

Tatalaksana Terkini Perlemakan Hati Non Alkoholik

Randy Adiwinata¹, Andi Kristanto¹, Finna Christianty¹, Timoteus Richard¹, Daniel Edbert¹

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

ABSTRAK

Perlemakan Hati Non Alkoholik (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease/NAFLD*) merupakan salah satu penyebab utama dari penyakit hati kronis di negara berkembang. NAFLD dapat berkembang menjadi menjadi penyakit hati yang lebih berat seperti *Non Alcoholic Steatohepatitis* (NASH), sirosis hepatitis, dan karsinoma hati. Tatalaksana NAFLD terus berkembang, dan saat ini klinisi dihadapkan dengan berbagai pilihan alternatif baik dari segi nonfarmakoterapi maupun farmakoterapi. Tulisan ini akan membahas berbagai pilihan terapi NAFLD terkini tersebut berdasarkan bukti terbaru.

Kata kunci: Perlemakan hati non alkoholik, *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*, gangguan hati, tatalaksana.

LATAR BELAKANG

Perlemakan Hati Non Alkoholik (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) mulai banyak dikenal sebagai penyebab utama pada penyakit hati dan insidennya mengalami peningkatan di seluruh dunia. Di negara barat, prevalensi NAFLD mencapai 15-30% dalam populasi. Prevalensi ini meningkat hingga 58% pada individu dengan *overweight* dan dapat meningkat hingga 90% pada individu obesitas non-diabetes.^{1, 2} NAFLD saat ini juga menjadi penyebab utama dari penyakit kronis hati di negara berkembang, dimana diperkirakan sepertiga populasi memiliki bukti adanya steatosis dari hasil pencitraan dengan mayoritas memiliki *simple steatosis* (70-90%). Kejadian NAFLD lebih sering pada laki-laki dibandingkan perempuan, selain itu NAFLD juga sering terjadi pada usia pertengahan sampai dengan usia lanjut, dan prevalensinya terus meningkat seiring bertambahnya usia.³

NAFLD memiliki rentang mulai dari dari *simple steatosis*, *non alcoholic steatohepatitis* (NASH), fibrosis, sirosis, hingga karsinoma hepatoseluler. Penelitian terbaru menunjukkan kemungkinan NAFLD berkembang menjadi NASH adalah sebesar 25%, dimana 25% penderita NASH dapat berkembang lagi menjadi sirosis dan mengakibatkan *liver failure*, hipertensi porta serta karsinoma hepatoseluler.⁴
² Namun, yang menjadi penyebab kematian utama pada pasien dengan NAFLD adalah penyakit kardiovaskular dan keganasan.²

DEFINISI

Definisi NAFLD menurut *American Association*

for the Study of Liver Diseases (AASLD) memiliki syarat yaitu: (a) adanya bukti terdapatnya steatosis hepatik, baik dari pencitraan maupun dari histologi; dan (b) tidak adanya penyebab sekunder akumulasi lemak pada hati seperti konsumsi alkohol yang bermakna, penggunaan obat-obatan yang bersifat steatogenik maupun kelainan herediter. Secara histologi, NAFLD dikelompokkan lagi menjadi *non-alcoholic fatty liver* (NAFL) dan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH). NAFL didefinisikan sebagai adanya steatosis hepatik tanpa adanya bukti kerusakan hepatoseluler dalam bentuk hepatosit yang berbentuk seperti 'balon' atau disebut juga sebagai *simple steatosis*. Sedangkan NASH didefinisikan sebagai adanya steatohepatik dan peradangan dengan adanya kerusakan hepatoseluler (seperti 'balon') dengan atau tanpa fibrosis. NAFLD sendiri memiliki hubungan erat dengan kondisi medis lain seperti sindroma metabolik, obesitas, penyakit kardiovaskular serta diabetes.⁴

PATOGENESIS

Proses terjadinya NAFLD berkaitan erat dengan adanya sindroma metabolik, dimana pada sekitar 90% penderita dengan NAFLD memenuhi satu kriteria dari sindroma metabolik, dan sekitar 33% penderita memenuhi tiga atau lebih kriteria dari sindroma metabolik. "*Two-hit hypothesis*" yang diajukan oleh Day dan James menjelaskan proses terjadinya steatosis, fibrosis, dan sirosis. Telah diduga bahwa komponen-komponen dalam sindroma metabolik terlibat dalam patogenesis teori "*two-hit*" ini.^{5, 6}

