

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

2.1.1 Terminologi dan Definisi *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan spektrum kelainan hati dengan gambaran khas berupa steatosis (perlemakan) makrovesikular yang muncul pada pasien yang tidak mengonsumsi alkohol dalam jumlah yang dianggap berbahaya bagi hati (kurang dari 20 gram etanol per minggu). Spektrum kelainan dimulai dari steatosis sederhana (tanpa inflamasi dan fibrosis), steatosis dengan inflamasi dengan atau tanpa fibrosis (*non-alcoholic steatohepatitis*-NASH) dan dapat berlangsung menjadi sirosis.¹

Istilah NASH pertama kali diangkat pada 1980 di dalam penelitian Ludwig yang melaporkan perubahan histologi hati berupa steatosis, infiltrat inflamasi, badan Mallory, fibrosis dan sirosis pada 20 pasien tanpa adanya riwayat konsumsi alkohol yang signifikan.¹ NAFLD dianggap berperan pada 90% lebih kasus kenaikan tes fungsi hati tanpa ditemukannya penyebab tertentu (virus, alkohol, penyakit hati yang diturunkan dan obat-obatan).⁷

2.1.2 Epidemiologi *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

Prevalensi NAFLD meningkat secara cepat di seluruh dunia dan sebanding dengan peningkatan kejadian obesitas dan diabetes tipe 2.³ Prevalensi NAFLD

pada populasi umum diperkirakan sebesar 20-30% di negara-negara Barat^{3,8,9,10} dan 15% di negara-negara Asia. Prevalensi NAFLD berbeda tergantung usia, jenis kelamin dan berat badan. NAFLD dan NASH dilaporkan terdapat pada segala usia termasuk anak-anak, dimana prevalensi steatosis lebih rendah dibanding dewasa (13-15%), namun meningkat pada subjek dengan obesitas (30-80%).^{3,11,12} Prevalensi NAFLD meningkat seiring usia dengan prevalensi tinggi pada pria usia 40 sampai 65 tahun.^{3,13}

Subjek dengan obesitas memiliki prevalensi NAFLD sebesar 30-100%, dimana subjek dengan diabetes tipe 2 memiliki prevalensi NAFLD sebesar 10-75% dan pada hiperlipidemia sebesar 20-92%.⁷

NAFLD dianggap jarang di Asia-Pasifik karena dianggap sebagai penyakit yang berhubungan dengan ‘kemakmuran’ dan juga regio ini memiliki insidensi hepatitis virus yang tinggi.^{14,15} Peningkatan prevalensi faktor-faktor resiko utama NAFLD, seperti resistensi insulin, obesitas, dislipidemia dan sindroma metabolik di Asia-Pasifik, bagaimanapun berperan dalam peningkatan prevalensi NAFLD di regio tersebut.^{16,17}

Berdasarkan survei dengan menggunakan ultrasonografi, prevalensi NAFLD pada populasi umum di Asia beragam mulai dari 5-40%.¹⁷ Prevalensi NAFLD di Indonesia pada populasi urban diperkirakan sebesar 30%.⁴ Obesitas merupakan faktor resiko yang paling erat berkaitan.¹⁷

2.1.3 Faktor Resiko *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

NAFLD dianggap merepresentasikan komponen hepatic dari sindroma metabolik berupa obesitas, hiperinsulinemia, resistensi insulin, diabetes,

hipertrigliserida dan hipertensi. Diabetes tipe 2 merupakan komponen utama dari sindroma metabolik dan berkaitan dengan obesitas maupun NAFLD.^{1,17,18}

Resistensi insulin memainkan peran besar pada patogenesis NAFLD dimana ditemukan bahwa resistensi ringan sangat umum terjadi pada stadium awal NAFLD dan semakin berat resistensi insulin (diabetes tipe 2) berhubungan dengan semakin beratnya stadium dari NAFLD.^{19,20}

Obesitas dikatakan sangat erat berkaitan dengan NAFLD, namun jelas bahwa tidak seluruh individu dengan obesitas memiliki NAFLD karena prevalensinya masih berkisar 20-90%.^{20,21} Studi lain menunjukkan bahwa NAFLD juga terjadi pada subjek tanpa obesitas²² dan hal ini umum terjadi pada pasien dengan kelainan lipodistrofi kongenital atau didapat,²⁰ yang ditandai dengan kurangnya jumlah jaringan adiposa. Penemuan-penemuan tersebut menunjukkan bahwa obesitas dan NAFLD merupakan konsekuensi yang sama dari suatu kelainan lain yang mendasari, atau bahwa obesitas meningkatkan resiko perkembangan NAFLD setelah pajanan penyebab tertentu, misal alkohol. Kadar konsumsi alkohol yang dianggap aman untuk individu normal dapat berbahaya untuk individu dengan obesitas.²⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Irsan Hasan dan dikutip oleh Amarpukar dkk menunjukkan bahwa prevalensi NAFLD pada negara Asia-Pasifik meningkat pada populasi dengan faktor resiko.¹⁷ (Tabel 2)

