

Diagnosis dan Tatalaksana Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease

Clara Ardia, T Iskanda Rizal, Irmayani

Bagian Ilmu Penyakit Dalam, UPTD Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zubir Mahmud, Idi, Aceh Timur

ABSTRAK

Kata Kunci:

MASLD,
MASH,
penyakit metabolik,
kanker hati,
tatalaksana

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) telah menjadi penyebab penyakit hati kronis yang paling umum di dunia seiring dengan meningkatnya prevalensi penyakit metabolik. MASLD memiliki risiko meningkatnya morbiditas penyakit serius seperti sirosis, gagal dan kanker hati serta erat kaitannya dengan komplikasi kardiovaskular yang juga akan meningkatkan angka kematian. MASLD merupakan gangguan metabolik kompleks yang memerlukan pendekatan multidisiplin. Strategi deteksi dini serta intervensi gaya hidup yang tepat sangat penting untuk memperbaiki klinis dan mencegah komplikasi menuju stadium akhir.

Korespondensi: claraardia7@gmail.com (Clara Ardia)

ABSTRACT

Keywords:

MASLD,
MASH,
Metabolic disease,
hepatoma,
treatment

Eyelid tumors are a group of lesions originating from various structures that make Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) become the most common cause of chronic liver disease in the world along with the increasing prevalence of metabolic diseases. MASLD has an increased risk of morbidity of serious diseases such as cirrhosis, failure and liver cancer and is closely associated with cardiovascular complications which will also increase mortality. MASLD is a complex metabolic disorder that requires a multidisciplinary approach. Early detection strategies as well as appropriate lifestyle interventions are essential to improve clinically and prevent complications towards the late stages.

PENDALUAN

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) merupakan salah satu penyakit hati kronis yang paling umum di dunia dan menjadi masalah kesehatan global yang semakin meningkat dalam beberapa tahun terakhir.⁽¹⁾ Secara global, prevalensi MASLD diperkirakan mencapai sekitar 25–30% populasi dewasa. Angka tersebut diprediksi akan terus meningkat seiring meningkatnya prevalensi obesitas, diabetes melitus tipe 2, serta sindrom metabolik.⁽²⁾ Penyakit tersebut sering kali bersifat asimtomatik pada tahap awal sehingga banyak kasus yang tidak terdiagnosis hingga mencapai tahap lanjut. Kondisi tersebut menjadikan MASLD sebagai salah satu penyebab utama penyakit hati kronis serta indikasi yang semakin meningkat untuk transplantasi hati di berbagai negara.⁽³⁾

Perkembangan MASLD berkaitan erat dengan gangguan metabolik, terutama resistensi insulin, obesitas sentral, dislipidemia, dan hipertensi. Di Indonesia, MASLD ditemukan sebanyak 45,2% pada pasien diabetes melitus dan sebanyak 51% pada populasi umum. Mekanisme patogenesis penyakit ini melibatkan proses kompleks yang dikenal sebagai *multiple hit hypothesis*, yang mencakup akumulasi lipid hepatik, stres oksidatif, inflamasi, serta perubahan mikrobiota usus yang berkontribusi terhadap kerusakan hepatosit dan perkembangan fibrosis hati.⁽⁴⁾ Oleh karena itu, MASLD saat ini dianggap sebagai manifestasi hepatik dari sindrom metabolik.

Diagnosis MASLD umumnya ditegakkan melalui kombinasi evaluasi klinis, pemeriksaan laboratorium, serta metode pencitraan seperti ultrasonografi, *computed tomography* (CT), atau *magnetic resonance imaging* (MRI). Selain itu, berbagai metode non-invasif seperti skor fibrosis dan elastografi hati semakin banyak digunakan untuk menilai derajat fibrosis dan menentukan risiko progresi penyakit.⁽⁵⁾ Meskipun biopsi hati masih dianggap sebagai *gold standard* dalam menegakkan diagnosis dan menilai tingkat keparahan penyakit, prosedur ini tidak selalu dilakukan karena sifatnya yang invasif serta adanya

risiko komplikasi.⁽⁶⁾ Hingga saat ini belum terdapat terapi farmakologis yang secara khusus disetujui untuk pengobatan MASLD secara luas.^(1,2)

Berdasarkan latar belakang tersebut, pemahaman yang komprehensif mengenai proses diagnosis hingga tatalaksana MASLD menjadi sangat penting bagi tenaga kesehatan. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk mengkaji secara sistematis mengenai diagnosis, penilaian derajat keparahan, serta pendekatan tatalaksana pada pasien dengan MASLD berdasarkan perkembangan literatur terbaru.

