E-ISSN XXXX - XXXX
MERAPI: Medical Research and Public Health Information Journal

VOLUME 1 NOMOR 1 JANUARI 2024

Diterima: 25 November 2023	Direvisi: 10 Desember 2023	Disetujui: 10 Januari 2024

Laporan Kasus: Pemberian Hepatoprotektor Dan Anti Oksidan Pada Perlemakan Hati Non Alkaholik *(NAFLD)*

Pieter Julius Daely
RSUD dr. M. Thomsen Nias
pieterdaely.07@gmail.com

Abstract

Non-alcoholic fatty liver (non-alcoholicfatty liver disease = NAFLD) is a condition that can progress to advanced liver disease, starting from simple fatty liver (simple stenosis) to non-alcoholic steatohepatitis. Non-alcoholic fatty liver disease is characterized by changes in transaminase enzymes, including alanine transferase (ALT) and aspartate transferase (AST). Control of NAFLD in addition to lifestyle changes can also be given Curcumin. The aim of this study was to analyze the effectiveness of Curcumin and antioxidant on the reduction of hepatic transaminase enzymes in patients with NAFLD. Curcumin is an orange-yellow pigment that functions as an antioxidant, antiinflammatory, and hepatoprotector so that it can reduce levels of transaminase enzymes. Therapy with antioxidants is thought to have the potential to prevent the progression of steatosis to steatohepatitis and fibrosis. Antioxidants that have been evaluated as alternative therapies for patients with non-alkaholic fatty liver are vitamin E, vitamin C, betaine, and N-acetylcysteine. Previous studies have shown that vitamin E inhibits cytokine production by leukocytes. The results of several studies stated that there was a significant reduction in liver transaminase enzymes after administering Curcumin supplements and changing lifestyle. So it can be concluded that the administration of Curcumin which is carried out together with non-pharmacological therapy in the form of physical activity and proper diet can reduce transaminase enzyme levels in NAFLD.
Keywords: *Curcumin*, Anti oksidan, NAFLD, Perlemakan Hati Non-Alkoholik, Enzim Transaminase.

Abstrak

Perlemakan hati non-alkoholik (non-alcoholic fatty liver disease = NAFLD) merupakan kondisi yang dapat berkembang menjadi penyakit hati lanjut, dimulai dari perlemakan hati sederhana (simple stenosis) hingga steatohepatitis non-alkoholik. Nonalcoholic fatty liver disease ditandai dengan perubahan enzim transaminase antara lain alanin transferase (ALT) dan aspartate transferase (AST). Pengendalian NAFLD selain dengan perubahan gaya hidup dapat pula dengan pemberian Curcumin. Tujuan penulisan ini adalah untuk menganalisis efektivitas Curcumin dan anti oksidan terhadap penurunan enzim transaminase hepar pada pasien dengan NAFLD. Curcumin merupakan pigmen oranye kuning yang memiliki fungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi, hepatoprotektor sehingga dapat menurunkan kadar enzim transaminase. Terapi dengan antioksidan diduga berpotensi untuk mencegah progresi steatosis menjadi steatohepatitis dan fibrosis. Antioksidan yang pernah dievaluasi sebagai alternatif terapi pasien perlemakan hati non alkaholik adalah vitamin E, vitamin C, betain, dan N-asetilsistein. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa vitamin E menghambat produksi sitokin oleh lekosit. Hasil dari beberapa penelitian yang dilakukan menyatakan bahwa terdapat penurunan signifikan enzim transaminase hepar setelah pemberian suplemen Curcumin dan perubahan gaya hidup. Sehingga dapat disimpulkan, bahwa pemberian Curcumin yang dilakukan bersamaan dengan terapi non-farmakologi berupa aktivitas fisik dan diet yang tepat dapat menurunkan kadar enzim transaminase pada NAFLD.
Kata Kunci: *Curcumin*, Anti oksidan, NAFLD, Perlemakan Hati Non-Alkoholik, Enzim Transaminase

E-ISSN XXXX - XXXX
MERAPI: Medical Research and Public Health Information Journal

PENDAHULUAN

Hepar merupakan organ intestinal terbesar, kurang lebih 25% berat badan orang dewasa yang menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen dan merupakan pusat metabolism tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks, terutama dalam metabolisme karbohidrat, protein dan asam lemak. Kerusakan fungsi hepar, salah satunya yang terjadi pada perlemakan hati, dapat dideteksi melalui test fungsi biokimia hepar, antara lain adanya peningkatan serum *oxaloasetic transaminase*/*aspartat transminase* (SGOT/AST) dan serum *glutamic piruvat transminase* (SGPT/ALT), menjadi 2-3 kali normal.[4]

Perlemakan hati non alkaholik merupakan kondisi yang semakin disadari dapat berkembang menjadi penyakit hati lanjut. Spektrum penyakit perlemakan hati ini mulai dari perlemakan hati sederhana (simple steatosis) sampai pada steatohepatitis non alkaholik (nonalkoholic steatohepatitis), fibrosis, dan sirosis hati. Istilah tersebut muncul setelah Ludwig dan kawan-kawan melaporkan sekelompok pasien yang dapat dikatakan tidak mengkonsumsi alkohol tetapi memperlihatkan gambaran biopsi hati yang sulit dibedakan dengan hepatitis akibat alkohol.[12]

