

Perlemakan hati non alkoholik

A. Nurman* dan Margareta A. Huang**

ABSTRAK

Spektrum patologi klinik dari perlemakan hati non alkoholik (PHNA) terentang dari *simple steatosis* sampai *non alcoholic steatohepatitis* (NASH). *Simple steatosis* memiliki perjalanan klinik yang relatif jinak, namun NASH dapat berkembang ke sirosis dan karsinoma hepatoseluler. PHNA umumnya asimtomatik dan harus dicurigai pada pasien-pasien dengan obesitas abdominal dan diabetes melitus tipe 2. Peningkatan *alanine aminotransferase* (ALT) serum dan/atau gambaran perlemakan hati pada USG sering kali merupakan temuan pertama yang mengarahkan diagnosis ke PHNA. Diagnosis PHNA ditegakkan setelah menyingkirkan penyakit hati kronis yang lain; diagnosis definitif hanya dibuat dengan biopsi. Peningkatan ALT umumnya tidak melebihi 5 kali batas atas nilai normal. Adanya ikterus, bilirubinuria dan demam juga menyingkirkan diagnosis PHNA. Sebagian besar steatosis hepatic tidak berkembang menjadi fibrosis atau steato hepatitis, 30-40% akan menjadi fibrosis dalam periode 4 tahun dan $\pm 15\%$ akan berkembang menjadi sirosis. Penatalaksanaan PHNA tidak ditargetkan pada hepar saja, melainkan harus holistik, berpusat pada perbaikan resistensi insulin dan gangguan metabolisme terkait, yang dimulai dengan modifikasi gaya hidup. Berat badan harus diturunkan secara bertahap. Vitamin E dan asam ursodeoksikolat diberikan karena dapat menurunkan ALT. Metformin dan/atau rosiglitazone dapat diberikan pada pasien tanpa diabetes yang nyata, karena obat-obat ini tidak menyebabkan hipoglikemia, dan dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Perburukan fungsi hati juga harus dicegah dengan menghindari zat-zat hepatotoksik.

Kata kunci : Perlemakan hati, obesitas abdominal, diabetes tipe 2

*Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran
Universitas Trisakti
**Alumni Fakultas Kedokteran
Universitas Trisakti

Korespondensi

Dr.Nurman PhD, Sp.PD, KGEH
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran
Universitas Trisakti
Jl.Kyai Tapa No.260 Grogol
Jakarta Barat 11440
Telp.5677231 eks.2707
Email:
nurman_achmad@yahoo.com

Universa Medicina 2007; 26: 205-15

Non alcoholic fatty liver disease

A. Nurman^{*a} and Margareta A. Huang^{}**

ABSTRACT

The clinicopathologic spectrum of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ranges from simple steatosis to non alcoholic steatohepatitis (NASH). Simple steatosis has a relatively benign clinical course, but NASH can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. NAFLD is often asymptomatic and its presence must always be considered in patients with abdominal obesity and type 2 diabetes mellitus. Elevation of serum alanin aminotransferase (ALT) level and/or fatty liver appearance on ultrasound are often the 1st clues toward the diagnostic of NAFLD. The diagnostic of NAFLD is established after excluding other causes of chronic liver diseases, such as viral hepatitis, alcoholic liver disease, drug-induced liver disease, etc. However, only liver biopsy establishes the definitive diagnosis. ALT elevation usually does not exceed five times upper normal limit. Should ALT elevation exceed five times upper normal limit, other diagnosis must be considered. Management of NAFLD is not solely directed at NAFLD itself, but should focus on improving insulin resistance and related metabolic derangements as well, which start with life-style modification. Body weight should be reduced gradually by diet and exercise, as exercise increase glucose uptake in skeletal muscle cells. Vitamine E and ursodeoxylate acid are often administrated due to their economical cost and capable of reducing ALT level, even though histological improvement may not always take place. Metformin and/or rosiglitazone can be given to patients without overt diabetes as these drugs do not cause hypoglycemia but improve insulin sensitivity. Avoiding hepatotoxic agents is necessary to prevent further deterioration of liver function.

Keywords : Fatty liver, abdominal obesity, diabetes type 2

*Department of Internal Medicine
Medical Faculty Trisakti University
**Alumnus of Medical Faculty
Trisakti University

Correspondence:

*Dr. A. Nurman PhD, Sp. PD, KGEH
Department of Internal Medicine
Medical Faculty
Trisakti University
Jl. Kyai Tapa No. 260
Grogol, Jakarta Barat
Phone. 5677231 ext. 2707
Email:
nurman_achmad@yahoo.com