Tabel 2. Prevalensi NAFLD pada populasi umum dan populasi beresiko tinggi di negara-negara Asia-Pasifik.¹⁷

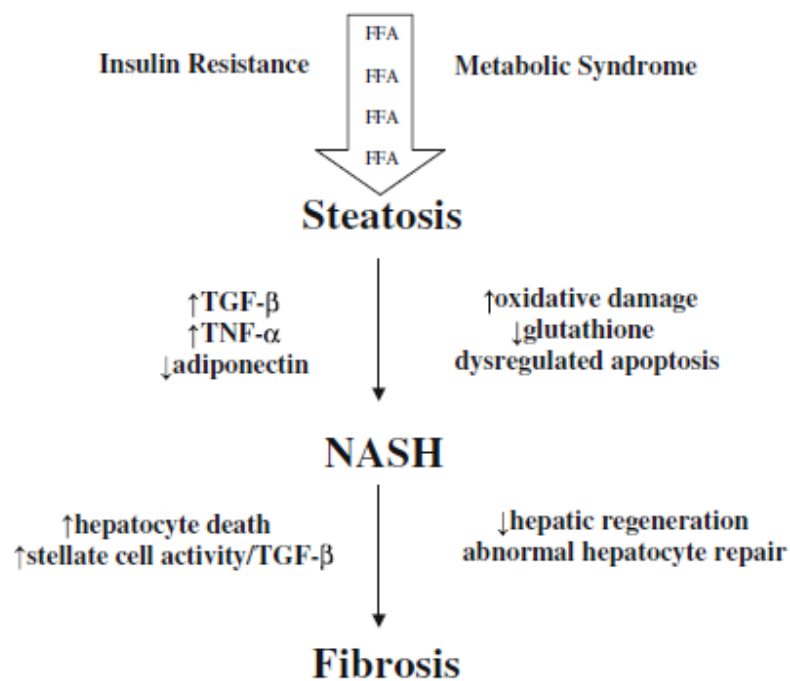
Negara	Populasi	Diabetes	Obesitas	Dislipidemia
Japan	9-30%	40-50%	50-80%	42-58%
China	5-24%	35%	70-80%	57%
Korea	~18%	35%	10-50%	26-35%
India	5-28%	30-90%	15-20%	N/R
Indonesia	~30%	~52%	~47%	~56%
Malaysia	17%			
Singapore	5%			

Sumber: Amarpurkar 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? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22:788–93

2.1.4 Patogenesis *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

Resistensi insulin, stres oksidatif dan inflamasi dipercaya memainkan peran pada patogenesis dan progresi NAFLD. Hipotesis ‘*multi-hit*’ (yang dulunya disebut sebagai ‘*two-hit*’) telah digunakan dalam menjelaskan patogenesis NAFLD^{20,23} (Gambar 1). Resistensi insulin menyebabkan meningkatnya asam lemak bebas yang diabsorpsi oleh hati, menghasilkan keadaan steatosis sebagai *hit* pertama (*first hit*). Hal tersebut dilanjutkan dengan berbagai interaksi kompleks (*multiple second hit*) yang melibatkan sel hati, sel stelata, sel adiposa, sel kupfer, mediator-mediator inflamasi dan *reactive oxygen species* yang dapat menyebabkan inflamasi (NASH) atau berlanjut sirosis.²⁰

Resistensi insulin menginisiasi *hit* pertama. Keadaan resistensi insulin menyebabkan sel adiposa dan sel otot cenderung mengoksidasi lipid, yang menyebabkan pelepasan asam lemak bebas. Asam lemak lalu diabsorpsi oleh hati, menghasilkan keadaan steatosis. Asam lemak bebas di dalam hati dapat terikat dengan trigliserida atau mengalami oksidasi di mitokondria, peroksisom atau mikrosom.²⁰



Gambar 1. Hipotesis ‘*multi-hit*’: patogenesis NAFLD.²⁰

Sumber: Clark JM, Brankati FL, Diehl AM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2002;122:1649-57.