Perlemakan hati non alkaholik sangat erat berhubungan dengan obesitas dan resisten insulin. Namun, hal itu dapat juga terjadi pada individu yang kurus dan sangat umum juga terjadi pada individu yang mengidap penyakit kurangnya deposit adiposa (misalnya lipodystrophy). NAFLD juga sering disebabkan oleh penyakit hepar yang kronis dan dapat juga disebabkan oleh bahan agen yang bisa merusak hepar misalnya alkohol, toxin dari industri, dan virus. Terkadang, NAFLD dicurigai ketika hasil pencitraan menunjukkan hasil steatosis hepar atau ketika enzim hati meningkat pada pasien yang overweight atau obesitas tanpa adanya penyakit hepar sebelumnya.[1,3]

Prevalensi perlemakan hati non alkaholik berkisar antara 15-20% pada populasi dewasa di Amerika Serikat, Jepang, dan Italia. Diperkirakan 20-30% di antaranya berada dalam fase yang lebih berat. Di Indonesia penelitian mengenai perlemakan hati non alkaholik masih belum banyak. Sebuah studi populasi dengan sampel cukup besar oleh Hasan dkk mendapatkan prevalensi perlemakan hati non alkaholik sebesar 30,6%. Faktor resiko penting yang dilaporkan adalah obesitas, diabetes melitu (DM), dan hipertrigliseridemia.[12]

Steatohepatitis non alkaholik dapat terjadi pada semua usia, termasuk anak-anak, walaupun penyakit ini paling banyak pada decade keempat dan kelima kehidupan. Jenis kelamin yang dominan pada umumnya menunjukkan adanya predileksi pada perempuan. Sirosis hati dapat berkembang pada sekitar 6% pada individu yang menderita NAFLD. Sirosis hati yang disebabkan oleh NAFLD meningkatkan resiko kanker hepar (*hepatocellular carcinoma* dan *intrahepatic cholangiocarcinoma*). Terdapat banyak faktor-faktor resiko pada terjadinya NAFLD,4 namun penelitian mengenai NAFLD masih belum banyak dan pengetahuan mengenai patogenesisnya masih belum memuaskan, karenanya pengobatan lebih ditujukan pada tindakan untuk mengontrol faktor resiko, selanjutnya baru pemakaian obat yang dianggap memiliki potensi hepatoprotektor dan antioksidan.[3,12]

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki berusia 62 tahun datang ke IGD tanggal 29 September 2023 dengan keluhan nyeri ulu hati sejak 2 hari dengan karakteristik panas dan tidak membaik dengan obat-obatan. Pasien juga mengeluhkan rasa pahit di kerongkongan dan mulut, mual dan muntah tidak ada. Pasien sebelumnya pernah merasakan keluhan ini namun membaik, tetapi sejak 2 hari SMRS keluhan semakin memberat. Pasien mengeluhkan tidak BAB sudah 2 hari, BAK menjadi semakin sering. Pasien juga mengeluhkan cepat haus dan lapar. Demam tidak ada, sesak tidak ada. Pasien juga sering merokok dan minum kopi. Riwayat penyakit terdahulu adalah hipertensi dan DM. Riwayat penggunaan obat adalah amlodipine 10 mg dan metformin.

Pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum sedang, kesadaran compos mentis, tekanan darah 140/90 mmHg, nadi 80x/menit, respirasi 20x/menit, suhu badan 37,6 ^{o}C, SpO_2 98%. Pada pemeriksaan mata tidak dijumpai konjungtiva anemis maupun sclera ikterik. Paru tampak datar, suara pernafasan vesikuler, tidak dijumpai suara tambahan, suara jantung normal dan tidak dijumpai murmur. Abdomen

E-ISSN XXXX - XXXX
MERAPI: Medical Research and Public Health Information Journal

soepel, nyeri tekan di daerah epigastrium, bising usus normal. Ekstremitas atas dan bawah dalam batas normal.

Pada pemeriksaan fisik berupa darah rutin dijumpai leukosit 12.600 u/L, eritrosit 4,65 juta u/L, trombosit 150.000 u/L. Pada pemeriksaan gula darah sewaktu 188 mg/dL, kolesterol total 147 mg/dL, trigliserida 104 mg/dL, asam urat 5,8 mg/dL, ureum 26 mg/dL, kreatinin 0,9 mg/dL. Pada pemeriksaan USG abdomen didapatkan hasil fatty liver dan cystitis.

Pasien di diagnosis dengan fatty liver ditambah Diabetes Melitus ditambah hipertensi ditambah cystitis. Tatalaksana yang diberikan kepada pasien yaitu IVFD RL 20 gtt/I, injeksi ceftriaxone 2x1 gr (IV), injeksi esomeprazole 2x1 (IV), injeksi ketorolac 3x1 (IV), curcuma 3x1, PCT 3x1, amlodipine 10 mg 1x1, metformin 500 mg 2x1.