"Hit" yang pertama adalah terjadinya steatosis hepatic, dimana terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan dan perombakan dari trigliserid. Adanya resistensi insulin diduga memiliki pengaruh besar pada awal terjadinya NAFLD, karena pada resistensi insulin akan terjadi peningkatan sintesis dan transpor trigliserida menuju hati, serta terjadi peningkatan lipolisis khususnya pada adiposa di bagian sentral tubuh, dimana asam lemak (*free fatty acid*, FFA) hasil lipolisis tersebut akan dibawa melalui vena porta ke hati untuk diproses dan menyebabkan tingginya kadar FFA pada hati. Lipogenesis serta sintesis trigliserida di hati yang berlebihan pada akhirnya menyebabkan terjadinya steatosis hepatic pada sindroma metabolik.^{5,6}

Peningkatan kadar stress oksidatif dan inflamasi yang terjadi pada sindroma metabolik akan mendasari "hit" yang kedua, dimana kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan lipid peroxidase yang meningkat akan mengaktifkan sel-sel stelata, menyebabkan terjadinya steatohepatitis dan fibrogenesis, yang akhirnya dapat terjadi perkembangan selanjutnya dari NAFLD menuju *Non Alcoholic Steato Hepatitis* (NASH) dan sirosis.^{5,6}

DIAGNOSIS

Perkembangan NAFLD menjadi NASH hanya dapat dibuktikan secara pasti dengan melakukan biopsi hati. Namun, saat ini sudah banyak teknik non-invasif yang dikembangkan dan dapat dipakai sebagai pendekatan untuk mengetahui risiko seorang pasien menderita NASH atau fibrosis, sehingga dapat mengurangi tindakan yang invasif pada pasien. Teknik tersebut antara lain adalah:

1. **Model prediktif:** penggunaan model prediktif ini menggabungkan hasil klinis, dan hasil laboratorium untuk memprediksi adanya NASH pada biopsi hati. Salah satu contoh model prediktif ini adalah skor HAIR (Hipertensi, kadar Alanine aminotransferase [ALT], dan *Insulin Resistance*) serta *NASH predictive index* (berdasarkan usia, jenis kelamin, BMI, *homeostatic model assessment* dari resistensi insulin, dan log [aspartate aminotransferase {AST} × ALT]). Penggunaan model-model prediktif ini cukup menjanjikan (dengan area di bawah kurva ROC [AUROC] sebesar 0.90 dan 0.87), namun penggunaannya belum tervalidasi secara eksternal pada penelitian kohort prospektif lain.⁷
2. **Hasil laboratorium:** Cytokeratin (CK) 18 merupakan serum marker terjadinya NASH, dimana CK-18 protein filamen mayor dalam hepatosit akan meningkat saat terjadi apoptosis hepatosit. CK-18

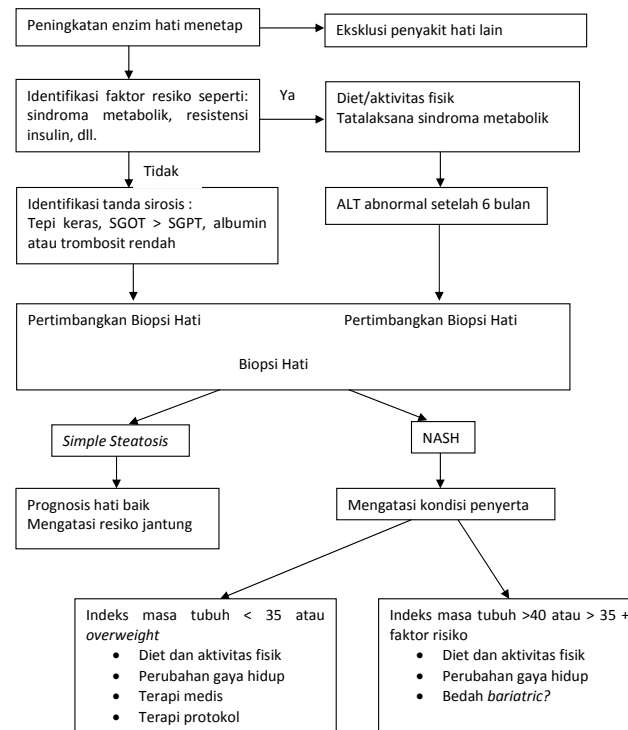
dapat diukur dalam plasma dengan menggunakan antibodi monoklonal *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Marker ini telah divalidasi secara luas dan digunakan dalam beberapa penelitian, serta merupakan tes non-invasif yang paling menjanjikan. Namun, tes ini belum tersedia secara komersial serta belum memiliki nilai *cut-off* untuk identifikasi NASH.^{2,7,8}