Produk-produk hasil oksidasi sifatnya berbahaya dan dapat menyebabkan cedera pada hati yang selanjutnya dapat berlanjut menjadi fibrosis.³ Peroksidasi lipid dan stres oksidatif meningkatkan produksi hidrosineonanal (HNE) dan malondialdehid (MDA) yang meningkatkan fibrosis hati melalui aktivasi oleh sel

stelata yang menyebabkan peningkatan produksi *transforming growth factor-beta* (TGF- β).²⁴

Mediator-mediator inflamasi berperan pada progresi NAFLD. Faktor transkripsi prionflamasi seperti *nuclear factor kappa beta* (NF- $\kappa\beta$) sering ditemukan meningkat pada pasien NASH. Adiponektin dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) merupakan dua protein proinflamasi yang berkaitan dengan patogenesis NAFLD. Adiponektin merupakan hormon yang dilepaskan oleh sel adiposa yang menurunkan oksidasi asam lemak dan menghambat glukoneogenesis hepatic. Manusia maupun tikus menunjukkan level adiponektin yang rendah dan berhubungan dengan peningkatan derajat keparahan inflamasi. Pemecahan adiponektin pada tikus menunjukkan peningkatan signifikan derajat steatosis dan inflamasi. TNF- α merupakan mediator inflamasi yang sebagian besar diproduksi oleh makrofag, serta juga diproduksi oleh sel adiposa dan hepatosit. TNF- α menyebabkan cedera pada hati melalui inhibisi transport elektron mitokondria dan pelepasan *reactive oxygen species* yang menstimulasi peroksidasi lipid.²⁰

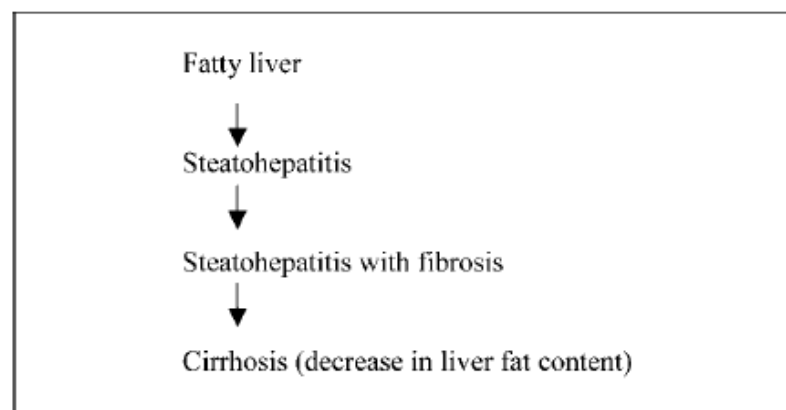
Inaktivasi sel Kupfer juga berkaitan pada NAFLD dan penurunan kapasitas regenerasi sel hati. Eliminasi sel Kupfer diasosiasikan dengan peningkatan derajat NASH. Fungsi sel Kupfer terganggu pada situasi peningkatan lemak hati yang mungkin disebabkan karena sinusoid hati yang terlalu 'penuh' dan menyebabkan paparan antigen berkepanjangan terhadap sel Kupfer serta penurunan aliran keluar sel Kupfer, yang menyebabkan respon inflamasi yang menetap.²⁰

Selain proses-proses yang telah dikemukakan, terdapat dua proses yang kurang berkaitan namun dinyatakan berkaitan dengan NAFLD berdasarkan

penelitian terbaru. Kadar besi berlebihan yang dapat berperan pada patogenesis NAFLD dan keadaan hiperferitinemia berkontribusi pada resistensi insulin, ditemukan pada sepertiga pasien. Belakangan ini, peran *retinol binding protein* (RBP4) juga menarik perhatian para peneliti. RBP4 diproduksi oleh adiposit dan berperan pada perkembangan resistensi insulin. Studi mengemukakan bahwa peningkatan RBP4 merupakan prediktor independen perkembangan NAFLD.²⁰

2.1.5 Perjalanan Alamiah (*Natural History*) *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

Terdapat beberapa stadium histologis pada perjalanan ilmiah NAFLD yang menggambarkan progresi dari lesi yang ada (Gambar 2). Stadium yang dimaksud antara lain perlemakan saja, steatohepatitis (NASH), steatohepatitis dengan fibrosis dan pada akhirnya sirosis.²⁵



Gambar 2. Stadium Progresi NAFLD.²⁰

Sumber: Clark JM, Brankati FL, Diehl AM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2002;122:1649-57.

Fassio *et al* di dalam studi prospektif menggambarkan bahwa 30% pasien dengan NASH menunjukkan progresi histologis menuju fibrosis dalam waktu 5

tahun. Lebih jauh lagi dinyatakan bahwa pada pasien NASH, 15-20% berkembang menjadi sirosis dan 30-40% mengalami kematian yang berhubungan dengan hati (*liver-related mortality*).^{26,27}

Untuk mengetahui gambaran perjalanan alamiah NAFLD lebih jelas berbagai penelitian dilakukan, salah satunya adalah penelitian prospektif yang melibatkan 257 pasien dengan NAFLD dalam 5 rangkaian biopsi hati dalam jangka waktu 3,5 sampai 11 tahun. 28% mengalami progresi kerusakan hati, 59% tidak mengalami perubahan dan 13% mengalami perbaikan atau resolusi. Beberapa kasus menunjukkan progresi dari steatosis menuju steatohepatitis serta menjadi fibrosis lanjut dan sirosis. Dari sejumlah kematian yang terjadi pada 257 pasien tersebut, beberapa merupakan kematian yang berhubungan dengan hati (*liver-related mortality*).²⁸