Gambar 1. USG abdomen

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perlemakan hati non alkoholik (*non-alkoholic fatty liver disease* = NAFLD) merupakan kondisi yang semakin disadari dapat berkembang menjadi penyakit hati lanjut, mulai dari perlemakan hati sederhana (*simple steatosis*) sampai pada steatohepatitis non alkoholik (*nonalkoholic steatohepatitis* = NASH), fibrosis dan sirosis hati. Dikatakan perlemakan di hati apabila kandungan lemak di hati (sebagian besar terdiri atas trigliserida) melebihi 5% dari seluruh berat hati. Batas untuk menyatakan seseorang minum alkohol yang tidak bermakna sempat menjadi perdebatan, tapi lebih banyak ahli yang menyepakati bahwa konsumsi alkohol sampai 20 g per hari masih bisa digolongkan sebagai non alkaholik.[4,12]

Perlemakan hati non alkaholik sangat erat berhubungan dengan obesitas dan resisten insulin. Namun, hal itu dapat juga terjadi pada individu yang kurus dan sangat umum juga terjadi pada individu

yang mengidap penyakit kurangnya deposit adiposa (misalnya lipodystrophy). NAFLD juga sering disebabkan oleh penyakit hepar yang kronis dan dapat juga disebabkan oleh bahan agen yang bisa merusak hepar misalnya alkohol, toxin dari industri, dan virus. Terkadang, NAFLD dicurigai ketika hasil pencitraan menunjukkan hasil steatosis hepar atau ketika enzim hati meningkat pada pasien yang overweight atau obesitas tanpa adanya penyakit hepar sebelumnya.[1,3]

Menurut Peraturan Presiden Nomor 74 Tahun 2013 tentang "Pengendalian dan Pengawasan Minuman Beralkohol", minuman beralkohol adalah minuman yang mengandung etil alkohol atau etanol (C2H5OH) yang diproses dari bahan hasil pertanian yang mengandung karbohidrat dengan cara fermentasi dan destilasi atau fermentasi tanpa destilasi. Selain alkohol, konsumsi *soft drink* juga menunjukkan peningkatan yang signifikan. *Soft drink* adalah minuman yang tidak mengandung alkohol. Berdasarkan pemanisnya, ada dua jenis *soft drink* yang beredar yaitu *soft drink* reguler dengan pemanis fruktosa (*High Corn Fructose Syrup*, HCFS) dan *soft drink* diet dengan pemanis nonkalori (aspartam).[6] Sampai saat ini risiko mortalitas pasien-pasien perlemakan hati non alkaholik masih menjadi kontradiksi. Studi oleh Propst, dkk membandingkan probabilitas survival 30 pasien steatohepatitis non alkaholik dengan kontrol yang disesuaikan usia dan jenis kelaminnya. Ternyata kelompok steatohepatitis non alkaholik memiliki tingkat survival yang lebih pendek 5-10 tahun. Selanjutnya dalam studi lain didapatkan hanya 1 kematian diantara 42 pasien selama pemantauan 4,5 tahun sehingga mendukung pendapat mortalitas yang rendah dari studi sebelumnya. Studi terhadap 30 pasien steatohepatitis non alkaholik yang diikuti lebih dari 10 tahun, mendapatkan tingkat survival 5 tahun hanya 67% dan 10 tahun hanya 59%.[2]

Kerusakan hepar yang terjadi akibat alkohol dapat menyebabkan timbulnya penyakit hati alkoholik yaitu *fatty liver* (perlemakan hati), hepatitis alkoholik/steatohepatitis alkoholik, dan sirosis hepar. Demikian pula dengan konsumsi *soft drink* yang juga dikaitkan dengan risiko penyakit hati. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi *soft drink* berkaitan dengan *Non Alkoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). *Soft drink* mengandung gula tambahan yang sangat tinggi berupa fruktosa.[2]

Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan bahwa konsumsi *soft drink* dapat menimbulkan perubahan pada gambaran mikroskopis hepar yaitu dengan ditemukannya kerusakan hepatosit berupa degenerasi parenkimatosa hingga nekrosis. Mengonsumsi minuman yang mengandung banyak karbohidrat seperti *soft drink* dapat menurunkan kadar antioksidan endogen dalam hepar dan membran sel. Penurunan kadar antioksidan endogen tersebut menyebabkan penurunan respon mekanisme protektif akibat stres oksidatif yang disebabkan oleh konsumsi *soft drink* secara kronik. Mengonsumsi diet hiperglikemik hiperkalorik seperti *soft drink* juga dapat menyebabkan obesitas dan meningkatkan peroksidasi lipid serta menginduksi stres oksidatif dengan mengganggu metabolisme redoks dalam mitokondria sehingga dapat menyebabkan kerusakan fungsi dalam hepar.[6]

Dua kondisi yang sering berhubungan dengan steatohepatitis non alkaholik adalah obesitas dan diabetes mellitus, serta dua abnormalitas metabolik yang sangat kuat kaitannya dengan penyakit ini adalah peningkatan suplai asam lemak ke hati serta resistensi insulin (interna). Obesitas menstimulasi akumulasi dari trigliserida hepatosit dengan mengubah mikrobiota usus untuk meningkatkan energi dari sumber makanan dan permeabilitas usus. Resisten insulin menyebabkan hiperglikemi. Hal ini menyebabkan pancreas memproduksi insulin yang berlebih untuk menjaga kadar glukosa. Namun, hiperinsulinemia juga menyebabkan sintesis lemak dan penumpukan lemak. Sehingga menyebabkan akumulasi dari trigliserida (misalnya steatosis).[3,12]

Adanya peningkatan massa jaringan lemak tubuh, khususnya pada obesitas sentral, akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas yang kemudian menumpuk di dalam hepatosit. Bertambahnya asam lemak bebas di hati akan menimbulkan peningkatan oksidasi dan esterifikasi lemak. Proses ini terfokus di mitokondria sel hati sehingga pada akhirnya akan mengakibatkan kerusakan mitokondria itu sendiri. Ketika stress oksidatif yang terjadi di hati melebihi kemampuan perlawanan anti oksidan, maka aktifasi sel stelata dan sitokin pro inflamasi akan berlanjut dengan inflamasi progresif, pembengkakan hepatosit, dan kematian sel.[5]

