunan progresivitas NAFLD.⁵ Latihan fisik berupa latihan aerobik selama 90-120 menit per minggu menurunkan steatosis secara radiologis.⁵

Prosedur dalam Manajemen NAFLD/NASH: Bedah Bariatrik Hingga Prosedur Endoskopi

Salah satu strategi tatalaksana NAFLD/NASH berfokus mengatasi masalah sindrom metabolik dan risiko terkait. Bentuk penatalaksanaan antara lain bedah bariatrik, prosedur lain yang memanfaatkan endoskopi seperti balon intragastrik dan gastrektomi (*endoscopic sleeve gastrectomy*).

Bedah bariatrik saat ini direkomendasikan pada pasien diabetes melitus tipe II yang mengalami obesitas derajat II (indeks massa tubuh/IMT 35,0-39,9 kg/m²) dan III (IMT ≥ 40 kg/m²).⁶ Selain itu, berdasarkan penelitian *Lassaly, et al, (2015)*, bedah bariatrik memperbaiki kondisi NASH pada 85% pasien dan perbaikan fibrosis pada 34% pasien selama satu tahun pasca-bedah bariatrik.⁷ Meta-analisis atas 21 penelitian observasional menunjukkan bahwa perbaikan steatosis dilaporkan oleh 18 penelitian dengan penurunan inflamasi dan perbaikan skor fibrosis pada pasien yang menjalani bedah bariatrik.⁸ *European Association for the Study of the Liver (EASL)* bersama *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* dan *European Association for the Study of Obesity (EASO)* juga merekomendasikan bahwa bedah bariatrik (metabolik) dengan memperbaiki kondisi obesitas dan diabetes mampu mereduksi progresi NASH serta perbaikan lesi histologis NASH.⁹

Pemanfaatan prosedur endoskopi dalam bentuk pemasangan balon intragastrik juga digunakan dalam penanganan obesitas. Selain itu, prosedur endoskopi bermanfaat dalam penanganan NAFLD/NASH. Penelitian *Lee YM, et al, (2012)* pada 8 pasien yang diintervensi dengan balon intragastrik dan 10 pasien kontrol (hanya terapi perubahan gaya hidup) mendapatkan penurunan NAS yang signifikan beserta penurunan berat badan pada bulan ke-6 meskipun tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar ASL dan ALT pada kedua kelompok.¹⁰

Farmakoterapi

Farmakoterapi pada kasus NAFLD/NASH ditargetkan untuk perbaikan kondisi

NASH (*reversal*) ataupun perbaikan fibrosis. Pada kondisi ringan, normalisasi enzim hati, lipid serum, ataupun glukosa darah dapat digunakan sebagai target akhir penatalaksanaan. Penelitian klinis fase III farmakoterapi pada NAFLD/NASH menunjukkan perbedaan karakteristik tiap agen farmakologis dan efek pada NASH yang terangkum pada **tabel 2**.¹¹

Vitamin E sebagai agen antioksidan dapat diberikan dengan dosis α -tocopherol 800 IU untuk pasien NASH tanpa sirosis ataupun diabetes. Penelitian *Sumida Y, et al, (2013)* menunjukkan perbaikan fibrosis pada NASH dengan pemberian vitamin E jangka panjang dengan dosis 300 mg/hari.¹² *Asia-Pacific Working Party* tahun 2018 juga merekomendasikan vitamin E yang dapat memperbaiki gambaran histologis dan kadar serum aminotransferase pasien NASH non-sirotik dan non-diabetik.¹¹ Selain itu, pemberian asam ursodeoksikolat (UDCA) baik dikombinasi dengan vitamin E maupun sebagai monoterapi menghasilkan perbaikan fungsi hati dan kondisi fibrosis penderita NASH.¹³

Mikrobiota Saluran Cerna dan NAFLD

Terdapat berbagai mikroba dalam saluran cerna manusia yang membentuk kompleks homeostasis dan keseimbangan fisiologis. Kondisi disbiosis atau ketidakseimbangan komposisi mikrobiota saluran cerna memiliki peranan dalam patogenesis NAFLD dan sindrom metabolik. Kondisi ketidakseimbangan ini mampu memengaruhi ekspresi protein dan pertahanan saluran cerna serta meningkatkan ekspresi *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan *damage-associated molecular pattern* (DAMPs) yang dapat menyebabkan kondisi endotoksemia yang mengaktifasi TLR dan sistem imun yang menginduksi inflamasi kronik dan metabolisme lipid serta glukosa tubuh.^{14,15}