Pada tampilan awal didapatkan bahwa 30-40% pasien NASH memiliki gambaran fibrosis lanjut, dan 10-15% memiliki gambaran sirosis. Berdasarkan analisis multivariat didapatkan bahwa usia, obesitas dan diabetes merupakan prediktor independen dari perkembangan fibrosis menjadi sirosis. Studi terbaru lainnya memastikan hubungan antara derajat obesitas dan kecenderungan untuk menjadi fibrosis.²⁵

2.1.6 Manifestasi Klinik *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

Seperti pada penyakit hati kronis lainnya, sebagian besar pasien dengan NAFLD adalah asimtomatik. NAFLD biasa ditemukan secara tidak sengaja pada pemeriksaan laboratorium rutin atau pemeriksaan lanjutan dari keadaan-keadaan

lain, seperti hipertensi, diabetes dan obesitas berat. Peningkatan level ALT atau penemuan bukti-bukti NAFLD secara sonografi dapat pula ditemukan pada pemeriksaan batu empedu.²⁵

Gejala yang mungkin muncul biasanya bersifat tidak spesifik. Kelelahan merupakan yang paling sering dilaporkan dan tidak berkorelasi dengan keparahan lesi histologis. Gejala umum lainnya adalah rasa tidak nyaman pada perut kanan atas yang bersifat samar-samar dan tidak dapat dikategorikan pada rasa nyeri tertentu.²⁵

Tidak terdapat tanda patognomonik untuk NASH. Obesitas merupakan abnormalitas yang paling sering ditemukan pada pemeriksaan fisik dan terdapat pada 30-100% pasien. Hepatomegali merupakan hal yang paling sering ditemukan pada pasien dengan gangguan hati. Sebagian kecil pasien juga menunjukkan tanda-tanda stigmata penyakit hati kronis, dimana eritema palmar dan spider nevi adalah yang tersering. *Jaundice*, asites, asteriksis dan tanda hipertensi portal dapat ditemukan apada pasien dengan sirosis lanjut. *Muscle wasting* juga dapat ditemukan saat penyakit berlanjut namun sering tersamar oleh keadaan edema atau obesitas yang telah ada sebelumnya.²⁵

2.1.7 Diagnosis *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

2.1.7.1 Pemeriksaan Laboratorium

Konsentrasi ALT (SGPT) dan atau AST (SGOT) biasanya mengalami peningkatan ringan sampai sedang, mencapai 1-4 kali dari batas atas nilai normal dengan rasio AST/ALT kurang dari 1.²⁹ Rasio tersebut khas bagi NAFLD

walaupun hal tersebut tergantung pada keparahan penyakit; dimana sebaliknya yaitu rasio AST/ALT lebih dari 1 berhubungan dengan fibrosis dan progresi penyakit. Namun, perlemakan hati alkoholik yang tidak terlalu parah juga memiliki rasio AST/ALT kurang dari 1, oleh karena itu hal ini dapat berguna untuk membedakan perlemakan hati alkoholik dari non-alkoholik namun diperlukan interpretasi yang hati-hati.³⁰

Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) hampir selalu meningkat, Alkalin Phosphatase (AP) bisa meningkat beragam sampai dengan 2 kali batas normal atas.

Hasil tes fungsi hati seperti albumin, bilirubin dan waktu prothrombin biasanya normal, kecuali bila terdapat sirosis dan gagal hati.^{1,3,29}

Beberapa peneliti telah mengembangkan berbagai tes untuk membedakan NASH dari steatosis sederhana, antara lain oleh Pelekar et al yang memeriksa 8-epi-PGF2 α , TGF- β dan asam hialuronat. Penelitian lain juga dikembangkan Poynard et al yang mengembangkan SteatoTest.^{30,31}

Sejumlah penelitian juga telah dilakukan dalam menemukan prediktor noninvasif dalam mendiagnosis fibrosis lanjut dan sirosis pada pasien NAFLD, antara lain FibroTest, Hepascore dan APRI (*AST-to-platelet Ratio Index*).³²

Mediator-mediator inflamasi yang terlibat dalam hipotesis '*multi-hit*' juga menjadi fokus penelitian alat diagnosis yang potensial.³⁰

2.1.7.2 Pencitraan

Pencitraan abdomen sering dilakukan dalam mengkonfirmasi kecurigaan NAFLD. Keberadaan lemak pada hati dapat diketahui melalui berbagai pencitraan noninvasif. Pada praktek sehari-hari, steatosis sering dideteksi melalui

ultrasonografi (USG), *computerised axial tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) bila jumlah lemak telah melebihi 25-30% berat hati. Pencitraan hati tidak sensitif bagi individu dengan steatosis yang tidak terlalu berat, dan tidak ada satupun modalitas pencitraan yang dapat membedakan steatosis dengan NASH ataupun NASH dengan fibrosis. USG merupakan modalitas paling terjangkau dimana MRI adalah yang termahal.³³