NAFLD dapat menyebabkan komplikasi penyakit yang lain. Contohnya, penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa statosis dan steatohepatitis adalah faktor resiko mayor terjadinya sirosis hepar

pada pasien hepatitis C. Sebaliknya, penyakit hepar yang lain dapat menyebabkan NAFLD. Oleh karena itu, hasil positif tes dari hepatitis atau hemochromatosis tidak boleh di singkirkan dari diagnosis NAFLD. Biasanya, peningkatan serum ferritin dapat menjadi petunjuk adanya nonalkaholik steatohepatitis (NASH) karena hiperferitinemia dengan atau tanpa peningkatan saturasi transferin sudah banyak didapatkan pada pasien NASH yang tidak memiliki mutasi C282Y atau H63D pada gen HFe.[1]

Ada beberapa tingkat gambaran histologik sepanjang perjalanan alamiah penyakit ini, yaitu perlemakan hati sederhana, steatohepatitis, dan steatohepatitis yang disertai fibrosis dan sirosis. Terbukti pula bahwa setelah berkembang menjadi sirosis, perlemakan sebaliknya makin menghilang (interna). Mekanisme terjadinya sirosis hati dan karsinogenesis hati tidak sepenuhnya dimengerti. Karena regenerasi hati yang normal adalah proses yang sangat kompleks. Ada banyak peluang untuk deregulasi dan heterogenitas pathogen.[3,12]

Banyak faktor yang berperan dalam mortalitas pasien dengan perlemakan hati non alkaholik, seperti obesitas, diabetes mellitus beserta komplikasinya, komorbiditas lain yang berkaitan dengan obesitas, serta kondisi hatinya sendiri. Perbaikan histologik juga dapat terjadi, khususnya pada pasien-pasien dengan fibrosis minimal. Setelah mengalami penurunan berat badan, histologi hati bisa membaik antara lain berupa berkurangnya inflamasi serta Mallory bodies, sampai perbaikan fibrosis. Tentunya hal ini terjadi jika penurunan dilakukan secara bertahap, karena terbukti bahwa kehilangan berat badan mendadak justru memicu progresi penyakit bahkan sampai mengalami gagal hati.[7]

Diagnosis NAFLD membutuhkan hasil lemak di hati yang meningkat tanpa adanya konsumsi alkohol yang masif. Batasan konsumsi alkohol yang berbahaya yang ditetapkan adalah lebih dari satu gelas per hari pada wanita dan dua gelas per hari pada pria berdasarkan bukti epidemiologi dimana serum aminotransferase meningkat ketika konsumsi alkohol melebihi batas tersebut. Satu gelas berisi 10 g etanol, setara dengan satu kaleng beer, 4 ons minuman anggur, atau 1,5 ons minuman anggur yang disuling. Penyebab akumulasi perlemakan hati yang lain (misalnya obat-obatan) dan penyebab cedera hati (misalnya hepatitis, autoimun, dll) harus disingkirkan. Dengan demikian, diagnosis NAFLD tidak memerlukan pengujian yang bersifat invasif, melainkan dapat juga digunakan dari anamnesa dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan seperti USG abdomen, CT Scan, atau MRI, dan sampel darah untuk menyingkirkan penyakit hati yang lain.[3]

Sangat penting untuk mengetahui bahwa tidak adanya hepatomegaly dan serum aminotransferase maupun fungsi hati (misalnya bilirubin, albumin) dalam batas normal pada pasien yang didiagnosis NAFLD. Karena tidak ada pemeriksaan darah yang spesifik untuk NAFLD, maka diagnosis berdasarkan dari faktor resiko. Faktor resiko yang termasuk diantaranya body mass index (BMI), resisten insulin, diabetes mellitus tipe 2, dan sindrom metabolik. Staging merupakan hal yang sangat penting dilakukan karena untuk menentukan prognosis dan pengobatan yang diperlukan. Tujuan dilakukannya staging adalah untuk membedakan pasien dengan NASH dan pasien dengan steatosis sederhana dan untuk mengetahui pasien dengan NASH yang sudah terbentuk jaringan fibrosis.[15]

Biopsi hati merupakan baku emas (*gold standard*) pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis dan sejauh ini masih menjadi satu-satunya metoda untuk membedakan steatosis non alkaholik dengan perlemakan tanpa atau disertai inflamasi. Sebagian ahli mendukung dilakukannya biopsi karena pemeriksaan histopatologi mampu menyingkirkan etiologi penyakit hati lain, membedakan steatosis dari steatohepatitis, memperkirakan prognosis, dan menilai progresi fibrosis dari waktu ke waktu. Alasan dari kelompok yang menentang biopsi hati antara lain prognosis yang umumnya baik, belum tersedianya terapi yang benar-benar efektif, dan risiko serta biaya dari tindakan biopsi itu sendiri. Oleh karena itu pemeriksaan radiologis dan kimia darah terus menerus diteliti dan dioptimalkan sebagai metoda pemeriksaan altealternativeg bersifat non invasif.[3,12]