3. **Hasil pencitraan:** MRI secara non-invasif dapat mendeteksi adanya steatosis hepatic dan memiliki akurasi yang cukup baik dalam mendeteksi sirosis dengan hipertensi porta. Namun, penggunaannya kurang dapat diandalkan dalam mendeteksi NASH. Teknik pencitraan terbaru, seperti *ultrasonography-based transient elastography* (FibroScan) dan *magnetic resonance elastography* (MRE) memberikan kemungkinan baru dalam menentukan keparahan fibrosis hati dan hubungannya dengan NASH. *Transient elastography* (TE) mengirimkan gelombang melalui kulit, yang kemudian masuk dalam sirkulasi hati. Kecepatan gelombang yang dihantarkan memiliki hubungan dengan *liver stiffness* (kekakuan organ hati) yang ada. Semakin kaku hati, semakin berat derajat fibrosisnya.^{2,7,8}

Bermacam-macam algoritma pendekatan dan manajemen pada pasien dengan NAFLD telah dibuat. Pada jurnal *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines* (WGO), salah satu algoritma yang dapat digunakan dapat dilihat pada **Gambar 1**.⁹

Tatalaksana NAFLD

Tatalaksana pasien dengan NAFLD menyangkut beberapa strategi yaitu, modifikasi gaya hidup, memperbaiki komponen dari sindroma metabolik, farmakoterapi yang ditujukan untuk hati pada pasien risiko tinggi, dan mengatasi komplikasi dari sirosis. Manajemen tersebut bergantung pada derajat penyakit, seperti pasien dengan steatohepatitis dan fibrosis, membutuhkan modifikasi gaya hidup yang lebih agresif, dan dapat dipertimbangkan farmakoterapi seperti pioglitazon atau vitamin E.¹¹ Berikut adalah tatalaksana NAFLD berdasarkan beberapa kepastasaan terkini dan *guideline* yang dikeluarkan oleh *World Gastroenterology Organization* (WGO) tahun 2014 dan *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD), *the American College of Gastroenterology* (ACG), dan *American Gastroenterological Association* (AGA) pada tahun 2012.^{4,12}



Gambar 1. Algoritma tatalaksana non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index. Dibuat oleh Rafiq dan Younossi.¹⁰

Modifikasi gaya hidup

Penurunan berat badan

Penurunan berat badan menjadi tatalaksana awal bagi semua penderita NAFLD. Promrat dkk. melaporkan pada 31 orang dengan obesitas serta NASH yang menjalani perubahan gaya hidup (pola makan dan aktivitas fisik sedang selama 200 menit per minggu) menunjukkan perbaikan gambaran histologis hati seperti pengurangan nekrosis, steatosis dan inflamasi.¹³ Secara umum, penurunan berat badan sebanyak 3-5% akan memberikan perbaikan pada steatosis, akan tetapi diperlukan penurunan berat badan lebih besar (10%) untuk memberikan perbaikan inflamasi.⁴ Penurunan berat badan diharapkan terjadi secara bertahap yaitu 0,5 kg/minggu, karena dengan adanya penurunan dramatis (>1,6 kg/minggu) diasosiasikan dengan adanya inflamasi portal dan progresivitas dari fibrosis.¹⁴

Penggunaan orlistat untuk membantu penurunan berat badan, memberikan beberapa hasil. Harison et al menunjukkan bahwa penggunaan orlistat meningkatkan perbaikan enzim hati, histopatologi hati, dan membantu penurunan berat badan.¹⁵ Studi lain menunjukkan bahwa

pemberian orlistat dapat memperbaiki steatosis dan nilai SGPT.¹⁶

Operasi bariatrik dapat dipertimbangkan pada pasien dengan obesitas morbid, oleh karena dapat memberikan penurunan berat badan secara signifikan sehingga dapat memicu perbaikan dari sindroma metabolik, diabetes melitus, steatosis, inflamasi, dan fibrosis hati.¹⁷ Akan tetapi keputusan operasi bariatrik sebaiknya dipertimbangkan manfaat dan risiko pada masing-masing pasien.