DEFINISI

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD), sebelumnya dikenal dengan *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) secara historis didefinisikan sebagai adanya steatosis hepatik (akumulasi trigliserida intraseluler >5 % hepatosit) yang dibuktikan melalui pencitraan atau histologi tanpa disertai konsumsi alkohol berlebih (<30 g/hari untuk laki-laki dan <20 g/hari untuk perempuan) serta penyebab sekunder lainnya.⁽⁶⁾ Secara histopatologis, MASLD terbagi menjadi dua fenotipe utama:⁽⁶⁾

1. *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver* (MASL/Steatosis sederhana): Steatosis (perlemakan) pada $\geq 5\%$ hepatosit tanpa adanya cedera hepatoseluler (*ballooning*) atau penyebab lain yang menyebabkan perubahan lemak pada hati. Terjadi pada 5–30% populasi umum, sekitar 30–40% pasien MASL mengalami progresi fibrosis.
2. *Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis* (MASH), sebelumnya dikenal dengan *Nonalcoholic Steatohepatitis* (NASH): Steatosis yang disertai inflamasi lobular dan *ballooning* yang berisiko tinggi menjadi fibrosis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler.

Pada tahun 2023, melalui konsensus Delphi internasional, istilah NAFLD resmi digantikan oleh MASLD (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*). Perubahan ini bertujuan untuk mengedepankan aspek inklusi metabolik

daripada sekadar eksklusi alkohol.⁽⁷⁾ Diagnosis MASLD ditegakkan apabila ditemukan steatosis hepatik disertai minimal satu dari lima kriteria kardiometabolik berikut:⁽⁸⁾

1. Adipositas : IMT ≥ 25 kg/m² (≥ 23 kg/m² untuk Asia) lingkar pinggang > 94 cm (laki-laki) atau > 80 cm (Perempuan)
2. Disglukemia : Gula darah puasa ≥ 100 mg/dL atau HbA1c $\geq 5,7\%$ atau Riwayat DM tipe 2
3. Tekanan darah : $\geq 130/85$ mmHg atau sedang dalam terapi antihipertensi.
4. Trigliserida : ≥ 150 mg/dL atau sedang dalam terapi lipid
5. HDL-Kolesterol : ≤ 40 mg/dL (laki-laki) atau ≤ 50 mg/dL (Perempuan)

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa populasi NAFLD dan MASLD memiliki tingkat kesesuaian yang sangat tinggi, dengan karakteristik klinis, hasil pemeriksaan, dan luaran jangka panjang yang hampir sama. Oleh karena itu, bukti ilmiah dari penelitian NAFLD umumnya masih dapat diterapkan pada MASLD.⁽⁸⁾

ETIOLOGI

Mekanisme utama yang mendasari perkembangan MASLD adalah resistensi insulin yang meningkatkan lipolisis jaringan adiposa sehingga kadar asam lemak bebas (*free fatty acids*/FFA) dalam sirkulasi meningkat dan terakumulasi di hati. Selain itu, hiperinsulinemia merangsang *de novo lipogenesis* dan menurunkan oksidasi asam lemak sehingga memperburuk steatosis hepatik.^(9,10)

Patogenesis MASLD saat ini dijelaskan melalui konsep *multiple hit hypothesis* di mana berbagai faktor bekerja secara simultan dan sinergis. Faktor-faktor tersebut meliputi stres oksidatif, disfungsi mitokondria, stres retikulum endoplasma, ketidakseimbangan adipokin (seperti leptin dan adiponektin), serta aktivasi jalur inflamasi hepatik. Akumulasi lipid intrahepatik menyebabkan

lipotoksitas yang memicu produksi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS) dan aktivasi sel Kupffer yang kemudian menghasilkan sitokin proinflamasi dan mempercepat progresi dari steatosis sederhana menjadi steatohepatitis.⁽⁹⁾