Universa Medicina 2007; 26: 205-15

PENDAHULUAN

Beberapa tahun belakangan ini perlemakan hati nonalkoholik (PHNA) mulai mendapatkan banyak perhatian sebagai suatu kesatuan klinis. Resistensi insulin adalah faktor penting yang mendasari PHNA.⁽¹⁾ Seiring dengan meningkatnya prevalensi dan insidens obesitas dan sindrom metabolik, prevalensi dan insidens PHNA pun semakin meningkat. Obesitas dan sindroma metabolik sudah menjadi suatu pandemi, tidaklah mengherankan^(2,3)

bahwa PHNA menjadi penyebab tertinggi penyakit hati kronis di negara-negara maju maupun berkembang.⁽⁴⁾ Bahkan PHNA ini dianggap sebagai komponen hati dari sindrom metabolik.⁽⁵⁾ Jaringan adiposa sendiri mampu memproduksi berbagai sitokin dan hormon yang disebut adipokin atau adipositokin. Deposisi lemak, selain pada PHNA, juga didapatkan pada bentuk perlemakan hati yang lain, misalnya perlemakan hati alkoholik, perlemakan hati yang disebabkan malnutrisi kalori-protein, dan lain-lain.

Epidemiologi

Prevalensi dan insidens pasti PHNA sejauh ini belum dapat ditentukan karena biopsi hati sebagai modalitas diagnosis definitif tidak mudah dikerjakan dalam berbagai studi epidemiologis. Pada sebagian besar penelitian, kadar *alanin aminotransferase* (ALT) dan ultrasonografi digunakan sebagai modalitas utama untuk menegakkan diagnosis kerja PHNA, namun modalitas tersebut tidak mampu membedakan dua spektra histologis PHNA, yaitu perlemakan hati sederhana (*simple steatosis*) dan steatohepatitis nonalkoholik (*nonalcoholic steatohepatitis/NASH*).

Diperkirakan bahwa 36,9% dari penduduk Amerika Serikat menderita PNHA dan 5,7% menderita NASH. Prevalensi bervariasi menurut etnis di mana lebih tinggi pada orang kulit putih dan Hispanik dan lebih rendah pada Afro-Amerika. Sebuah survei di Amerika Serikat⁽⁴⁾ menunjukkan bahwa pada 5,4% dari 15.676 sampel didapatkan peningkatan ALT yang tidak berhubungan dengan infeksi virus hepatitis, alkoholisme dan *iron-overload*, dan berhubungan dengan indeks massa tubuh (IMT), lingkar pinggang, kadar trigliserida dan insulin puasa yang lebih tinggi, diabetes tipe 2, hipertensi, dan *high density lipoprotein* (HDL) yang lebih rendah. Studi *Dionysos* di Italia Utara menemukan bahwa prevalens abnormalitas tes fungsi hati yang diduga disebabkan oleh PHNA adalah lebih dari 5%,⁽³⁾ sedangkan di Cittanova, sebuah kota kecil di Italia Selatan, prevalens abnormalitas tes fungsi hati yang diduga disebabkan oleh PHNA adalah sebesar 3,1% dari seluruh populasi.⁽⁶⁾ Tampaknya perbedaan ini disebabkan oleh pola diet yang berbeda antara Italia Utara dan daerah Mediteranean. Di Indonesia, suatu penelitian di pinggiran kota Jakarta⁽⁷⁾ mendapatkan prevalens PHNA 30,6%, terbanyak pada usia pertengahan (37,2%). Hal ini tidak berbeda dengan prevalens PHNA di negara maju.

Patogenesis PHNA

Patogenesis PHNA belum terungkap sepenuhnya. Resistensi insulin adalah faktor yang mendasari PHNA. Penelitian yang dilakukan oleh Marceau et al⁽⁸⁾ menunjukkan bahwa semakin banyak komponen sindrom metabolik pada seorang pasien, semakin tinggi pula risiko steatosis pada pasien tersebut. Di lain pihak, Hanley et al⁽⁹⁾ dalam penelitiannya mendapatkan bahwa kadar ALT dan *aspartat aminotransferase* (AST) berkorelasi erat dengan insidens diabetes melitus tipe 2. Meskipun demikian, resistensi insulin bukanlah satu-satunya faktor penting pada PHNA. Perlemakan hati timbul akibat kombinasi berbagai faktor, antara lain diet tinggi karbohidrat yang mencetuskan sintesis *de-novo* asam lemak bebas di hati, stres oksidatif, fungsi mitokondria yang cacat dan sitokin-sitokin proinflamasi seperti adipokin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa viseral.⁽¹⁰⁾ Ini meliputi (sitokin pro inflamasi seperti) *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α sama seperti leptin, resistin dan juga adiponektin. Adiponektin merupakan polipeptid yang bekerja sebagai antidiabetik dan antiaterogenik yang berkorelasi kuat dengan sensitivitas insulin sistemik. Penurunan kadar adiponektin dalam plasma berkaitan dengan peningkatan IMT, penurunan sensitivitas insulin, profil lemak dalam plasma yang aterogenik, peningkatan kadar petanda inflamasi dan peningkatan resiko untuk penyakit kardiovaskuler. Oleh karena itu kadar adiponektin dapat digunakan sebagai suatu indikator untuk sindroma metabolik.⁽¹¹⁾ Timbunan lemak di sitoplasma menjadikan hepatosit lebih rentan terhadap agresi-agresi eksternal, yang kemudian mencetuskan apoptosis.⁽¹²⁾ Belakangan ini telah diteliti pula peran flora usus dalam patogenesis steatohepatitis. Pertumbuhan bakteri usus yang berlebihan dapat memperberat stres oksidatif pada hepar,⁽¹³⁾ karena proses fermentasi yang

dilakukan bakteri menghasilkan banyak etanol. Selain itu, lipopolisakarida yang dihasilkan bakteri merangsang pembentukan sitokin proinflamasi.