Tabel 1. *Grading* dan *Staging* Perlemakan Hati Non Alkaholik

***Grading* untuk steatosis**	
Grade 1	<33% hepatosit terisi lemak
Grade 2	33-66% hepatosit terisi lemak
Grade 3	>66% hepatosit terisi lemak

E-ISSN XXXX - XXXX
MERAPI: Medical Research and Public Health Information Journal

***Grading* untuk steatohepatitis**	
Grade 1	Ringan
Steatosis	Didominasi makrovesikular, melibatkan hingga 55% dari lobulus
Degenerasi balon	Kadangkala terlihat di zona 3 hepatosit
Inflamasi lobular	Inflamasi akut tersebar dan ringan (sel PMN), kadangkala inflamasi kronik (sel MN)
Inflamasi portal	Tidak ada atau ringan
Grade 2	Sedang
Steatosis	Berbagai derajat, biasanya campuran makrovesikular dan mikrovesikular
Degenerasi balon	Jelas terlihat dan terdapat di zona 3
Inflamasi lobular	Adanya sel PMN dikaitkan dengan hepatosit yang mengalami degenerasi balon, fibrosis periselular, inflamasi kronik ringan mungkin ada
Inflamasi portal	Ringan sampai sedang
Grade 3	Berat
Steatosis	Meliputi >66% lobulus umumnya steatosis campuran
Degenerasi balon	Nyata dan terutama di zona 3
Inflamasi lobular	Inflamasi akut dan kronik yang tersebar, sel PMN terkonsentrasi di area zona 3 yang mengalami degenerasi balon dan fibrosis perisinusoidal
Inflamasi portal	Ringan sampai sedang
***Staging* untuk fibrosis**	
Stage 1	Fibrosis perivenuler zona 3, perisinusoidal, periselular, ekstensif atau fokal
Stage 2	Seperti di atas, dengan fibrosis periportal yang fokal atau ekstensif
Stage 3	Fibrosis jembatan, fokal atau ekstensif
Stage 4	sirosis

Sumber: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam FK UI

Berbagai modalitas pencitraan telah dicoba untuk mendeteksi perlemakan hati. Sepertinya ultrasonografi merupakan pilihan terbaik saat ini, walaupun CT Scan dan MRI juga dapat digunakan. Pada USG, infiltrasi lemak di hati akan menghasilkan peningkatan difus ekogenisitas bila dibandingkan dengan ginjal. Sensitifitas USG 89% dan spesifitasnya 93% dalam mendeteksi steatosis. Infiltrasi lemak di hati menghasilkan gambar parenkim hati dengan densitas rendah yang bersifat difus pada CT, meskipun adakalanya berbentuk fokal. Gambaran fokal ini dapat disalahartikan sebagai masa ganas di hati. Pada keadaan seperti itu, MRI bisa dipakai untuk membedakan nodul akibat keganasan dari infiltrasi fokal lemak di hati.[5]

Belum ada terapi yang secara universal dapat dikatakan efektif, strategi pengobatan cenderung dilakukan dengan pendekatan empiris karena patogenesis penyakit juga belum diketahui. Penelitian terapi medikamentosa steatohepatitis non alkaholik yang dipublikasikan sebagian besar merupakan uji klinis tanpa kontrol. Oleh karena itu, pengobatan lebih ditujukan pada tindakan untuk mengontrol faktor

resiko seperti memperbaiki resistensi insulin dan mengurangi asupan asam lemak ke hati, selanjutnya baru pemakaian obat yang dianggap memiliki potensi hepatoprotektor.[15]

Intervensi terhadap gaya hidup dengan tujuan mengurangi berat badan merupakan terapi lini pertama bagi steatohepatitis non alkaholik. Target penurunan berat badan adalah untuk mengoreksi resistensi insulin dan obesitas sentral, bukan untuk memperbaiki bentuk tubuh. Penurunan berat badan secara bertahap terbukti dapat memperbaiki konsentrasi serum aminotransferase (AST dan ALT) serta gambaran histologi hati pada pasien dengan steatohepatitis non alkaholik. Perlu diperhatikan bahwa penurunan berat badan secara drastis atau fluktuasi berat badan yang bolak-balik naik turun justru memicu progresi penyakit hati. Hal ini terjadi akibat meningkatnya asam lemak bebas ke hati sehingga peroksidasi lemak turut meningkat.[12]

Terapi dengan antioksidan diduga berpotensi untuk mencegah progresi steatosis menjadi steatohepatitis dan fibrosis. Antioksidan yang pernah dievaluasi sebagai alternatif terapi pasien perlemakan hati non alkaholik adalah vitamin E, vitamin C, betain, dan N-asetilsistein. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa vitamin E menghambat produksi sitokin oleh lekosit. Sementara itu uji klinis pada manusia menunjukkan bahwa vitamin E dengan dosis sampai 300 IU/hari dapat menurunkan konsentrasi TGF-β, memperbaiki inflamasi dan fibrosis.[12]

Studi lain dilakukan terhadap 45 pasien dengan steatohepatitis non alkaholik yang menerima kombinasi vitamin E 1000 IU/hari dan vitamin C 1000 IU/hari atau placebo selama enam bulan. Ternyata tidak terlihat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan placebo dalam enzim-enzim hati, derajat steatosis, dan aktivitas nekroinflamasi. Betain berfungsi sebagai donor metil dalam pembentukan lesitin dalam siklus metabolic metionin. Pada sebuah penelitian oleh grup dari klinis Mayo, betain 20 mg/hari diberikan pada delapan pasien dengan steatohepatitis non alkaholik selama 12 bulan. Pasca terapi terlihat perbaikan bermakna konsentrasi ALT, steatosis, aktifitas nekroinflamasi, dan fibrosis.[3,12]