Faktor genetik juga berperan penting dalam kerentanan individu terhadap MASLD. Polimorfisme gen PNPLA3 (terutama varian I148M) serta variasi pada gen TM6SF2 dan MBOAT7 telah dikaitkan dengan peningkatan akumulasi lemak hati dan risiko fibrosis progresif. Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan memperkuat risiko perkembangan penyakit terutama pada individu dengan obesitas atau resistensi insulin.⁽¹⁰⁾

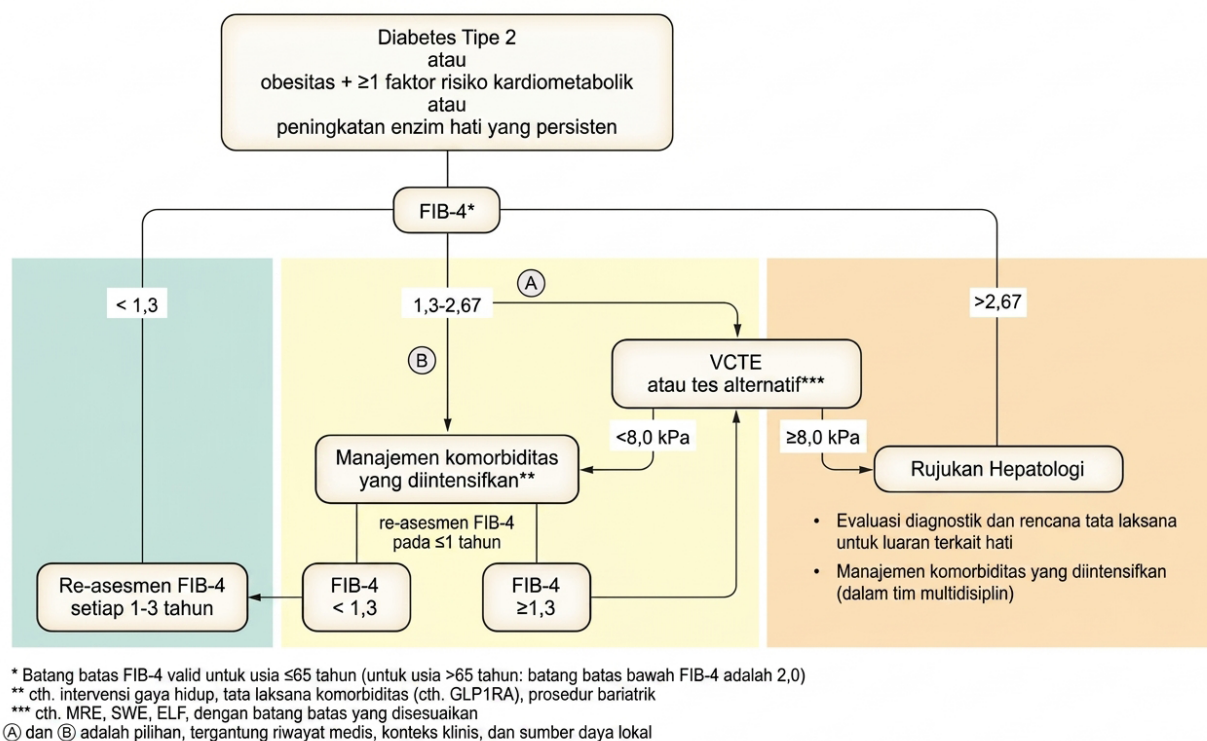
Selain itu, perubahan mikrobiota usus berkontribusi melalui mekanisme *gut-liver axis*. Disbiosis usus meningkatkan permeabilitas intestinal sehingga endotoksin seperti lipopolisakarida (LPS) dapat memasuki sirkulasi portal dan mengaktifasi reseptor imun bawaan seperti *toll-like receptors*, yang memicu respons inflamasi hepatik dan mempercepat progresi penyakit. Dengan demikian, etiologi MASLD bersifat multifaktorial dan melibatkan interaksi kompleks antara gangguan metabolik, faktor genetik, inflamasi, serta faktor lingkungan.^(9,10)