PHNA terdiri dari beberapa spektra histologis. Pada awal penyakit ini didapatkan steatosis makrovesikular dengan pendorongan nukleus ke pinggir sel hepatosit. Steatosis atau perlemakan hati ini terjadi akibat akumulasi trigliserida di hepar. Trigliserida tersebut dibentuk oleh asam lemak bebas dari makanan maupun lipolisis perifer, dan juga secara *de novo*. Adanya resistensi insulin meningkatkan lipolisis, sehingga lebih banyak asam lemak bebas yang ditranspor ke hepar. Bila terjadi kerusakan sel-sel hati, terjadilah peradangan (steatohepatitis) yang diperantarai berbagai sitokin. Stres oksidatif dipercayai sebagai pencetus steatohepatitis. Secara histologis terlihat pembengkakan hepatosit (*ballooning*), sebaran sel neutrofil dan limfosit, dan kadang-kadang tampak badan inklusi dalam sitoplasma, yaitu badan Mallory. Selanjutnya, steatohepatitis dapat diikuti dengan fibrosis perisinusoidal, yang kemudian dapat meluas dan menjadi sirosis. Perubahan histologis yang serupa didapatkan pada perlemakan hati alkoholik. Bila PHNA berlanjut ke sirosis, maka steatosis berkurang, bahkan menghilang, sehingga pada biopsi hati yang mengalami sirosis ini tidak tampak lagi perlemakan hati. Sebagian besar sirosis kriptogenik diduga berasal dari PHNA ini. Beberapa penelitian akhir-akhir ini mengindikasikan bahwa PHNA dan resistensi insulin dapat meningkatkan risiko karsinoma hepatoselular. Studi-studi longitudinal masih dibutuhkan untuk mengkonfirmasi hal ini.

Perjalanan penyakit

Steatosis hepatic merupakan penampilan yang paling sering dan pada sebagian besar pasien tidak berkembang menjadi fibrosis atau

steatohepatitis.⁽¹⁴⁾ Insidens fibrosis pada pasien dengan PHNA adalah sama seperti yang tampak pada penyakit hati menahun dengan 30-40% menunjukkan fibrosis yang lanjut dan sekitar 15% menunjukkan sirosis.^(8,13,14) Studi tentang progres dari PHNA dari steatohepatitis ke steatohepatitis dengan fibrosis masih terbatas dan sebagian besar merupakan data retrospektif, dilaporkan pada 30-40% timbul fibrosis selama periode ± 4 tahun.⁽¹⁵⁾ Bila NASH berkembang menjadi sirosis, derajat steatosis berkurang dan bahkan dapat menghilang. Demikian pula tanda-tanda yang lain dari NASH bisa berkurang dan pemeriksaan histologi hati dapat hanya menunjukkan *bland inactive cirrhosis*. Keadaan ini mengarah ke sirosis kriptogenik. Banyak pasien dengan sirosis kriptogenik memiliki tanda-tanda kilinis dari sindrom metabolik. Pengamatan akhir-akhir ini menunjukkan bahwa risiko dekompensasi hati pada pasien sirosis yang berhubungan dengan PHNA lebih rendah daripada sirosis dengan hepatitis C. Sayangnya data yang menyangkut mortalitas pasien dengan PHNA sangat terbatas dan bersifat retrospektif. Data yang terkini memberikan kesan bahwa seseorang dengan sirosis kriptogenik dan karsinoma hepatoseluler memiliki resistensi insulin yang lebih besar, yang memberikan kesan bahwa PHNA dan resistensi insulin bisa menambah risiko untuk karsinoma hepatoseluler.

Dapat disimpulkan dari data mortalitas yang ada bahwa risiko kematian dalam 5-10 tahun dari steatosis atau NASH kemungkinan adalah sangat rendah tetapi akan meningkat secara bermakna dengan berkembangnya fibrosis yang lanjut dan sirosis.

Gambaran klinis

PHNA biasanya ditemukan secara tidak sengaja pada waktu pemeriksaan kesehatan berkala, baik dari gambaran USG maupun tes fungsi hati yang abnormal. Mayoritas pasien tidak mempunyai keluhan. Rasa tidak nyaman

di abdomen kanan atas dan kelelahan dapat saja dikeluhkan, namun keluhan-keluhan tersebut tidak spesifik untuk PHNA. PHNA berhubungan erat dengan resistensi insulin, maka obesitas abdominal sering ditemukan, demikian pula hipertensi, yang juga merupakan komponen sindrom metabolik. Pada palpasi abdomen dapat ditemukan hepatomegali. Ikterus dan stigmata sirosis tidak ditemukan, kecuali bila PHNA sudah sampai pada tahap sirosis.