Diet

Perubahan pola makan menjadi salah satu upaya untuk menurunkan berat badan, Ryan et al melaporkan efektifitas diet Mediteranian dibandingkan dengan diet tinggi karbohidrat-rendah lemak, didapatkan peningkatan sensitivitas insulin serta pengurangan steatosis hati meskipun tidak terjadi pengurangan berat badan.¹⁸ Panduan rekomendasi diet lain untuk pasien NAFLD adalah pengurangan kalori sebanyak 600-800 kalori per hari atau restriksi kalori menjadi 25-30 kkal/kg/hari dari berat badan ideal, protein sebesar 1-1,5 gr/kg/hari, dan restriksi karbohidrat menjadi 40-45% dari total kalori,

restriksi lemak menjadi <30% kalori dengan asam lemak jenuh <10%, sebaiknya konsumsi buah dan sayuran dibandingkan dengan makan tinggi fruktosa. Makanan rendah karbohidrat diasosiasikan dengan reduksi dari trigliserid dan serum aminotransferase.¹⁴

Suplementasi diet

Penggunaan asam lemak Omega-3 diduga dapat memberikan perbaikan profil lipid seperti menurunkan trigliserid, menurunkan resistensi insulin dan sintesis sitokin; hal ini berkaitan dengan patogenesis dari NAFLD.¹⁹ Dalam meta analisis oleh Parker et al. didapatkan hasil yang beragam dari hasil penggunaan asam lemak tidak jenuh omega-3, akan tetapi dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian suplemen omega-3 dapat menurunkan perlemakan pada hati akan tetapi dosis optimal untuk efek tersebut belum diketahui secara pasti. Secara umum, efek akan dicapai dengan penggunaan omega-3 lebih dari 0,83 gram/hari.²⁰

Vitamin E dikenal sebagai suatu antioksidan lipofilik, dan memberikan efek dengan mereduksi peroksidase lemak, menangkal radikal bebas, dan menstabilisasi membran fosfolipid sel.²¹ Vitamin E juga dapat menghambat ekspresi *hepatic transforming growth factor-β1* dan melindungi dari fibrosis hati.²² Menurut rekomendasi tahun 2012, vitamin E sebesar 800 IU/hari direkomendasikan untuk pasien dewasa non diabetes dengan NASH. Akan tetapi tidak direkomendasikan pada pasien NASH dengan diabetes, NAFLD tanpa biopsi hati, sirosis NASH, atau sirosis kriptogenik.⁴ Efek positif dari pemberian vitamin E diduga akan menghilang saat penghentian terapi, oleh karena itu mungkin diperlukan terapi jangka panjang. Akan tetapi, penggunaan jangka panjang diasosiasikan dengan peningkatan mortalitas oleh berbagai sebab.¹⁴

Penggunaan suplementasi diet lainnya seperti resveratrol, *anthocyanin*, ekstrak teh hijau, kafein, bawang putih, jahe, kayu manis, temulawak, vitamin D, dan probiotik secara teoritis mungkin dapat memberikan manfaat pada NAFLD. Hal ini berkaitan dengan beragam efek yang diberikan dari zat-zat tersebut yang dapat memodulasi patogenesis NAFLD. Akan tetapi, penggunaan suplementasi tersebut belum didukung dari data yang kuat dari uji klinis.²³

Aktivitas fisik

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dengan beraktivitas fisik saja tanpa intervensi diet dapat memberikan perbaikan pada pasien dengan NAFLD.

Hal ini dapat tercapai dengan efek pengurangan berat badan, mengurangi lemak pada hati, serta meningkatkan sensitivitas insulin. Efek positif ini tetap didapatkan walaupun tidak terdapat penurunan berat badan.^{24,25} WGO tahun 2014 merekomendasikan olahraga dengan intensitas sedang sebanyak 3-4 kali sehari, dengan target pencapaian denyut nadi sebesar 60-75% dari denyut nadi maksimum menurut umur.¹²