DIAGNOSIS

Diagnosis MASLD ditegakkan berdasarkan adanya steatosis hepatik yang terdeteksi melalui pemeriksaan pencitraan atau histologi, disertai dengan tidak adanya konsumsi alkohol yang signifikan maupun penyebab lain penyakit hati seperti hepatitis virus, penggunaan obat hepatotoksik, atau kelainan metabolik hereditas. Secara histologis, MASLD didefinisikan sebagai akumulasi lemak pada lebih dari 5% hepatosit pada biopsi hati.

Identifikasi Pasien Berisiko

Sebagian besar pasien MASLD bersifat asimtomatik dan sering ditemukan secara insidental pada pemeriksaan laboratorium atau imaging. Oleh karena itu, evaluasi diagnostik biasanya dimulai pada individu dengan faktor risiko metabolik seperti obesitas, diabetes melitus tipe 2, sindrom metabolik,



Gambar 1. Alur diagnosis non-invasif pada penyakit hati⁽⁸⁾

dislipidemia, dan resistensi insulin. Pasien dengan peningkatan persisten enzim hati atau temuan *fatty liver* pada ultrasonografi juga perlu dievaluasi lebih lanjut. Kelompok dengan risiko tinggi, khususnya penderita diabetes tipe 2 dan obesitas memiliki prevalensi MASLD yang sangat tinggi sehingga beberapa pedoman merekomendasikan skrining pada populasi ini.⁽⁶⁾

Pemeriksaan Laboratorium

Evaluasi awal meliputi pemeriksaan fungsi hati dan parameter metabolik, seperti *alanine aminotransferase* (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST), bilirubin, albumin, serta profil lipid dan glukosa darah. Namun, kadar transaminase yang normal tidak menyingkirkan MASLD karena hingga 50% pasien dapat memiliki enzim hati normal.^(6,11) Selain itu, pemeriksaan tambahan diperlukan untuk menyingkirkan penyebab lain penyakit hati, seperti serologi hepatitis B dan C, pemeriksaan status besi (feritin dan saturasi transferin), evaluasi penyakit metabolik atau genetik tertentu. Pendekatan

tersebut penting untuk memastikan bahwa steatosis hati tidak disebabkan oleh etiologi lain.⁽¹¹⁾

Dalam kasus FIB-4 dengan kategori risiko sedang hingga tinggi, disarankan dilakukan *transient elastography* (TE) untuk mengukur kekakuan hati. TE terbukti memiliki NPV antara 91–99% dalam menyingkirkan fibrosis hati. Sebagai alternatif, terutama jika TE tidak tersedia, *Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test* dapat digunakan untuk menilai derajat aktivitas metabolik matriks ekstraseluler di hati. Strategi penggunaan gabungan antara FIB-4 dan ELF terbukti dapat mengoptimalkan triase pasien, meminimalisir rujukan ke hepatologi yang tidak perlu, serta meningkatkan deteksi kasus fibrosis lanjut.^(5,6,11)

Metode Pencitraan

Modalitas pencitraan merupakan metode utama untuk mendeteksi steatosis hepatic secara non-invasif. Ultrasonografi abdomen biasanya digunakan sebagai pemeriksaan awal karena mudah diakses dan relatif murah. Namun, sensitivitasnya

terbatas pada steatosis ringan. Teknik lain yang dapat digunakan yaitu *Computed tomography* (CT) untuk identifikasi akumulasi lemak hati. *Magnetic resonance imaging* (MRI) atau *magnetic resonance spectroscopy* (MRS) yang memiliki akurasi lebih tinggi dalam kuantifikasi steatosis. Elastografi transient (*FibroScan*) untuk menilai kekakuan hati sebagai indikator fibrosis. Teknik elastografi juga berperan dalam menilai tingkat fibrosis tanpa memerlukan prosedur invasif.^(5,6)