Contoh lain dari antioksidan adalah daun kersen (*Muntingia calabura*). Daun kersen kaya akan senyawa aktif antioksidan, antiinflamasi, dan manfaat lainnya. Ekstrak daun kersen dalam penelitian-penelitian sebelumnya sudah dibuktikan memiliki potensi hepatoprotektif melalui dua mekanisme utama yaitu sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa hipotesis peneliti tentang potensi hepatoprotektif ekstrak daun kersen telah terbukti dan sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Potensi hepatoprotektif ekstrak daun kersen dapat dijelaskan melalui masing-masing senyawa fitokimianya yaitu flavonoid telah dilaporkan memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan hepatoprotektif. Saponin juga menunjukkan aktifitas hepatoprotektif melalui sifatnya sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Tanin diketahui juga memiliki kemampuan menangkal radikal bebas, antiinflamasi, dan hepatoprotektif.[6]

Ursodeoxycholic acid (UDCA) adalah asam empedu dengan banyak potensi, seperti efek imunomodulator, pengaturan lipid, dan efek sitoproteksi. Pertama kali digunakan secara empiris pada seorang perempuan berusia 66 tahun dengan steatohepatitis non alkaholik yang menunjukkan normalisasi enzim transaminase setelah terapi UDCA selama satu tahun. Pada sebuah studi pendahuluan terhadap 40 pasien yang mendapat UDCA 13-15 mg/kg/hari selama satu tahun terbukti adanya perbaikan ALT, fosfatase alkali, g-GT, dan steatosis tetapi tidak ada perbaikan bermakna dalam derajat inflamasi dan fibrosis. Studi paling akhir dilakukan terhadap 24 pasien dengan dosis 250 mg tiga kali sehari selama 6-12 bulan. Dilaporkan adanya perbaikan konsentrasi aminotransferase dan petanda fibrogenesis.[12]

Ursodeoxycholic acid (UDCA) dapat memperbaiki enzim hati yang tidak normal pada pasien NAFLD. Walaupun data yang tersedia saat ini masih jarang, namun hepatologist sangat akrab dengan obat ini, dimana sering digunakan pada penyakit hati kolestatik dan menjadi pengobatan yang popular pada NAFLD. Mekanisme mengenai efek yang menguntungkan dari UDCA pada pasien NAFLD masih belum jelas, dan hasil dari setidaknya satu percobaan yang sedang berlangsung harus memperjelas apakah pengawasan terhadap penggunaan obat ini dapat dibenarkan atau tidak.[1]

Curcumin sebagai bahan yang aktif dalam kunyit memiliki efek antioksidan, anti inflamasi, anti bakteri, dan anti karsinogenik. Curcumin meningkatkan aktifitas dan ekspresi dari PPARγ yang sangat

penting dalam menghambat peradangan dan stress oksidatif sebagai faktor utama yang terlibat dalam resisten insulin dan NAFLD.[14]

Penelitian yang dilakukan oleh Shin et al, yang menyatakan *Curcumin* dapat menurunan kadar enzim transaminase hepar. Studi melaporkan, pada pasien NAFLD yang diberi *Curcumin*, tampak penurunan yang signifikan pada kadar AST dan ALT, sehingga pada pemeriksaan ultrasonografi (USG) hepar gambarannya membaik. Penurunan enzim hepar tersebut disertai pula dengan penurunan berat badan dan BMI. Pada pasien NAFLD yang diberikan *Curcumin* dan disarankan perubahan diet dan aktivitas (perubahan gaya hidup), tidak lebih signifikan menurunkan enzim transaminase hepar dibandingkan dengan perubahan gaya hidup saja. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Amarapurkar, et al yang menyatakan bahwa penanganan NAFLD lebih ditujukan pada tindakan untuk mengontrol faktor resiko, yaitu perubahan gaya hidup.[4,13]

Pada kasus di atas tatalaksana yang diberikan sudah tepat. Pasien diberikan tatalaksana sesuai dengan gejala dan hasil pemeriksaan yaitu curcuma 3 kali sehari. Pada studi yang dilakukan di Iran, pasien diberikan *curcumin* 500 mg ditambah *essensial oil turmeric* dikonsumsi 3 kali sehari selama 12 minggu. Pasien juga direkomendasikan diet dan aktifitas fisik. Didapatkan hasil penurunan kadar ALT namun setelah dibandingkan dengan kelompok kontrol ternyata tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Pada penelitian lain juga menyebutkan pemberian curcumin 250 mg diberikan selama 8 minggu dan diberikan arahan untuk mengubah pola makan dan aktifitas menyatakan tidak adanya penurunan kadar enzim transaminase hepar karena hanya melihat efek curcumin pada perubahan epigenetik dan kerusakan DNA pada NAFLD.[8]