Terapi farmakologis

Metformin

Menurut rekomendasi tahun 2012 metformin tidak direkomendasikan untuk diberikan sebagai terapi pada pasien dengan NASH, oleh karena tidak memberikan perbaikan histologi hati yang bermakna.⁴ Hasil dari berbagai penelitian mengenai metformin sendiri memberikan hasil yang beragam, beberapa penelitian menunjukkan pemberian metformin.^{26,27} Shields pada tahun 2009 melakukan suatu percobaan dengan membandingkan efektifitas metformin (pemberian awal 500 mg per hari kemudian dinaikkan menjadi 1000 mg per hari) disertai olahraga, dan diet. Penelitian ini dilakukan selama 12 bulan, dan didapatkan hasil bahwa metformin hanya memberikan sedikit perbaikan pada fungsi hati dan gambaran histologi hati.²⁸ Pada suatu studi yang dilakukan oleh Shyangdan et al, menunjukkan bahwa pemberian metformin tidak memberikan perbaikan yang bermakna pada NAFLD dan tidak menunjukan perbaikan pada pasien dengan NASH.²⁹

Thiazolidinedion

Pemberian thiazolidinedion menunjukan penurunan inflamasi pada hati, akan tetapi efek ini hanya terjadi selama pemberian obat, sehingga diperlukan pengobatan jangka panjang.³⁰ Dalam sebuah studi pada tahun 2010 yang mencakup 250 pasien dengan NASH, pemberian pioglitazone 30 mg/hari memberikan perbaikan pada hasil laboratorium fungsi hati dan penurunan inflamasi. Meskipun perbaikan ini masih dibawah kelompok yang mendapat vitamin E 800 IU/hari.³¹ Pemberian rosiglitazone selama 48 minggu pada penderita NASH, didapatkan perbaikan gambaran histologis hati.³² Dalam suatu meta analisis tahun 2012, pioglitazone terbukti memberikan manfaat dalam perbaikan degenerasi balon, inflamasi lobular, steatosis, dan nekroinflamasi dari pasien NASH.³³ Akan tetapi, pemberian rosiglitazone dikaitkan dengan peningkatan resiko infark jantung dan kelainan jantung lainnya.³⁴

Penghambat dipeptil peptidase-IV (DPP-IV)

Penggunaan penghambat DPP-IV sekarang ini sedang diteliti untuk mengatasi diabetes pada NAFLD, hal ini dengan harapan dapat meningkatkan uptake glukosa di perifer. Penggunaan linagliptin selama 4 minggu pada tikus obesitas dengan steatosis hati, didapatkan perbaikan gambaran histologis hati, mengurangi infiltrasi makrofag lemak pada hati, dan terjadi perbaikan sensitivitas insulin.³⁵ Pemberian sitagliptin sebesar 100 mg per hari selama setahun pada 15 pasien NASH dengan diabetes, menunjukkan perbaikan skor NASH, penurunan steatosis, dan degenerasi balon.³⁶ Penelitian lain juga menunjukkan pemberian sitagliptin selama 4 bulan, dapat memperbaiki kadar glukosa darah dan nilai HbA1c, SGPT, dan SGOT.³⁷

Glukagon like peptide-1 (GLP-1)

Ding et al melaporkan penggunaan exendin-4, sebuah GLP-1 reseptor agonis, dapat mengakibatkan regresi dari steatosis hati pada tikus obesitas. Glp-1 memberikan proteksi pada sel hepatosit dari kematian dengan mensupresi respon stres.³⁸ Secara in vitro, GLP-1 juga mensupresi lipogenesis hati dengan mengaktivasi jalur AMP kinase dan menurunkan akumulasi lemak pada hati.³⁹ Pada penelitian yang membandingkan efektifitas exenatide (n=49) dan metformin (n=68) pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dan NAFLD, ditemukan bahwa exenatide lebih baik dalam mengontrol glukosa darah, menurunkan berat badan, dan perbaikan enzim hati.⁴⁰