Vibration-controlled transient elastography (VCTE; *FibroScan*) merupakan metode noninvasif yang paling banyak digunakan untuk menilai kekakuan hati dan menyingkirkan fibrosis lanjut. Nilai *liver stiffness measurement* (LSM) <8 kPa efektif untuk menyingkirkan fibrosis lanjut, sedangkan rentang 8–12 kPa mengindikasikan NASH fibrotik, dan >12 kPa berhubungan dengan kemungkinan tinggi fibrosis lanjut, meski nilai prediktif positifnya terbatas. Peningkatan LSM ≥20% dari nilai awal dapat menunjukkan progresivitas penyakit. Kombinasi FIB-4 >3,48 dan LSM ≥20 kPa memiliki spesifisitas tinggi (~90%) untuk mendeteksi sirosis, namun sensitivitasnya rendah. Pendekatan sekuensial dengan batas bawah untuk eksklusi dan batas atas untuk konfirmasi fibrosis disarankan hingga metode lebih akurat tersedia.^(5,6,11)

Penilaian Risiko Fibrosis

Stratifikasi risiko fibrosis merupakan bagian penting dalam diagnosis dan manajemen MASLD karena komplikasi utama penyakit ini berkaitan dengan perkembangan fibrosis dan sirosis. Berbagai tes noninvasif berbasis klinis dan laboratorium telah dikembangkan untuk memperkirakan tingkat fibrosis, termasuk *FIB-4 Index*, *NAFLD Fibrosis Score* (NFS), dan *AST-to-Platelet Ratio Index* (APRI). Dari ketiganya, FIB-4 merupakan yang paling tervalidasi dan dihitung berdasarkan usia, kadar AST, ALT, dan jumlah trombosit. FIB-4 (Fibrosis-4 index) dihitung dengan rumus: $\text{usia} \times \text{AST} / (\text{jumlah trombosit} \times \text{O(ALT)})$ (usia dalam tahun, ALT dan AST dalam U/L, dan jumlah trombosit dalam 10⁹ /L).⁽⁸⁾ Nilai FIB-4 yang rendah (<1,3) memiliki hasil prediksi negatif

yang baik untuk menyingkirkan fibrosis lanjut, sehingga pasien dapat dimonitor secara berkala di primer. Pasien dengan nilai FIB-4 menengah atau tinggi (>2,67) harus dievaluasi lebih lanjut atau dirujuk ke layanan sekunder untuk elastografi atau penilaian lebih spesifik.^(5,6,11)

Biopsi Hati

Biopsi hati masih dianggap sebagai *gold standard* dalam diagnosis MASLD dan dalam membedakan antara steatosis sederhana dan *Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis* (MASH). Pemeriksaan tersebut juga memungkinkan penilaian derajat inflamasi dan fibrosis secara histologis. Namun, karena sifatnya invasif dan memiliki risiko komplikasi, biopsi biasanya hanya dilakukan pada kasus dengan ketidakpastian diagnosis atau dugaan fibrosis lanjut.^(5,6,11)

TATALAKSANA

Meskipun prevalensi MASLD dan MASH terus meningkat secara signifikan dan telah menjadi beban global, terapi obat yang efektif masih belum tersedia. Menurut *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) dan *European Association for the Study of the Liver* (EASL) modifikasi gaya hidup tetap menjadi pilar utama penatalaksanaan MASLD. Upaya menurunkan berat badan sangat dianjurkan pada pasien dengan MASLD, khususnya bila obesitas atau berat badan berlebih. Penurunan berat badan sebesar 5-10% dari total berat tubuh dapat memberikan manfaat yang signifikan. Penurunan berat badan >5% dapat mengurangi steatosis hepatic, 7-10% untuk memperbaiki inflamasi, dan penurunan ≥ 10% dapat menstabilkan bahkan terjadi regresi fibrosis yang terkait dengan MASLD.^(6,8) Strategi ini dapat dicapai melalui pendekatan seperti diet rendah kalori, pola puasa intermiten, serta olahraga aerobik teratur. Aktivitas fisik tidak hanya dapat menurunkan lemak hati, tetapi juga menurunkan risiko penyakit kardiovaskular, obesitas, dan DM tipe 2. EASL merekomendasikan olahraga intensitas sedang minimal 150 menit/minggu yang mencakup

kombinasi latihan aerobik dan resistensi.^(1,8)