Hasil USG pada steatosis memberikan gambaran peningkatan ekogenitas yang difus (relatif terhadap ginjal). Fibrosis atau sirosis memberikan gambaran yang sama tanpa memandang etiologinya.³³

Hasil CT pada steatosis memberikan gambaran perenkim hati dengan densitas rendah yang biasanya difus pada penderita NAFLD.²⁵ *Unenhanced CT* merupakan metode CT yang paling akurat dalam mendeteksi dan mengetahui karakter steatosis. Pemeriksaan kuantitatif perlemakan dapat dilakukan lebih lanjut dengan *contrast enhanced CT* yang bersifat kurang sensitif terhadap steatosis ringan dibanding *unenhanced CT*, namun tetap berguna untuk mendeteksi steatosis ringan dan berat.²⁹

Perbedaan lenggokan frekuensi antara air dan proton lemak digunakan sebagai dasar diagnosis NAFLD melalui MRI. Perlemakan hati juga menghasilkan intensitas sinyal yang rendah bila dibandingkan dengan otot yang berdekatan.²⁵

Kadang-kadang infiltrasi lemak yang didapatkan bersifat fokal, sehingga pada USG atau CT dapat salah diinterpretasikan sebagai lesi keganasan. MRI dapat membedakan *space-occupying-lesions* dan infiltrasi lemak fokal serta daerah hati normal yang terisolasi (*isolated areas of normal liver*).²⁵

Disamping berbagai kegunaan yang telah dipaparkan, tidak ada satupun modalitas pencitraan yang dapat membedakan antara steatosis sederhana dengan NASH. Biopsi hati merupakan satu-satunya cara akurat dalam mendiagnosis NASH.²⁵

2.1.7.3 Biopsi Hati

Biopsi hati merupakan satu-satunya cara dalam mendiagnosa keberadaan serta derajat keparahan spektrum histologis NAFLD. Biopsi hati diperlukan apabila teknik pencitraan tidak dapat mendiagnosa, dan untuk mengkonfirmasi keberadaan NASH, fibrosis dan/atau sirosis. Dalam prakteknya, biopsi hati dirasa tidak penting apabila diagnosis sirosis dan hipertensi portal dapat ditegakkan melalui bukti klinis dan pencitraan.²⁵

Kegunaan diagnosis NAFLD melalui biopsi hati dalam praktek sehari-hari masih menjadi perdebatan. Opini yang menentang antara lain karena NAFLD merupakan penyakit yang sebagian besar memiliki prognosis baik serta biopsi memiliki resiko serta biaya yang lebih tinggi.²⁵

Biopsi hati tetap menyajikan informasi-informasi penting. Derajat keparahan histologis yang hanya didapat melalui biopsi dapat mendiagnosis fibrosis dan sirosis sehingga pemeriksaan endoskopi dini dapat dilakukan dalam rangka mengetahui varises dan monitoring komplikasi sirosis yang mungkin terjadi.³⁴ Sebagai tambahan, pasien dengan fibrosis dan sirosis dapat dipertimbangkan untuk menjalani pemeriksaan keganasan sel hati.³⁰ Lebih jauh lagi, usia tua dan diabetes merupakan prediktor fibrosis independen dan biopsi pada populasi tersebut dapat mendiagnosa fibrosis secara lebih dini. Setelah mengetahui status

fibrosis dan sirosis pasien, dokter dapat mengendalikan faktor resiko secara lebih agresif, antara lain hipertensi, diabetes, dislipidemia dan obesitas.³⁰

Strategi dikembangkan dalam menghindari biopsi yang tidak perlu yaitu observasi selama 6 bulan setelah NAFLD atau NASH terdiagnosa. Bila tanda dan gejala menetap walaupun sudah dilakukan perbaikan gaya hidup dan diet, maka biopsi dapat dipertimbangkan.²⁵

Berbagai sistem telah dikembangkan dalam menilai derajat keparahan NAFLD. Brunt *et al* pada tahun 1999 telah mengembangkan suatu kriteria penilaian dimana didalam menentukan gradasi dan stadium NAFLD, terdapat kriteria steatosis, degenerasi balon dan inflamasi yang harus dipenuhi. Kelemahan dari kriteria ini adalah kriteria tersebut tidak terintegrasi menjadi suatu skor total, sehingga pada spesimen kasus tertentu akan sulit ditentukan stadium dan gradasinya. Misalnya, suatu spesimen memiliki gambaran steatosis berat (gradasi 3) namun juga menunjukkan degenerasi balon ringan (gradasi 1). Pada spesimen tersebut tidak jelas penilaian gradasi apa yang harus diberikan.³⁵