Statin

Penggunaan statin sangat bermanfaat dalam menurunkan angka kejadian kardiovaskular pada kelompok beresiko, akan tetapi penggunaan statin pada pasien dengan kondisi penyakit hati mendasar atau pasien dengan peningkatan kadar enzim menjadi isu tersendiri. Pada studi GREACE tahun 2010, yang melibatkan 437 pasien dengan peningkatan kadar enzim hati sedang (kurang dari 3 kali lipat batas atas), pada 227 pasien yang mendapatkan atorvastatin 24 mg per hari, ditemukan terjadi penurunan angka kejadian kardiovaskular serta penurunan kadar enzim hati setelah pemberian selama 3 tahun.⁴¹ Pada tahun 2014 *National Lipid Association Safety Task Force*, menyatakan aman untuk memberikan statin pada pasien dengan NAFLD.⁴² Penggunaan atorvastatin bersamaan dengan vitamin C 1 gram dan vitamin E 100 IU selama 1 tahun memperlihatkan perbaikan gambaran histologis hati seperti pengurangan degenerasi balon dan inflamasi.⁴³ Pada *Cochrane review* tahun 2013 yang melibatkan dua uji klinis dengan tingkat bias tinggi serta jumlah sampel

yang sedikit, mungkin dapat memberikan perbaikan pada enzim hati dan penemuan dari USG, akan tetapi kedua penelitian ini tidak menilai gambaran histologis hati.⁴⁴ Dari guideline pada tahun 2012, merekomendasikan bahwa statin tetap diberikan pada pasien dislipidemia dengan NAFLD dan NASH, oleh karena kecilnya risiko peningkatan angka kejadian kerusakan hati oleh statin. Oleh karena kurangnya data dalam menunjukkan efikasi statin sebagai terapi NAFLD, maka tidak direkomendasikan penggunaan statin secara spesifik untuk terapi NAFLD.⁴

Ezetimibe

Ezetimibe merupakan *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1) inhibitor, yang dapat menyebabkan hambatan pada absorpsi lemak di usus. Suatu penelitian tahun 2009, menunjukkan pemberian simvastatin dengan ezetimibe (10mg/10mg) selama 4 tahun, dapat menurunkan SGPT, SGOT, kadar LDL, pada penderita NAFLD. Selama 4 tahun tersebut tidak didapatkan efek samping, sehingga disimpulkan pemberian ezetimibe aman.⁴⁵ Pada penelitian lain, pemberian ezetimibe 10 mg/hari selama 2 tahun, memberikan perbaikan nilai SGPT dan CRP, serta didapatkan perbaikan signifikan pada steatosis, inflamasi, dan degradasi balon.⁴⁶ Dalam suatu konsensus tahun 2014 dituliskan bahwa ezetimibe merupakan suatu obat dengan tingkat keamanan yang baik, meskipun data yang ada sedikit tetapi sebagian besar memberikan efek positif terhadap pasien NAFLD. Akan tetapi sebelum dapat direkomendasikan untuk digunakan secara luas, masih diperlukan uji klinis lebih lanjut.¹⁴

Fibrat

Fibrat merupakan agonis *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) α , dan digunakan untuk mengatasi dislipidemia khususnya hipertriglisieridemia. Pada suatu penelitian yang dilakukan pada 27 pasien yang diberikan fenofibrat 200 mg per hari selama 8 minggu dibandingkan dengan placebo, tanpa memberikan perubahan pada kandungan triglisierida hati.⁴⁷ Dalam studi lain yang melibatkan 16 pasien dengan NAFLD, diberikan fenofibrat sebesar 200 mg/hari diberikan selama 48 minggu. Pada akhir studi, pasien tersebut kemudian dilakukan biopsi hati ulang, dan didapatkan perubahan histologis hati minimal yaitu terjadi pengurangan dari degenerasi balon, tetapi tidak ada perubahan signifikan pada derajat steatosis, inflamasi lobular dan fibrosis.⁴⁸ Hasil dari studi-studi tersebut memberikan hasil yang berbeda, oleh karena itu untuk penggunaan fibrat sebagai terapi NAFLD, masih memerlukan studi lebih lanjut.¹⁴

Ursodeoxycholic acid (UDCA)