Penyakit kardiovaskular dan keganasan merupakan penyebab utama kematian pada pasien MASLD. Oleh karena itu, tujuan utama terapi adalah untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (CVD) dan risiko keganasan, serta mengurangi steatosis hati dan peradangan hati.⁽¹⁾ Beberapa strategi terapi yang mungkin untuk MASLD ialah pemberian pioglitazon, vitamin E, GLP-1 Receptor Agonists, dan agen tambahan. Tindakan lainnya adalah operasi bariatrik dengan tujuan penurunan berat badan.

Pioglitazone

Pioglitazone sebagai agonis PPAR- γ , merupakan salah satu agen yang paling banyak dianjurkan dalam praktik klinis untuk pasien MASLD dengan atau tanpa diabetes. Terapi pioglitazone (dosis umumnya 15-45 mg/hari) dapat meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi aktivitas peradangan hepatik, dan memperbaiki parameter histologis MASLD. Efek samping yang perlu dipertimbangkan termasuk peningkatan berat badan, retensi cairan, dan risiko lain seperti osteopenia atau gagal jantung kongestif pada individu berisiko. Pioglitazone dapat dipertimbangkan pada layanan primer apabila pasien telah terkonfirmasi MASLD dan memiliki komorbiditas diabetes atau resistensi insulin yang signifikan.⁽⁶⁾

Vitamin E

Vitamin E (α -tocopherol) dengan dosis 800 IU/hari telah diteliti secara luas pada pasien dengan MASH tanpa komplikasi diabetik berat. Bukti dari uji klinis menunjukkan bahwa suplementasi vitamin E dapat meningkatkan steatosis hepatik dan kegiatan histologis peradangan pada pasien yang direkrut berdasarkan biopsi, meskipun efeknya terhadap fibrosis masih belum konsisten. Efektivitas vitamin E lebih terlihat pada populasi non-diabetik tanpa sirosis, sehingga indikasinya di layanan primer biasanya terbatas pada pasien yang telah mengonfirmasi MASH tanpa diabetes berat. Penggunaan vitamin E jangka panjang perlu dipantau karena potensi risiko

efek samping seperti gangguan fungsi hemostatik.⁽⁶⁾

GLP-1 Receptor Agonists

Agonis reseptor GLP-1 (misalnya semaglutide atau liraglutide) telah menunjukkan potensi terapi tambahan dalam MASLD/MASH, khususnya pada pasien dengan obesitas dan/atau diabetes tipe 2. GLP-1RA mampu menurunkan steatosis, inflamasi lobular, dan parameter histologis lain di hati secara signifikan dibandingkan plasebo, sebanding atau bahkan lebih unggul dibandingkan pioglitazone dan vitamin E dalam beberapa studi. Opsi semaglutide bahkan telah memperoleh persetujuan regulator untuk indikasi MASH pada pasien dengan fibrosis stadium menengah, mencerminkan peran potensialnya baik di layanan primer maupun sekunder pada pasien terpilih. GLP-1RA juga memberikan manfaat tambahan berupa penurunan berat badan dan penurunan risiko kardiometabolik.⁽⁶⁾

Agen Tambahan dan Strategi Individualisasi

Selain pioglitazone, vitamin E, dan GLP-1RA, beberapa terapi lain sedang dalam penelitian klinis fase II/III, termasuk *agonis farnesoid X receptor* (FXR) dan dual agonis metabolik lainnya. Meski tidak diindikasikan untuk penggunaan rutin di layanan primer, perkembangan ini penting untuk terapi masa depan. Pemberian obat pada pasien MASLD/MASH harus mempertimbangkan tingkat fibrosis, adanya diabetes atau komorbid metabolik lain, dan profil tolerabilitas obat, serta melibatkan kolaborasi antara dokter umum, endokrinolog, dan hepatolog sesuai kebutuhan.⁽¹⁾