Untuk mengatasi permasalahan diatas, dilakukan pengembangan modifikasi sistem skoring oleh peneliti-peneliti *North American Steatohepatitis Clinical Research Network*. Sistem ini menilai tiga gambaran utama yang juga dinilai pada kriteria Brunt, namun juga menyatukannya menjadi suatu skor yaitu '*NAFLD Activity Score*' (NAS) (Tabel 3).³⁶ Tujuan dari sistem yang disusun oleh Kleiner *et al* ini adalah untuk menentukan diagnosis NAS, namun dapat juga digunakan dalam menentukan keparahan serta respon terhadap terapi, sama seperti skor aktivitas hepatitis pada penyakit hepatitis virus kronis.³⁵

Tabel 3. Sistem skoring histologis untuk NAFLD (dari Kleiner *et al* 2005).³⁶

NAFLD Activity Score (NAS) (0–8)

Penjumlahan skor steatosis, inflamasi lobular dan degenerasi balon sel hati

Steatosis (0–3)

0 = meliputi <5% sel hati

1 = meliputi 5–33% sel hati

2 = meliputi 33–66% sel hati

3 = meliputi >66% sel hati

Inflamasi Lobular (0–3)

0 = tidak ada

1 = <2 foci per 200 lapangan

2 = 2–4 foci per 200 lapangan

3 = >4 foci per 200 lapangan

Degenerasi Balon Sel Hati (0–2)

0 = tidak ada

1 = beberapa sel

2 = banyak/menonjol

Hubungan antara total NAFLD activity scores dengan diagnosis histologis steatohepatitis

NAFLD activity scores

Diagnosis Histologis Steatohepatitis

≥ 5

Definite NASH

3–4

Probable NASH

≤ 2

Bukan NASH

Stadium Fibrosis

- 1 Perisinusoidal atau periportal
 - 1A Ringan, zona 3, perisinusoidal
 - 1B Sedang, zona 3, perisinusoidal
 - 1C hanya fibrosis portal/periportal
- 2 Fibrosis perisinusoidal dan portal/periportal
- 3 *Bridging fibrosis*
- 4 Sirosis

Sumber: Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behlin C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41;1313–21.

2.1.8 Pengelolaan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

Tidak seperti penyakit kronik hati lainnya, tidak terdapat algoritma baku dalam pengelolaan NAFLD. Pengelolaan NAFLD meliputi modifikasi faktor resiko, deteksi pasien dengan sirosis, pengelolaan kejadian yang berhubungan dengan sirosis serta transplantasi pada pasien dengan stadium akhir.²⁵

2.1.8.1 Pengelolaan Non-medikamentosa

Modifikasi Gaya Hidup dan Reduksi Stres

Strategi reduksi stres dinilai masuk akal berdasarkan hipotesis patogenesis NAFLD yang meliputi respon terhadap stres oksidatif. Modifikasi gaya hidup meliputi diet dan olahraga mengurangi resiko berkembangnya diabetes tipe 2 secara signifikan. Olahraga merupakan komponen penting kesuksesan penurunan berat badan dan aktivitas fisik akan meningkatkan sensitivitas insulin.²⁵

2.1.8.2 Terapi Farmakologis

a. Peningkat Sensitivitas Insulin (*Insulin-Sensitizing Drugs*)

Resistensi insulin memainkan peran sentral pada patogenesis NAFLD. Pengamatan pada tikus dengan resistensi insulin dan perlemakan hati, setelah diberi metformin atau thiazolidinediones mengalami perbaikan untuk kedua keadaan tersebut. Traglitazone, walaupun memberikan keuntungan berupa perbaikan tes fungsi hati dan perbaikan secara histologis, berkaitan dengan gagal hati idiosinkratik fulminan dan dihapus dari pasar sejak tahun 2000.³⁰

Beberapa penelitian berusaha mengetahui efek metformin pada kadar aminotransferase dan histologi hati pada pasien NASH. Sebuah penelitian kecil awal mengemukakan terjadinya penurunan resistensi insulin dan aminotransferase, namun tanpa perbaikan signifikan dari histologi hati.^{30,37} Penelitian terbaru dengan studi meta-analisis mengamati pemberian metformin selama 6 sampai 12 bulan disertai dengan intervensi gaya hidup tidak menghasilkan perbaikan pada aminotransferase dan histologi hati. Semenjak metformin tidak memberikan efek perbaikan pada histologi hati, metformin tidak direkomendasikan sebagai terapi spesifik untuk pasien dengan NASH.³⁸

b. Antioksidan

Stres oksidatif merupakan mekanisme kunci dari cedera sel hati dan progresi NAFLD. Vitamin E merupakan salah satu antioksidan yang sering diteliti sebagai alternatif pengobatan NAFLD. Dapat disimpulkan bahwa: 1) penggunaan vitamin E berhubungan dengan penurunan kadar aminotransferase, 2) vitamin E menghasilkan perbaikan pada steatosis, inflamasi, degenerasi balon dan resolusi dari steatohepatitis, 3) vitamin E tidak memberi efek pada fibrosis.³⁸

c. Obat Penurun Lipid (*Lipid Lowering Drugs*)