Mengingat pentingnya peranan mikrobiota dalam patogenesis NAFLD, modulasi komposisi mikrobiota saluran cerna dapat menjadi salah satu strategi penatalaksanaan NAFLD/NASH. Modulasi mikrobiota saluran cerna dapat dengan pemberian probiotik (bakteri dan ragi hidup yang memiliki efek positif pada tubuh setelah dikonsumsi dengan jumlah adekuat) dan prebiotik (oligosakarida



Tabel 3. Efek penggunaan sinbiotik pada manusia¹⁷

| Intervensi | Efek | Model Eksperimental | Studi |
|---|---|---------------------|------------------------------------|
| Tujuh jenis probiotik + fructooligosaccharide (FOS) | Perbaikan NAFLD serta penurunan kadar ALT dan AST | 52 pasien NAFLD | Eslamparast T, 2014 ¹⁸ |
| <i>B. longum</i> + FOS | Reduksi kadar TNF- α , serum AST, serum endotoksin, steatosis, dan NAS | 66 pasien NASH | Malaguarnera M, 2012 ¹⁹ |
| Dietary fiber + <i>L. reuteri</i> | Perbaikan NAFLD dan penurunan kadar mediator inflamasi | 50 pasien NAFLD | Mofidi F, 2017 ²⁰ |
| Tujuh jenis probiotik + FOS | Proteksi terhadap progresi NAFLD dan perbaikan steatosis | 80 pasien NAFLD | Asgharian A, 2016 ²¹ |

yang mempromosikan pertumbuhan bakteri probiotik dalam saluran cerna). Meta-analisis Loman BR, *et al*, (2018) menunjukkan bahwa baik prebiotik, probiotik, dan simbiotik mampu memperbaiki fungsi hepar dan menurunkan kadar mediator inflamasi pada NASH.¹⁶ Efek penggunaan sinbiotik (kombinasi probiotik dan prebiotik) pada manusia terangkum pada

tabel 3.¹⁷

SIMPULAN

Penyakit perlemakan hati non-alkohol (NAFLD) sebagai salah satu penyakit hati kronik meningkat sejalan dengan naiknya prevalensi obesitas dan sindrom metabolik, perlu ditatalaksana secara tepat untuk

mencegah progresivitas. Berbagai strategi penatalaksanaan NAFLD/NASH, mulai dari landasan terapi berupa modifikasi gaya hidup, prosedur tindakan pembedahan, terapi farmakologis, hingga modulasi dari mikrobiota saluran cerna menunjukkan manfaat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hashimoto E, Tokushige K, Ludwig J. Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges. *Hepato Res.* 2015;45(1):20-8.
2. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(6):788-93.
3. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metab Clin Exper.* 2016;65(8):1038-48.
4. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: A practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterology.* 2014;5:277-86.
5. Corey KE, Rinella ME. Medical and surgical treatment options for nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(5):1387-97.
6. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A joint statement by International Diabetes Organization. *Diabetes Care.* 2016;39(6):861-77.
7. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149(2):379-88.
8. Chavez-Tapia NC, Teller-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Carvera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;1:CD006340.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts.* 2016;9(2):65-90.
10. Lee YM, Low HC, Lim LG, Dan YY, Aung MO, Cheng CL, et al. Intra-gastric balloon significantly improves nonalcoholic fatty liver disease activity score in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(4):756-60.
11. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, Wong GL, Wong SK, Sollano J, et al. The Asia-Pacific working party on nonalcoholic fatty liver disease guidelines 2017 part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):86-98.
12. Sumida Y, Naito Y, Tanaka S, Sakai K, Inada Y, Taketani H, et al. Long-term (≥ 2 year) efficacy of vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology* 2013;60(126):1445-50.
13. Defour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cerada JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1537-43.
14. Jiang C, Xie C, Li F, Zhang L, Nichols RG, Krausz KW, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2015;125(1):386-402.
15. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of non-alcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology (Baltimore, MD).* 2016;63(3):764-75.
16. Loman BR, Hernandez-Saavedra D, An R, Rector RS. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2018;76(11):822-39.
17. Ma J, Zhou Q, Li H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: Insights on mechanisms and therapy. *Nutrients* 2017;9(10):1124.
18. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhan M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):535-42.
19. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(2):545-53.
20. Mofidi F, Poustchi H, Yari Z, Nourinayyer B, Merat S, Sharafkhan M, et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: A pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Br J Nutr.* 2017;117(5):662-8.
21. Asgharian A, Askari G, Esmailzade A, Feizi A, Mohammadi V. The effect of symbiotic supplementation on liver enzymes, C-reactive protein and ultrasound findings in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A clinical trial. *Int J Prev Med.* 2016;7(2016):59.