Peran Obat Non-Spesifik Metabolik

Obat antidiabetik lain seperti metformin tetap direkomendasikan untuk manajemen diabetes pada pasien MASLD karena perbaikan metabolik secara umum, meskipun bukti langsungnya terhadap perbaikan histologis MASLD/MASH masih terbatas. Statin tetap aman dan direkomendasikan untuk pasien dengan dislipidemia untuk mengurangi risiko kardiovaskular meskipun tidak secara langsung mengubah perjalanan penyakit hati. Pendekatan

Tabel 1. Ringkasan Farmakoterapi MASLD/MASH

Obat	Indikasi	Dosis Umum	Efek Samping Utama	Level Bukti	Catatan Klinis
Pioglitazone	NASH ± DM tipe 2	15-45 mg/hari	Peningkatan berat badan, retensi cairan, risiko gagal jantung kongestif	I	Terbukti meningkatkan histologi NASH; pertimbangkan di primer jika NASH terkonfirmasi dan terdapat diabetes/ resisten insulin
Vitamin E (α-tocopherol)	NASH non-diabetik	800 IU/hari	Risiko gangguan hemostasis, potensi efek jangka panjang	II	Terbatas pada pasien tanpa sirosis: efek terhadap fibrosis masih variabel
H GLP-1 RA (liraglutide, semaglutide)	NASH ± obesitas ± DM tipe 2	Sesuai protocol DM: liraglutide SC 0,6-1,8 mg/hari, Semaglutide 0,25-2,4 mg/minggu	Mual, muntah, penurunan nafsu makan, potensi laktat jarang	I	Efektivitas tinggi untuk perbaikan steatosis dan inflamasi, menurunkan berat badan dan risiko kardiometabolik
Metformin	Kontrol glukosa pada diabetes ± NAFLD	500-2000 mg/hari	Gangguan gastrointestinal, risiko asidosis laktat jarang	II	Tidak terbukti secara langsung memperbaiki histologi NAFLD, namun tetap dianjurkan untuk control metabolik
Statin	Dislipidemia ± NAFLD	Sesuai profil lipid (atorvastatin 10-80 mg/hari)	Myopathy, gangguan enzim hati (jarang)	I	Aman pada pasien NAFLD, mengurangi risiko kardiovaskular utama

*Level bukti berdasarkan pedoman terbaru EASL-EASD-EASO & AASLD (I = bukti kuat dari uji klinis randomisasi, II = bukti moderat dari studi kohort/prospektif, III = bukti lemah dari studi observasional atau konsensus ahli) ⁽⁸⁾

ini menegaskan bahwa terapi farmakologis efektif harus dipadukan dengan kontrol ketat faktor risiko metabolik yang mendasari.^(1,6)

Bedah Bariatrik

Penurunan berat badan merupakan strategi utama terapi MASLD. Intervensi paling efektif untuk mencapai penurunan berat badan adalah operasi bariatrik. Meski bukan terapi lini pertama, prosedur tersebut dapat dipertimbangkan pada pasien dengan obesitas berat atau komorbiditas tertentu karena dapat memperbaiki histologi hati dan menurunkan sitokin proinflamasi.⁽¹⁾

KOMPLIKSI

Perjalanan penyakit MASLD bersifat progresif pada sebagian pasien dan dapat menimbulkan berbagai komplikasi baik pada hati maupun organ lain. Selain komplikasi hepatic, MASLD juga berhubungan dengan berbagai penyakit metabolik dan kardiovaskular yang berkontribusi terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas.