Mengingat NAFLD sebagai kelainan homeostasis lemak hati, pemberian obat penurun kadar lemak juga menjadi salah satu pertimbangan.. Penelitian tentang pemakaian gemfibrizol menunjukkan tidak adanya efek terhadap NAFLD. Penggunaan obat-obatan ini secara rasional masih tidak dapat ditetapkan, dan berhubungan dengan kejadian cedera hati. Pada saat ini, penggunaan rutin statin dalam mengobati NAFLD tidak direkomendasikan.²⁰

d. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) dan Asam Lemak Omega-3

Beberapa studi berusaha meneliti penggunaan UDCA (dosis konvensional dan dosis tinggi). Studi tunggal besar dengan metode RCT menunjukkan bahwa UDCA tidak memberikan keuntungan secara histologis dibandingkan dengan plasebo pada pasien dengan NASH.³⁹

Penggunaan asam lemak omega-3 disetujui di Amerika Serikat dalam penanganan hipertrigliserida dan sedang diteliti dalam penggunaannya dalam mengobati NAFLD.⁴⁰ Rekomendasi penggunaan asam lemak omega-3 dalam pengobatan NAFLD dianggap prematur namun bisa menjadi obat lini pertama dalam penanganan hipertrigliseridemia pada pasien NAFLD.³⁸

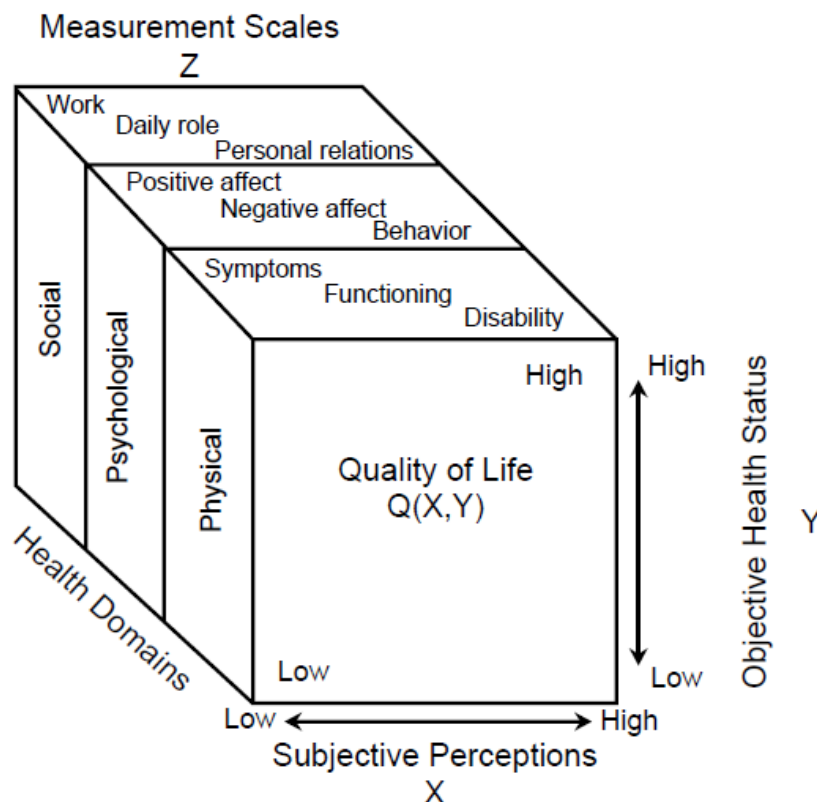
2.2 Kualitas Hidup

2.2.1 Definisi Kualitas Hidup

Istilah ‘Kualitas Hidup’ atau lebih tepatnya ‘Kualitas Hidup yang Berhubungan dengan Kesehatan’ (*Health-Related-Quality of Life*) merujuk kepada aspek fisik, psikologis dan sosial dari kesehatan, yang dapat dipengaruhi

oleh pengalaman, kepercayaan, ekspektasi dan persepsi individu (bila digabungkan disebut sebagai ‘persepsi terhadap kesehatan’).⁴¹ Tiap-tiap aspek diukur dalam 2 dimensi: penilaian objektif dari fungsi kesehatan (aksis Y pada Gambar 3.) dan persepsi kesehatan yang sifatnya subjektif (aksis X).^{41,42}