Gambaran laboratorium

Pengukuran kadar ALT serum adalah modalitas skrining yang digunakan untuk diagnosis PHNA secara presuntif pada banyak studi populasi. Meskipun cukup berguna untuk skrining, pengukuran kadar ALT serum ini tidak sempurna dalam hal sensitivitas dan spesifisitas. Kadar ALT yang normal dapat ditemukan pada pasien dengan steatohepatitis lanjut atau sirosis. Sudah diketahui pula bahwa kadar ALT tidak berkorelasi dengan derajat kerusakan hepar. Selain itu, masih ada perbedaan mengenai batas atas kadar ALT yang normal. Pada umumnya, peningkatan ALT pada PHNA tidak melebihi 5 kali batas atas nilai normal.⁽¹⁶⁾ Kadar AST juga meningkat, namun AST kurang spesifik untuk hepar dibandingkan dengan ALT, dan peningkatannya pun tidak setinggi ALT, sehingga rasio AST: ALT kurang dari 1. Rasio AS: ALT yang lebih dari 2 dapat memperkuat dugaan terhadap PHA. Dengan adanya resistensi insulin, gambaran laboratorium sindroma metabolik sering ditemukan pada pasien PHNA.

DIAGNOSIS

Gambaran histologis sering kali tidak dapat membedakan penyebab perlemakan hati, sehingga diagnosis harus ditegakkan dengan anamnesis yang teliti. Diagnosis PHNA ditegakkan dengan dua komponen: i) adanya bukti perlemakan hati dan/atau steatohepatitis,

dan ii) eksklusi penyebab lain perlemakan hati, seperti alkoholisme.⁽¹⁵⁾ Diagnosis pasti ditegakkan dengan biopsi hati, tetapi hal ini tidak mudah dilakukan. Risiko biopsi tidak sebanding dengan manfaat yang didapatkan; selain itu biopsi kurang dapat diandalkan karena pengambilan sampel jaringan yang tidak tepat dan teknis lainnya. Namun biopsi tetap menjadi satu-satunya alat untuk membedakan tiap-tiap spektrum histologis PHNA.

Modalitas diagnostik yang paling banyak digunakan adalah USG. USG bersifat non invasif, berguna untuk penilaian kualitatif, mempunyai sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 82-94% dan 82%.⁽¹⁵⁾ Gambaran tekstur hepar yang terang (*bright liver*) dan *deep attenuation* pada USG menunjukkan perlemakan hati. Salah satu keterbatasan USG adalah bahwa hati tidak dapat divisualisasikan dengan baik pada pasien-pasien dengan obesitas, dan tidak cukup sensitif untuk mendeteksi steatosis ringan misalnya yang mengenai <33% dari hepatosit dan tidak mampu untuk membedakan subtype dari PHNA. Selain itu pada USG dapat ditemukan hepatomegali dan visualisasi yang berkurang dari vena-vena porta dan vena-vena hepatica. Kadang-kadang sulit membedakan steatosis dan fibrosis.

Computed tomography (CT), *magnetic resonance imaging* (MRI) dan *magnetic resonance spectroscopy* (MRS) telah digunakan untuk menilai pasien PHNA. Walau semuanya dapat memberikan pengukuran yang akurat dari hati, kemampuannya untuk membedakan berbagai subtype PHNA masih terbatas.⁽¹⁶⁾ CT berguna untuk mendeteksi steatosis. Densitas hati berkurang dengan bertambah beratnya steatosis. CT juga dapat mendeteksi splenomegali dengan adanya hipertensi portal yang mencurigakan adanya fibrosis yang lanjut pada PHNA. Terdapat bukti yang menyatakan *fast gradient echo sequence* MRI merupakan penilaian steatosis hati yang akurat dan cepat.⁽¹⁷⁾

Di masa yang akan datang, MRI memberikan kepada kita suatu modalitas yang akurat dan berisiko rendah yang berguna untuk memantau jangka panjang pasien PHNA.⁽¹⁸⁾ Bilamana biopsi tidak dapat dilakukan, gambaran radiografik dari steatosis hepatic mendukung diagnosis PHNA, namun modalitas radiologik yang ada saat ini belum mampu secara akurat mendiagnosis tipe progresif dari PHNA seperti NASH atau stadium dari fibrosis hati. Pada waktu yang akan datang, teknik-teknik modern seperti ultrasonografi kontras dengan Levovist® (Schering AG, Berlin, Jerman) dan *transient elastography* (Fibroscan®, Echoscans, Paris, Perancis) dapat menyumbangkan modalitas diagnostik yang akurat.⁽¹⁹⁾