Komplikasi Hepatik

Proses inflamasi kronis pada MASLD dapat memicu aktivasi sel stelata hepatic yang menyebabkan pembentukan jaringan parut dan perkembangan fibrosis hati. Fibrosis yang progresif dapat berkembang menjadi sirosis, yaitu kondisi kerusakan hati lanjut yang ditandai dengan perubahan arsitektur hati secara permanen. Pada tahap sirosis, pasien dapat mengalami berbagai komplikasi seperti hipertensi portal, asites, perdarahan varises esofagus, serta gagal hati.⁽¹²⁾ Risiko perkembangan fibrosis dan sirosis diketahui lebih tinggi pada individu dengan obesitas, diabetes melitus tipe 2, dan komponen sindrom metabolik lainnya.⁽²⁾

Karsinoma Hepatoseluler

MASLD juga dapat meningkatkan risiko terjadinya karsinoma hepatoseluler (*hepatocellular carcinoma/HCC*). Mekanisme yang berperan meliputi stres oksidatif, inflamasi kronis, resistensi insulin,

serta lipotoksisitas yang menyebabkan kerusakan hepatosit secara berkelanjutan.⁽²⁾

Komplikasi Ekstrahepatik

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian pada pasien dengan MASLD.⁽¹²⁾ MASLD dikaitkan dengan aterosklerosis subklinis, peningkatan kekakuan arteri, dan gangguan fungsi endotel. Hubungan ini dimediasi oleh resistensi insulin, inflamasi sistemik kronis, stres oksidatif, dan disfungsi adipokin.⁽²⁾ Individu dengan MASLD memiliki risiko lebih tinggi mengalami aterosklerosis, penyakit jantung koroner, dan kejadian kardiovaskular mayor dibandingkan populasi tanpa MASLD.⁽¹²⁾

Diabetes Melitus Tipe 2

MASLD memiliki hubungan yang erat dengan diabetes melitus tipe 2 dan sering kali ditemukan bersamaan pada pasien dengan gangguan metabolik.⁽²⁾ Pasien dengan MASLD memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami gangguan toleransi glukosa hingga berkembang menjadi diabetes.⁽¹²⁾ Sebaliknya, keberadaan diabetes melitus dapat mempercepat progresi MASLD menuju fibrosis lanjut dan sirosis hati.⁽²⁾

Beberapa studi menunjukkan bahwa MASLD berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit ginjal kronik.⁽¹²⁾ Hubungan ini diduga berkaitan dengan resistensi insulin, inflamasi sistemik, serta stres oksidatif yang berkontribusi terhadap kerusakan fungsi ginjal.⁽²⁾ Risiko penyakit ginjal kronik pada pasien MASLD juga meningkat apabila disertai komorbid seperti hipertensi dan diabetes melitus.⁽¹²⁾

Secara keseluruhan, MASLD dikaitkan dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas dibandingkan populasi umum. Penyebab kematian yang paling sering pada pasien MASLD adalah penyakit kardiovaskular, diikuti oleh komplikasi penyakit hati lanjut dan keganasan. Oleh karena itu, deteksi dini serta pengelolaan faktor risiko metabolik sangat penting untuk mencegah progresi penyakit dan menurunkan risiko komplikasi jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. 1 Grander C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease : pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2023;119(9):1787–98. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad095>
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Dongen C Van, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. 2023;(September 2022):1335–47.
3. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. 2023;(June):1966–86.
4. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2020;156(5):1264–81.
5. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R. Patient guideline Non-alcoholic fatty liver disease : A patient guideline. *J Hepatol* [Internet]. 3(5):100322. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100322>
6. Rinella ME, Neuschwander-tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 77. 2023. 1797–1835 p.
7. Centre SL, Hospital W. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. 2020;1999–2014.
8. Association E, Tacke F, Horn P, Wong VW sun, Ratziu V, Bugianesi E, et al. Clinical Practice Guidelines EASL – EASD – EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) q. *J Hepatol* [Internet]. 2024;81(3):492–542. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>
9. Petagine L, Zariwala MG, Patel VB, Nutraceuticals C. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Immunological Mechanisms and Current Treatments. 2023;29(32):4831–50.
10. Zhong H, Dong J, Zhu L, Mao J, Dong J, Zhao Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis and models. *Am J Transl Res*. 2024;16(2):387–99.
11. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. Endocrine Practice American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* [Internet]. 2022;28(5):528–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
12. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease : a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. 2021;6(July).