Penelitian yang dilakukan oleh Seyed Ali et al, konsumsi *sina curcumin* 80 mg/hari (2 dosis) selama 3 bulan dan pasien dianjurkan untuk menurunkan berat badan 0,5-1 kg/minggu dan meningkatkan aktifitas fisik dengan olahraga aerobic dengan intensitas sedang yaitu 3x/minggu masing-masing selama 30-45 menit. Didapatkan hasil penurunan kadar ALT, AST, total kolesterol, LDL, TNF alfa lebih baik pada kelompok yang diberikan *curcumin* dibandingkan placebo. Terdapat pula kenaikan yang signifikan pada kadar nestafin dan HDL.[14]

Penelitian yang dilakukan Yunes Panahi et al, pemberian *phospolipidated curcumin* dikonsumsi 3x sehari (setiap tablet mengandung 1000 mg *curcumin*) diberikan selama 8 minggu. Didapatkan hasil penurunan signifikan kadar AST dan ALT. Terdapat pula penurunan signifikan kadar kolesterol total, LDL, HDL, asam urat, dan trigliserida. Kemudian *curcumin* menurunkan BMI secara signifikan dan terdapat penurunan grade NAFLD secara signifikan pada pemeriksaan USG hepar.[9]

Pada tahun 2019, Saeede Saadati et al melakukan studi dengan pemberian suplemen curcumin 500 mg diminum 3 kali sehari selama 12 minggu dan pasien juga direkomendasikan untuk diet dan aktifitas fisik. Didapatkan hasil terdapat penurunan terjadinya fibrosis hepatis dan aktifitas NF-kB jika dibandingkan kontrol di grup yang menerima terapi suplementasi curcumin. Kemudian didapatkan perbaikan kondisi steatosis hepar, penurunan kadar ALT, AST, dan TNF alfa pada semua grup dan terdapat juga penurunan berat badan, BMI, pada masing-masing grup.[11]

Selain pemberian obat antioksidan dan hepatoprotektor, pasien dengan NAFLD juga diberikan terapi non farmakologi. Terapi nonfarmakologi yang dianjurkan adalah melalui penurunan berat badan secara progresif sebanyak 5-10% dan diet makanan yang baik yaitu mengurangi lemak tersaturasi, mengurangi konsumsi gula dan meningkatkan konsumsi serat. Latihan jasmani dan pengaturan diet menjadi inti terapi dalam usaha mengurangi berat badan. Aktifitas fisik hendaknya berupa latihan bersifat aerobik paling sedikit 30 menit sehari. Sangat penting untuk mencapai target denyut nadi, tetapi tidak perlu menjalankan latihan yang terlalu berat.[7,10]

Esensi pengaturan diet tidak berbeda dengan diet pada diabetes mengurangi asupan lemak total menjadi <30% dari total asupan energi, mengurangi asupan lemak jenuh, mengganti dengan karbohodrat kompleks yang mengandung setidaknya 15 gr serat serta kaya akan buah dan sayuran. Walaupun dianjurkan untuk merujuk pasien kepada ahli gizi untuk mendapatkan pengetahuan lebih rinci mengenai pengaturan diet, namun setiap dokter diharapkan mampu memberi informasi prinsip diet rendah lemak yang sesungguhnya tidaklah terlalu rumit.[12]

KESIMPULAN

Perlemakan hati non alkoholik (*non-alkoholic fatty liver disease* = NAFLD) merupakan kondisi yang semakin disadari dapat berkembang menjadi penyakit hati lanjut, mulai dari perlemakan hati sederhana (*simple steatosis*) sampai pada steatohepatitis non alkoholik (*nonalcoholic steatohepatitis* = NASH), fibrosis dan sirosis hati. Dikatakan perlemakan di hati apabila kandungan lemak di hati (sebagian besar terdiri atas trigliserida) melebihi 5% dari seluruh berat hati. Batas untuk menyatakan seseorang minum alkohol yang tidak bermakna sempat menjadi perdebatan, tapi lebih banyak ahli yang menyepakati bahwa konsumsi alkohol sampai 20 g per hari masih bisa digolongkan sebagai non alkaholik.

Berbagai modalitas pencitraan telah dicoba untuk mendeteksi perlemakan hati. Sepertinya ultrasonografi merupakan pilihan terbaik saat ini, walaupun CT Scan dan MRI juga dapat digunakan. Pada USG, infiltrasi lemak di hati akan menghasilkan peningkatan difus ekogenisitas (hiperekoik, bright liver) bila dibandingkan dengan ginjal. Sensitifitas USG 89% dan spesifitasnya 93% dalam mendeteksi steatosis. Infiltrasi lemak di hati menghasilkan gambar parenkim hati dengan densitas rendah yang bersifat difus pada CT, meskipun adakalanya berbentuk fokal. Gambaran fokal ini dapat disalahartikan sebagai masa ganas di hati. Pada keadaan seperti itu, MRI bisa dipakai untuk membedakan nodul akibat keganasan dari infiltrasi fokal lemak di hati.

Terapi dengan antioksidan diduga berpotensi untuk mencegah progresi steatosis menjadi steatohepatitis dan fibrosis. Antioksidan yang pernah dievaluasi sebagai alternatif terapi pasien perlemakan hati non alkaholik adalah vitamin E, vitamin C, betain, dan N-asetilsistein. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa vitamin E menghambat produksi sitokin oleh lekosit. Curcumin sebagai bahan yang aktif dalam kunyit memiliki efek antioksidan, anti inflamasi, anti bakteri, dan anti karsinogenik. Curcumin meningkatkan aktifitas dan ekspresi dari PPARγ yang sangat penting dalam menghambat peradangan dan stress oksidatif sebagai faktor utama yang terlibat dalam resisten insulin dan NAFLD.