Dari modalitas-modalitas yang baru ini, *transient elastography* mengukur kekakuan hati dengan cara yang tanpa menimbulkan rasa nyeri, *reproducible* dan dapat memperkirakan fibrosis pada pasien dengan infeksi HCV. Namun pada populasi PHNA yang disertai obesitas, cara ini sukar digunakan dan kurang akurat.⁽²⁰⁾

Biopsi hati dan penilaian histologik

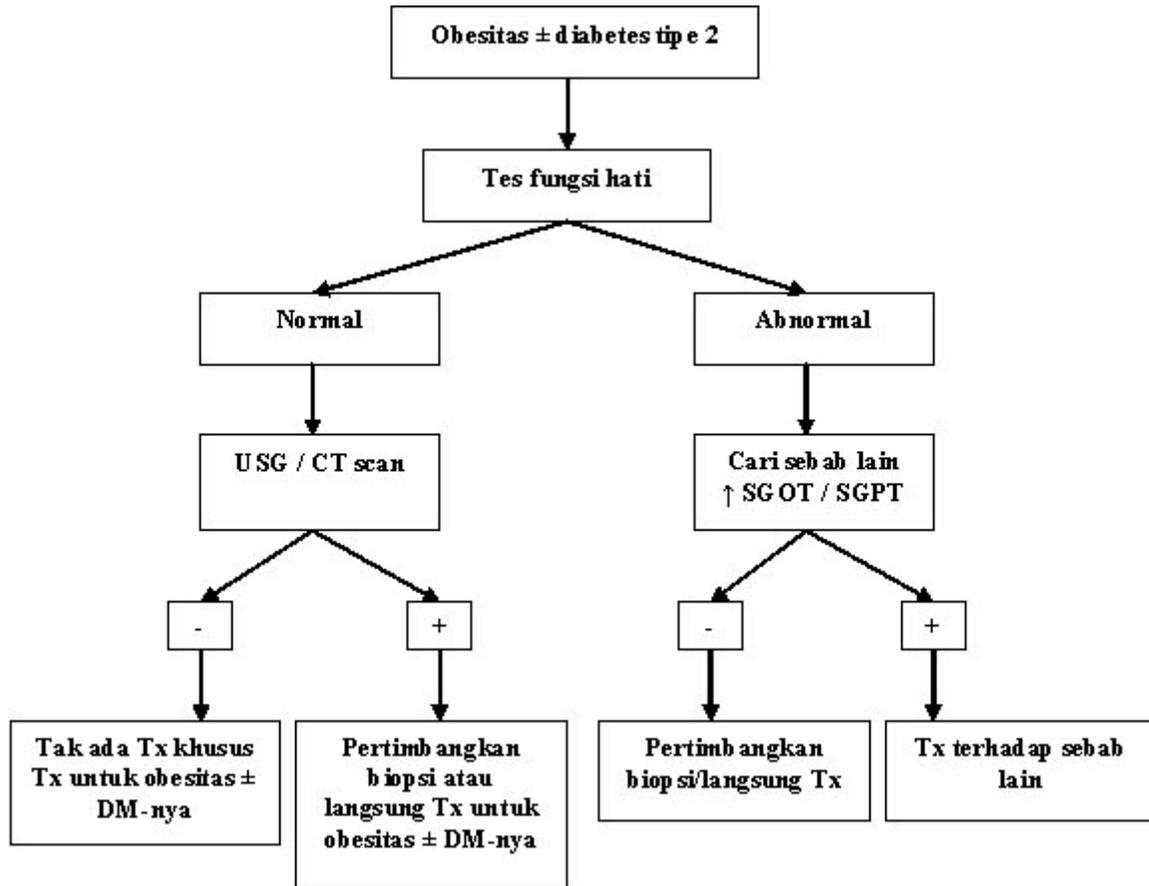
Modalitas klinik, laboratorium dan radiologik belum mampu mendiagnosis NASH dengan akurat, maka penilaian histologik dan biopsi hati pada PHNA masih penting. Dengan biopsi hati selain untuk menegakkan diagnosis pasti dari NASH dan menentukan stadium fibrosis dari hati, dapat juga memberikan informasi mengenai prognosis. Namun terdapat beberapa masalah yang berkaitan dengan biopsi hati dan peranan biopsi hati ini dalam praktek klinik masih kontroversi. Satu problem dengan penggunaan biopsi hati untuk mendiagnosis NASH adalah belum adanya kesepakatan mengenai kriteria minimal untuk diagnosis histologik dari PHNA. Akhir-akhir ini *The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease* (NIDDK), *NASH Clinical Research Network* mengembangkan pendekatan

standar untuk penilaian histologik NASH²¹, dengan menggunakan sistem skor *nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)* yang didasarkan atas 3 gambaran patologik : steatosis, inflamasi lobuler dan degenerasi gelembung (*degeneration ballooning*). Skor terentang dari 0–8 di mana skor 5 ekuivalen dengan NASH, skor 3 atau 4 merupakan batas NASH dan skor 2 atau kurang setara dengan non-NASH NAFLD.