Asam Ursodeoxycholic (UDCA) dilaporkan memiliki efek yang baik pada percobaan terapi NASH karena adanya efek anti inflamasi, anti oksidan, dan hepato protektif yang dimilikinya. Adanya penurunan dari *hepatocellular phosphatidylcholine* (PC) terkait erat dengan terjadinya kerusakan hati pada NASH. Chamulitrat et al, pada tahun 2009 melakukan percobaan dengan mengkonjugasikan UDCA dengan *lysophosphatidylethanolamide* (UDCA-LPE) yang dirancang untuk meningkatkan PC. Dari hasil studi ini UDCA-LPE terbukti secara in vitro dapat menghambat TNF alfa yang memicu apoptosis dan memicu pertumbuhan hepatosit, sehingga disimpulkan bahwa UDCA –LPE mungkin memiliki efek yang baik dalam terapi NASH.⁴⁹ Pada tahun 2011, Pathil et al membuktikan bahwa UDCA-LPE memiliki efek anti inflamasi yang lebih poten dibandingkan dengan UDCA sendiri dalam terapi penyakit hati.⁵⁰ Namun demikian, beberapa uji klinis telah gagal dalam membuktikan perbaikan dari fungsi hati dan fibrosis pada NASH. Hal ini mungkin terjadi akibat adanya dosis obat yang suboptimal. Kombinasi UDCA dengan agen lain seperti vitamin E memiliki hasil keluaran yang cukup baik meskipun terdapat studi yang membuktikan bahwa konsumsi vitamin E dosis tinggi dapat meningkatkan mortalitas. Pada tahun 2013, Kim et. al melakukan studi dengan mengkombinasikan omega 3 dan UDCA pada tikus yang menderita NASH. Dari hasil studi ini, didapatkan bahwa kombinasi omega 3 dengan UDCA meningkatkan efek penekanan terhadap TNF alfa, serta menurunkan akumulasi trigliserid pada hati, menurunkan ekspresi mRNA iNOS yang dapat memicu kerusakan jaringan dan inflamasi. Walaupun dari studi ini kombinasi omega 3 dengan UDCA terbukti dapat meringankan terjadinya fibrosis pada NASH namun studi yang dilakukan pada manusia tetap diperlukan.⁵¹ Vlad Ratziu et.al pada tahun 2011 melakukan percobaan pada 126 pasien dengan UDCA dosis tinggi, dari hasil percobaan tersebut didapatkan UDCA dosis tinggi aman digunakan dan memperbaiki kadar aminotransferase, penanda fibrosis, dan beberapa parameter metabolik.⁵² Menurut Chalasani et.al pada tahun 2012, UDCA tidak direkomendasikan pada terapi NAFLD atau NASH.⁴

SIMPULAN

Terdapat beberapa pilihan terapi pada pasien dengan NAFLD dan bergantung pada derajat keparahan penyakit. Perubahan gaya hidup dengan merubah pola makan, melakukan aktivitas fisik secara rutin dan menurunkan berat badan perlu diterapkan pada semua pasien dengan

NAFLD. Pemberian farmakoterapi seperti vitamin E dan pioglitazone dapat diberikan pada kelompok pasien NASH tertentu. Selain daripada itu, terapi farmakologis maupun suplementasi diet lainnya masih membutuhkan studi lebih lanjut sebelum dapat dijadikan rekomendasi terapi rutin. Penanganan faktor sindroma metabolik lainnya juga perlu dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Schwenger, Katherine JP. Clinical Approaches to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;7: 20(7):1712-1723.
- Marzio HD, Dina L, Fenkel JM. Concepts and Treatment Approaches in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Advances in Hepatology*. 2014: 1–7.
- Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterology*. 2014;0:1-10
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023.
- Rector R S, Thyfault J P, Wei Y et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World J Gastroenterol* 2008; 14(2): 185-192.
- Valdes P A, Ramos D C, Salinas C A A. Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of Hepatology* 2009;8(1):1-24.
- Alkhoury N, McCullough AJ. Noninvasive Diagnosis of NASH and Liver Fibrosis Within the Spectrum of NAFLD. *Gastroenterology & Hepatology*. 2012;8(10):661-668.
- Machado MV, Pinto HC. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *Journal of Hepatology*. 2013;58:1007-1019.
- LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Goh KL, Hamid SS et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(6):467-473.
- Rafiq N, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a practical approach to evaluation and management. *Clin Liver Dis*. 2009;13:249–266.
- Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Republished: Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Postgrad Med J*. 2015 Feb;91(1072):92–101.
- LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh K-L, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014 Jun;1.
- Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):121–9.
- Arab JP, Candia R, Zapata R, Muñoz C, Arancibia JP, Ponichik J, et al. Management of nonalcoholic fatty liver disease: An evidence-based clinical practice review. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 14;20(34):12182–201
- Harrison SA, Brunt EM, Fecht WJ, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a randomized prospective trial. *HEPATOLOGY* 2009;49:80-86.
- Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;4(5):639–44.
- Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic

- review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;6(12):1396–402.
21. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013 Jul;59(1):138–43.
 22. Janczyk W, Socha P, Lebensztejn D, Wierzbicka A, Mazur A, Neuhoﬀ-Murawska J, et al. Omega-3 fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: design and rationale of randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2013 May 23;13:85.
 23. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):944–51.
 24. Chang CY, Argo CK, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2006;40(supplement 1):S51–S60.
 25. Parola M, Muraca R, Dianzani I, et al. Vitamin E dietary supplementation inhibits transforming growth factor β 1 gene expression in the rat liver. *FEBS Letters*. 1992;308(3):267–270.
 26. Eslamparast T, Eghtesad S, Poustchi H, Hekmatdoost A. Recent advances in dietary supplementation, in treating non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2015 Feb 27;7(2):204–12.
 27. Thoma C, Day CP, Trenell M. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012 Jan 1;56(1):255–66.
 28. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011 Sep;60(9):1278–83.
 29. Sofer E, Boaz M, Matas Z, Mashavi M, Shargorodsky M. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Metab Clin Exp*. 2011 Sep;60(9):1278–84.
 30. Hajiaghahmohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat Mon*. 2012 Aug;12(8):e6099.
 31. Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot study. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2:157–63.
 32. Shyangdan D, Clar C, Ghouri N, Henderson R, Gurung T, Preiss D, et al. Insulin sensitizers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2011 Nov;15(38):1–110.
 33. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. Aug 2007;46(2):424–9.
 34. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. May 6 2010;362(18):1675–85.
 35. Caldwell SH, Patrie JT, Brunt EM, Redick JA, Davis CA, Park SH, et al. The effects of 48 weeks of rosiglitazone on hepatocyte mitochondria in human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. Oct 2007;46(4):1101–7.
 36. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(1):66–75.
 37. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. Jul 26 2010;170(14):1191–1201.
 38. Kern M, Klöting N, Niessen HG, Thomas L, Stiller D, Mark M, et al. Linagliptin improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in diet-induced obesity. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38744.
 39. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, Celikel CA, Kalayci C, Duman DG. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol. Belg*. 2012 Jun;75(2):240–4.
 40. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, Shirakawa J, Higurashi T, Maeda S, et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic Fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology*. 2011 Dec;58(112):2103–5.
 41. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta N, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*. 2006;43(1):173–181.
 42. Sharma S, Mells JE, Fu PP, Saxena NK, Anania FA. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy. *PLoS One*. 2011;6e25269.
 43. Fan H, Pan Q, Xu Y, Yang X. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 Dec;57(9):702–8.
 44. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010 Dec 4;376(9756):1916–22.
 45. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014 May 1;8(3):S47–57.
 46. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. Jan 2011;106(1):71–7.
 47. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008623.
 48. Abel T, Fehér J, Dinya E, Eldin MG, Kovács A. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med. Sci. Monit*. 2009 Dec;15(12):MS6–11.
 49. Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, et al. Efficacy of longterm ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol*. 2011 Jan;46(1):101–7.
 50. Fabbri E, Mohammed BS, Korenblat KM, Magkos F, McCrea J, Patterson BW, et al. Effect of Fenofibrate and Niacin on Intrahepatic Triglyceride Content, Very Low-Density Lipoprotein Kinetics, and Insulin Action in Obese Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2727–35.
 51. Fernández-Miranda C, Pérez-Carreras M, Colina F, López-Alonso G, Vargas C, Solís-Herruzo JA. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2008 Mar;40(3):200–5.
 52. Chamulitrat W, Burhenne J, Rehlen T, Pathil A, Stremmel W. Bile salt-phospholipid conjugate ursodeoxycholic lysophosphatidylethanolamide as a hepatoprotective agent. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):143–54.
 53. Pathil A, Warth A, Chamulitrat W, Stremmel W. The synthetic bile acid-phospholipid conjugate ursodeoxycholic lysophosphatidylethanolamide suppresses TNF α -induced liver injury. *J Hepatol*. 2011 Apr;54(4):674–84.
 54. Kim JK, Lee KS, Lee DK, Lee SY, Chang HY, Choi J, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and ursodeoxycholic acid have an additive effect in attenuating diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Exp Mol Med*. 2014 Dec;46(12):e127.
 55. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 2011 May 1;54(5):1011–9.