Walaupun dimensi penilaian objektif sangat penting, dengan adanya pengukuran dimensi subjektif dan persepsi akan didapat hasil lebih baik berupa penilaian kualitas hidup yang benar-benar dialami individu (*experienced-quality of life*) (area Q pada Gambar 3). Semenjak ekspektasi terhadap kesehatan dan cara menghadapi kekurangan yang berbeda antar individu, maka dua orang dengan status kesehatan yang sama dapat memiliki kualitas hidup yang berbeda.⁴²



Gambar 3. Skema Konseptual Aspek dan Dimensi Penilaian Kualitas Hidup.⁴²
 Sumber: Testa MA, Simonson DC. Assesment of Quality of Life outcomes. The New England Journal of Medicine. 1996;334:835-39

Tiap aspek kesehatan memiliki banyak komponen (seperti gejala, kemampuan dalam menjalani fungsi dan kecacatan) yang perlu diukur. Pada keadaan multidimensi ini, terdapat variabel penilaian status kesehatan yang tak terbatas dengan berbagai penilaian yang berbeda, dan semuanya bersifat independen dalam keberlangsungan hidup. Sebagai contoh, seseorang dengan ventilator mekanik dan tak menunjukkan aktivitas otak maupun harapan untuk sembuh, tidak akan memiliki kualitas hidup di tiap aspek sekalipun yang paling dasar, walaupun memiliki potensi untuk hidup lama. Diantara keadaan ekstrem ini dengan keadaan sehat terdapat rentang kualitas hidup yang dapat diukur.⁴²

2.2.2 Kualitas Hidup Pasien *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

D. Kristin, *et al* pada 2009 melakukan penelitian yang bertujuan untuk melaporkan kualitas hidup paada pasien NAFLD dewasa serta mengetahui hubungan antara keparahan NAFLD dengan kualitas hidup.⁶

Penelitian meliputi subjek yaitu pasien dewasa NAFLD di Amerika Serikat sejumlah 713 orang. Peneliti mengukur berbagai variabel antara lain usia, jenis kelamin, ras, tingkat pendidikan, pendapatan, berat badan, tinggi badan, BMI, diabetes tipe 2 dan derajat fibrosis (derajat keparahan NAFLD) serta hubungannya terhadap kualitas hidup pasien NAFLD. Kualitas hidup dinyatakan dengan skor SF-36 RAND.⁶

Penelitian ini menyatakan bahwa subjek dengan NAFLD memiliki skor kualitas SF-36 RAND yang lebih rendah dibanding populasi umum di Amerika

Serikat, baik komponen fisik dan mental. Subjek dengan NASH memiliki kesehatan fisik lebih rendah dibanding dengan tanpa NASH. Subjek dengan sirosis memiliki kesehatan fisik lebih rendah dibanding dengan subjek dengan atau tanpa fibrosis. Kesehatan mental tidak berbeda pada subjek dengan atau tanpa NASH dan menurut derajat fibrosis.⁶

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pasien NAFLD memiliki penurunan kualitas hidup yang signifikan.⁶

2.2.3 Instrumen Pengukuran Kualitas Hidup

Secara garis besar instrumen untuk mengukur kualitas hidup dapat dibagi menjadi dua macam, yaitu instrumen umum (*generic scale*) dan instrumen khusus (*specific scale*). Instrumen umum adalah instrumen yang dipakai untuk mengukur kualitas hidup pasien penyakit kronik secara umum. Instrumen ini digunakan untuk menilai secara umum mengenai kemampuan fungsional, ketidakmampuan (*disability*) dan kecemasan yang timbul akibat penyakit yang diderita.⁴²

Salah satu contoh instrumen umum adalah *the Medical Outcome Study (MOS) 36-item short-form Health Survey (SF-36) RAND*. Sedangkan instrumen khusus adalah instrumen yang dipakai untuk mengukur sesuatu yang khusus dari penyakit, populasi tertentu atau fungsi yang khusus (misalnya fungsi emosional).⁴²

SF – 36 RAND merupakan salah satu contoh instrumen pengukuran kualitas hidup yang dipakai secara luas untuk berbagai macam penyakit, merupakan suatu isian berisi 36 pertanyaan yang disusun untuk melakukan survei terhadap status kesehatan yang terbagi dalam 8 aspek⁴³, yaitu :

- a. Pembatasan aktifitas fisik karena masalah kesehatan yang ada.
- b. Pembatasan aktifitas sosial karena masalah fisik dan emosi.
- c. Pembatasan aktifitas sehari-hari karena masalah fisik.
- d. Nyeri seluruh badan.
- e. Kesehatan mental secara umum.
- f. Pembatasan aktifitas sehari-hari karena masalah emosi.
- g. Vitalitas hidup.
- h. Pandangan kesehatan secara umum.

Dari delapan aspek tersebut akan terbagi menjadi dua penilaian utama yaitu

Physical Component Summary dan *Mental Component Summary*.⁴²