Walaupun skor PHNA belum divalidasi secara penuh, cara ini dapat memberikan pendekatan yang standar pada uji klinik pasien NASH. Keterbatasan lain dari biopsi hati adalah *potential sampling error*, yang dapat menyebabkan interpretasi dari ahli patologi yang bervariasi.⁽²²⁾ Akhirnya tindakan biopsi adalah mahal dan invasif dengan mortalitas 0,01%, dan komplikasi 0,3%.⁽²³⁾ Selain itu kebanyakan pasien PHNA adalah asimtomatik dan enggan untuk dilakukan biopsi. Oleh karena itu keputusan untuk melakukan biopsi harus dilakukan secara individual setelah penyakit lain disingkirkan. Sampai *biomarker* noninvasif untuk diagnosis NASH telah ditemukan, adalah bijaksana untuk mencadangkan biopsi hati pada pasien dimana terdapat bukti-bukti sindrom metabolik dan peningkatan yang menahun dari enzim-enzim hati meskipun telah diberikan pengobatan-pengobatan untuk diabetes tipe 2, hiperlipidemia dan obesitas. Algoritma untuk diagnosis perlemakan hati alkoholik (PHA) dapat dilihat pada Gambar 1.

Pendekatan noninvasif

Berbagai petanda serum telah dikombinasikan dengan parameter klinik untuk mengembangkan model-model fibrosis pada NASH yang prediktif. Namun pada banyak pasien tes-tes ini tidak konklusif dan belum divalidasi penuh pada pasien-pasien PHNA.⁽²⁴⁾ Petanda-petanda patogenik dari fibrosis hati (termasuk thioredoksin, faktor nekrosis tumor, leptin dan adiponektin) telah dipelajari juga,

Gambar 1. Algoritma diagnostik untuk penilaian PHNA⁽¹⁵⁾

namun belum ditunjukkan adanya hubungan yang jelas dengan stadia fibrosis.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Di masa yang akan datang, biomarker diagnostik dapat merupakan bagian dari *serum-based assay* dan digunakan dengan dikombinasikan dengan modalitas pemindaian yang lebih baru.

Diagnosis banding

Sebelum menegakkan diagnosis PHNA, penyebab peningkatan ALT/AST lainnya harus disingkirkan. PHNA dan perlemakan hati alkoholik (PHA) tidak dapat dibedakan dengan pemeriksaan histologis maupun pencitraan, anamnesis yang teliti mengenai konsumsi alkohol harus dilaksanakan. Konsumsi alkohol yang lebih dari 20 g/hari (untuk perempuan) atau 30g/

hari (untuk laki-laki) mengarahkan diagnosis ke PHA.⁽¹⁴⁾ Namun anamnesis bersifat sangat subjektif, sehingga kurang dapat diandalkan. Selain itu, konsumsi alkohol dapat memperburuk PHNA, dan sebaliknya PHNA juga dapat memperburuk PHA dan penyakit hati lainnya. Hepatitis virus, hepatitis imbas obat dan hepatitis autoimun juga harus disingkirkan sebelum menegakkan diagnosis PHNA, meskipun steatosis tidak jarang menyertai keadaan-keadaan tersebut. Hepatitis A akut yang tipikal ditandai dengan ikterus/peningkatan bilirubin, bilirubinuria dan demam. Bila gejala-gejala tersebut tidak ada, peningkatan ALT/AST yang lebih tinggi daripada PHA (lebih dari 5 kali batas atas normal) dan petanda virus yang positif

dapat menjadi petunjuk adanya hepatitis virus akut. Umumnya, bila kadar ALT di atas 300 IU/L, harus dicari penyebab-penyebab lain peningkatan ALT.⁽¹⁴⁾

PENATALAKSANAAN

Walaupun sudah banyak obat yang diteliti untuk mengurangi derajat perlemakan hati atau menurunkan ALT, sampai sekarang ini tidak ada penatalaksanaan yang spesifik untuk PHNA. Mengingat resistensi insulin berperan besar untuk timbulnya PHNA, penatalaksanaan idealnya tidak berfokus pada perbaikan fungsi hati saja, namun juga pada resistensi insulin itu sendiri. Penurunan berat badan dengan diet dan olah raga teratur membantu perbaikan sensitivitas insulin. Beberapa studi klinik membuktikan bahwa penurunan berat badan berhasil menurunkan kadar ALT serum, bahkan memperbaiki histologi hepar.⁽²⁸⁾ Penurunan berat badan sebesar 10% dari berat badan semula boleh menjadi target awal penatalaksanaan PHNA,⁽²⁹⁾ walaupun hal ini belum menjadi suatu konsensus resmi. Penurunan berat badan secara bertahap dapat memperbaiki histologi hepar. Pada pasien-pasien dengan perlemakan hati berat, penurunan berat badan secara cepat dan drastis malah memperburuk inflamasi portal dan fibrosis. Fenomena paradoks ini mungkin disebabkan oleh mobilisasi lemak yang meningkatkan asam lemak bebas yang beredar dalam darah. Asam lemak bebas yang banyak ini menyebabkan 'lipotoksisitas' pada hepar. Karena stres oksidatif juga mendasari PHNA, berbagai macam antioksidan telah diuji coba dalam berbagai penelitian, salah satunya adalah vitamin E, yang banyak digunakan dalam penatalaksanaan PHNA. Vitamin E cukup murah dan relatif tidak berefek samping. Sebuah studi di Jepang membuktikan bahwa α -tocopherol (300mg/hari) memperbaiki histologi steatohepatitis, menurunkan kadar *plasma*