Pasien diberikan curcuma 3 kali sehari. Hal ini sesuai dengan literatur yang mengatakan penggunaan curcuma dapat diberikan pada pasien dengan NAFLD. Pemberian curcumin terbukti dapat terjadi perbaikan profil lipid dan penurunan signifikan kadar enzim transaminase dan IMT pada pasien yang terkonfirmasi NAFLD. Curcumin juga terbukti mampu menurunkan kadar Aspartat Transaminase (AST) dan Alanin Transaminase (ALT), kolesterol total, LDL, HDL, asam urat, dan trigliserida pada pasien NAFLD. Curcuma juga dapat melindungi membran sel dari kerusakan oksidatif dengan menempatkan dirinya di dalam membran sel. Curcuma juga terbukti meningkatkan kadar glutation hepar yang berfungsi sebagai antioksidan sehingga dapat mengurangi radikal bebas secara efisien. Efek hepatoprotektor ini pada akhirnya mampu menurunkan marker kerusakan hepar berupa enzim transaminase.

DAFTAR PUSATAKA

1. Clark, Jeanne M., Frederick L., Brancati, & Anna M.D. (2022). Nonalcoholic Fatty Liver Disease. American Gastroenterological Association, 122(6), 1649-1657.

2. Hariri, Mitra, Ali Gholami, Sayed R.M., Mohammad Bidkhori, & Amirhosein Sahebkar. (2020). A Pilot Study of The Effect of Curcumin On Epigenetic Changes And DNA Damage Among Patients With Non-Alcaholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo-control, Clinical Trial. Elsevier, 51(6), 1224-1235.

   https://doi.org/ 10.1016/j.ctim.2020.102447

3. Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, & Loscalzo. (2018). Harrison's Principles of Internal Medicine 20th edition. New York. Mc Graw Hill.

4. Khodijah, Dina A. S., Arief Budi Y., & Diana W. (2022). *Scoping Review*: Efektivitas Konsumsi *Curcumin* terhadap Perbaikan Enzim Transaminase Hepar pada Pasien Dengan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Bandung Conference Series, 2(1), 909-917.

5. Kelardeh, B. M., Saleh R. A., Parvin F., Masoumeh H., & Mohammad A. (2020). Effects Of Non-linear Resistance Training and Curcumin Supplementation on The Liver Biochemical Markers Levels and Structure In Older Woman With Non-Alcaholic Fatty Liver Disease. PubMed, 24(3), 154-160.

   https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2020.02.021
6. Murti, Fiqih K., Siti Amarwati, & Noor Wijayahadi. (2016). Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*) Terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Etanol Dan Soft Drink. Jurnal Kedokteran Diponegoro, 5(4), 871-883.

7. Putri, Waode C. W., Yuliawati, & Havizur R. (2021). Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Rambutan (Nephelium lappaceum L.) Pada Mencit Putih Jantan Yang Diinduksi Parasetamol. Jurnal Farmasi Indonesia, 18(2), 148-154.

8. Panahi, Y., Parisa K., Reza M., Ramejan J., Luis E. S. M., & Amirhossein S. (2017). Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. PubMed, 67(4), 244-251.

   https://doi.org/ 10.1055/s-0043-100019
9. Panahi, Y., Parisa K., Reza M., Ramejan J., Luis E. S. M., & Amirhossein S. (2018). Efficacy of phospholipidated curcumin in nonalcoholic fatty liver disease: a clinical study. Journal of Asian Natural Products Research, 21(8), 798-805.

   https://doi.org/ 10.1080/10286020.2018.1505873
10. Panahi, Y., Ghasem V., Nobakht A., Shiva G., Muhammed M., & Amirhossein S. (2019). Curcuminoids plus piperine improve nonalcoholic fatty liver disease: A clinical trial. PubMed, 120(9), 989-996. https://doi.org/10.1002/jcb.28877

11. Saadati, S., Amir S., Asieh M., Zahra Y., Hossein P., Mehdi H., Behzad H., & Azita H., (2019). Curcumin and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo controlled clinical trial. BMC Gastroenterology, 19(133), 2-6. https://doi.org/10.1186/s12876-019-1055-4

12. Setiati, S., Idrus A., Aru W. S., Marcellus S. K., Bambang S., & Ari F. S. (2014). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keenam. Jakarta. Interna Publishing.

13. Sareh E., Behzad H., Zahra Y., Mohammad A. S., Saadati, S., Asieh M., Hossein P., Mehdi H., Morteza A. P., Amir S., & Azita S. (2019). The effects of curcumin supplementation on liver enzymes, lipid profile, glucose homeostasis, and hepatic steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. PubMed, 73(3), 441-449.https://doi.org/10.1038/s41430-018-0382-9

14. Tehrani, Seyed A. J., Seyed M. R., Siavash M., Mostafa Q., Seyed M. A., Milad D. M., & Mohammad J. H. A. (2019). Nano-curcumin improves glucose indices, lipids, inflammation, and Nesfatin in overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a double-blind randomized placebocontrolled clinical trial. BMC Nutrition & Metabolism, 16(8), 2-13. https://doi.org/10.1186/s12986-019-0331-1

15. Ofosu A, Ramai D, & Reddy M. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease: Controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. Ann Gastroenterol, 31(3), 288-295. https://doi:10.20524/aog.2018.0240