transforming-growth factor α 1 (suatu marker yang berkorelasi dengan inflamasi dan fibrosis hepar), dan menurunkan ALT serum.⁽³⁰⁾ Pada pasien pediatri, penurunan ALT secara bermakna juga terlihat setelah pemberian vitamin E sebesar 400-1200 IU per hari selama 4-10 bulan.⁽³¹⁾

Asam ursodeoksikolat adalah suatu bahan sitoprotektif agent yang mencegah kerusakan membran hepatosit. Sebuah studi yang dilakukan Lindor dkk membandingkan efek asam ursodeoksikolat dengan plasebo,⁽³²⁾ namun ternyata keduanya tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada biopsi. Pada studi sebelumnya, penurunan ALT, γ -GT, fosfatase alkali dan derajat steatosis terlihat secara bermakna setelah penggunaan asam ursodeoksikolat dibandingkan dengan klofibrat.⁽³³⁾ Efek asam ursodeoksikolat terhadap perbaikan histologi hati memang tampaknya masih belum konsisten, meskipun demikian tetaplah rasional memberikan obat ini bila efek yang diharapkan adalah menurunkan enzim hati.

Penelitian-penelitian dalam beberapa tahun belakangan ini mengindikasikan bahwa *insulin sensitizer* adalah agen terapeutik yang cukup menarik. Sebuah studi klinik di Italia pada pasien-pasien PHNA nondiabetik⁽³⁴⁾ membandingkan efek metformin (2 gram/hari) dengan vitamin E atau diet. Dibandingkan dengan vitamin E, metformin lebih unggul dalam hal penurunan ALT, sedangkan bila dibandingkan dengan diet saja, metformin tidak lebih unggul secara bermakna dalam hal penurunan ALT dan IMT. Dari hasil biopsi didapatkan pula bahwa metformin secara bermakna menurunkan lemak hepar, nekroinflamasi dan fibrosis.

Rosiglitazone adalah *insulin sensitizer* baru, yang merupakan agonis *peroxisome proliferators-activated receptor- α* (PPAR- α). Obat ini meningkatkan kerja insulin di jaringan perifer maupun hepar. Pada sebuah uji coba di Finlandia⁽³⁵⁾ pada subjek-subjek diabetik dengan PHNA, rosiglitazone (8 mg/hari) menurunkan

lemak hepar dan meningkatkan ambilan glukosa (terutama di jaringan perifer), sedangkan metformin tidak. Metformin hanya meningkatkan ambilan glukosa di hepar tanpa mempengaruhi kandungan lemak hepar. Sibutramine cukup efektif untuk menurunkan berat badan dengan memperpanjang masa *satiety*. Selain itu, sibutramine mempunyai efek-efek metabolik yang menguntungkan, seperti penurunan HbA1c, perbaikan sensitivitas insulin, penurunan leptin dan peningkatan adiponectin, sehingga tampaknya obat ini juga berguna untuk pasien-pasien PHNA.⁽³⁶⁾

Telah diteliti pula peran losartan pada PHNA di Jepang.⁽³⁷⁾ Ternyata losartan secara signifikan menurunkan kadar *plasma transforming growth factor $\alpha 1$* , salah satu petanda fibrosis hati. Selain itu, losartan memperbaiki histologi hepar dan menurunkan kadar ALT. Namun hal ini masih harus dikonfirmasi dengan studi-studi selanjutnya. Selain dengan obat-obatan yang telah diuraikan di atas, penatalaksanaan PHNA juga mencakup penatalaksanaan penyakit hati pada umumnya. Pasien harus menghindari alkohol dan substansi-substansi lain yang dapat memperburuk fungsi hepar. Bila sudah timbul sirosis, maka penatalaksanaan difokuskan pada pencegahan progresivitas dan komplikasi penyakit. Pada pasien-pasien dengan penyakit hati kronis dan obesitas sekaligus, penurunan berat badan dan olah raga menurunkan kadar enzim hepar dan memperbaiki kualitas hidup.⁽³⁸⁾ Penurunan berat badan pada pasien-pasien dengan hepatitis virus⁽³⁹⁾ bukan hanya mengurangi derajat steatosis dan kadar ALT, tetapi juga memperbaiki fibrosis walaupun virus tetap ada.

Tantangan dan kendala

Masih banyak tantangan dan kendala yang dihadapi dalam penanganan PHNA. Perlemakan hati sederhana dan steatohepatitis yang lebih progresif hanya dapat dibedakan secara

histologis dengan biopsi, yang sulit dikerjakan dan menjadi kendala dalam banyak penelitian. Sejauh ini belum ada petanda (*surrogate marker*) fibrosis yang cukup sensitif maupun spesifik. Selain itu kadar ALT serum pun dapat normal pada sirosis. Dengan adanya keterbatasan-keterbatasan tersebut, sulit untuk mengidentifikasi pasien-pasien dengan risiko sirosis yang tinggi dan yang perlu mendapatkan terapi intensif. Peran biopsi hati untuk diagnosis dan mengarahkan terapi masih menjadi pro dan kontra. Di satu sisi, bila terlihat fibrosis dan sirosis pada sampel jaringan, pasien dan dokter dapat lebih termotivasi untuk mengatasi PHNA. Di sisi lain, modifikasi faktor risiko pun sudah harus dimulai tanpa mempedulikan temuan histologis,⁽⁴⁰⁾ dan pada umumnya kelainan-kelainan metabolik pada pasien PHNA (misalnya dislipidemia, toleransi glukosa terganggu) adalah target terapi yang lebih penting daripada PHNA itu sendiri.

KESIMPULAN

PNHA umumnya asimtomatik dan harus dicurigai pada pasien dengan obesitas dan diabetes tipe 2. ALT meningkat dan pada ultrasonografi abdomen didapatkan gambaran perlemakan hati. Diagnosis ditegakkan setelah menyingkirkan kausa penyakit hati kronis yang lain seperti alkohol, virus, obat-obatan. Namun diagnosis definitif adalah dengan biopsi hati yang sejauh ini masih menjadi kendala. Sejauh ini belum ada petanda fibrosis yang cukup sensitif dan spesifik sebagai pengganti biopsi hati. Penatalaksanaan harus holistik berpusat pada perbaikan resistensi insulin dan metabolisme. Berat badan harus diturunkan bertahap dengan diet dan olah raga. Vitamin E dan asam ursodeoksikolat dapat diberikan karena menurunkan ALT; metformin dan atau rosiglitazon dapat meningkatkan sensitivitas insulin.

Daftar Pustaka

1. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough, et al. Association of nonalcoholic fatty Liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
2. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M, et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; 27: 142-9.
3. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: the dionysos study. *Hepatology* 1994; 20: 1442-9.
4. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-7.
5. Marchesini G, Brizi M, Binchi G, Tomsetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
6. Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean Town. *Hepatology* 2005; 41: 1151-9.
7. Hasan I, Lesmana LR, Gani RA, Machmud R, Akbar N, Noer HMS, et al. Prevalance and risk factors for non alcoholic fatty liver in Indonesia. PIN XIV PPHI, Konas XIII PGI-PEGI, Surabaya 2007.
8. Marceau P, Biron F, Hould FS, Mrceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-7.
9. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Kempf J. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2004; 53: 2623-32.
10. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. The emerging problem of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Rom J Gastroenterol* 2005; 14: 43-51.
11. Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27: 2057-66.
12. Trujillo MF, Scherer PE. Adiponectin. *Journey from Care* 2004; 27: 2057-66.
13. Wigg AJ, Roberts-Thomson I, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-11.
14. Mofrad PS, Sanyal AJ. Gastroenterology expert column: nonalcoholic fatty liver disease. *Gen Med* 2003; 5: 2.
15. Choudhury J, Sanyal A. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 349-62.
16. Limanond P, Raman SS, Lassman C, Sayre J, Ghobrial RM, Buuttil RW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology* 2004; 230: 276-80.
17. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 619-25.
18. Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Bercich L, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5: 281-5.
19. Moriyasu F, Iijima H, Tsuchiya K, Miyata Y, Furusaka A, Miyahara T. Diagnosis of NASH using delayed parenchymal imaging of contrast ultrasound. *Hepatol Res* 2005; 33: 97-9.
20. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assesment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54.
21. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
22. Ratzui V. Sampling variability of liver biopsy ini nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-906.
23. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165-73.

24. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibro Test-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 6.
25. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de Iasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3498-504.
26. Hui J.M. Beyond insulin resistance in NASH: TNH – alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
27. Angulo P. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 41: 943-9.
28. Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 81-8.
29. Bugianesi E, Marzocchi R, Villanova N, Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 1105-16.
30. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor α 1 level and efficacy of α -tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1667-72.
31. Lavine J. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-8.
32. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-8.
33. Laurin J, Lindor K, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-7.
34. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni Em Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-90.
35. Tiikainen M, Hakkinen AM, Korheninnikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2169-76.
36. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 457-68.
37. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol* 2004; 40: 1222-5.
38. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in ALT, fasting insulin and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413-9.
39. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 89-94.
40. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 249-59.