



## Efektivitas Suplementasi Vitamin E Terhadap Perbaikan Kadar Enzim Transaminase pada Pasien *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

Wella Angelia<sup>1\*</sup>, Diana Sunardi<sup>2</sup>

Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia<sup>1,2</sup>

Email: [wella.angelia@gmail.com](mailto:wella.angelia@gmail.com)<sup>1\*</sup>, [diana\\_sunardi@yahoo.com](mailto:diana_sunardi@yahoo.com)<sup>2</sup>.

### ABSTRAK

**Kata Kunci:** Vitamin E; *Alanine Transaminase*; *Aspartate Aminotransferase*; *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*; NAFLD.

Peningkatan stres oksidatif diketahui berkontribusi dalam progresivitas *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Oleh karena itu, agen antioksidan dibutuhkan untuk melawan efek tersebut, salah satunya yaitu vitamin E. Efektivitas vitamin E dalam memperbaiki kelainan histologis dan biokimia, termasuk *Alanine Transaminase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST), pada pasien NAFLD telah banyak diteliti, namun hasilnya masih belum konklusif. Tujuan dari studi ini adalah untuk mengetahui manfaat suplementasi vitamin E pada pasien NAFLD, khususnya terhadap kadar ALT dan AST. Pencarian literatur melalui Pubmed®, Embase®, Cochrane® dan Scopus®. Istilah Mesh dan judul/abstrak disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel *Randomized Controlled Trials* (RCT) dan *Systematic Review/Meta-analysis* (SR/MA) dari RCT dinilai dan ditinjau secara kritis. Dua dari 3 studi SR/MA serta 1 studi RCT menunjukkan efek signifikan vitamin E terhadap penurunan kadar ALT dan AST, sementara 1 studi SR/MA menunjukkan hasil yang tidak signifikan. Seluruh artikel SR/MA memiliki heterogenitas yang tinggi karena memasukkan studi dengan jumlah subjek yang kecil serta dosis dan durasi intervensi antar studi yang bervariasi. Suplementasi vitamin E dapat memperbaiki kadar ALT dan AST pada pasien NAFLD. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menilai dosis efektif suplementasi vitamin E pada NAFLD.

**Corresponden Author: Wella Angelia**

Email: [wella.angelia@gmail.com](mailto:wella.angelia@gmail.com)

Artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi



### Pendahuluan

Perlemakan hati non alkoholik (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) merupakan penyakit hati kronis paling umum di dunia (Abdel-Maboud et al., 2020; Raza et al., 2021; Vadarlis et al., 2021). Prevalensi NAFLD di seluruh dunia berkisar antara 20–30% (Abdel-Maboud et al., 2020). Di Indonesia, sekitar 30% dari total populasi dewasa mengalami NAFLD. Pada tahun 2007 hingga 2017 ditemukan 406 kasus pasien dengan NAFLD di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (Sarwanti; Stephanie Ria, 2020).

Pemeriksaan laboratorium merupakan salah satu komponen penting dan sering digunakan dalam mendiagnosis penyakit hati, termasuk NAFLD. Kadar *Alanine Transaminase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST) menjadi penanda yang paling umum digunakan pada kerusakan hati. Keduanya merupakan enzim hati yang terlibat dalam metabolisme asam amino serta homeostasis energi. Peningkatan kedua enzim ini mengindikasikan adanya kerusakan hati, salah satunya pada NAFLD (Gallacher & McPherson, 2018; Himel, 2020; McGill, 2016; Sanyal et al., 2015). Selanjutnya, NAFLD dapat berkembang menjadi *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) hingga menjadi sirosis dan mengakibatkan gagal hati yang akan meningkatkan risiko kematian (Ando & Jou, 2021; Chalasani et al., 2018; Jennison et al., 2019; Libman et al., 2019; Powell et al., 2021).

NAFLD dikaitkan dengan gangguan metabolisme yaitu obesitas, diabetes melitus tipe 2, dislipidemia dan hipertensi (Abdel-Maboud et al., 2020; Amanullah et al., 2019; Nagashimada & Ota, 2019). Namun, mekanisme yang mendasari patogenesis NAFLD masih belum jelas. Hipotesis yang paling sering digunakan hingga saat ini menyebutkan bahwa resistensi insulin dan stress oksidatif berperan penting dalam perkembangan NAFLD (Amanullah et al., 2019; Nagashimada & Ota, 2019; Raza et al., 2021; Sarwanti; Stephanie Ria, 2020; Vadarlis et al., 2021). Terkait dengan peningkatan stres oksidatif yang berkontribusi dalam progresivitas NAFLD maka agen antioksidan dibutuhkan untuk melawan efek *Reactive Oxygen Species* (ROS) tersebut.

Penelitian ini memusatkan perhatian pada pemberian vitamin E sebagai terapi untuk *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) dengan mengevaluasi efektivitasnya terhadap kelainan histologis dan biokimia, termasuk kadar ALT dan AST. Meskipun beberapa penelitian memberikan indikasi positif terhadap potensi terapi vitamin E pada NAFLD, adanya ketidakpastian dan perbedaan hasil dalam beberapa studi metaanalisis menunjukkan kebutuhan untuk pemahaman yang lebih mendalam. Gap dalam literatur terletak pada ketidaksepakatan dosis suplementasi vitamin E yang tepat untuk pasien NAFLD, dan oleh karena itu, penelitian ini menekankan perlunya studi RCT yang lebih besar untuk merinci dan menilai dosis efektif suplementasi vitamin E yang dapat memberikan manfaat klinis yang signifikan pada pasien NAFLD. Kebaharuan penelitian ini terletak pada upaya mendekati kompleksitas penggunaan vitamin E dalam manajemen NAFLD dengan menyoroti ketidakpastian yang masih ada dan mendorong pendekatan holistik serta pemahaman yang lebih mendalam melalui metodologi penelitian yang canggih. Fokus pada dosis suplementasi yang tepat menjadikan penelitian ini sebagai kontributor potensial pada pemahaman ilmiah tentang peran vitamin E dalam manajemen NAFLD, memotivasi penelitian lanjutan untuk memberikan panduan praktis bagi praktisi kesehatan dalam pengelolaan pasien NAFLD secara efektif.

Vitamin E merupakan salah satu antioksidan yang banyak direkomendasikan untuk pasien NAFLD (Abdel-Maboud et al., 2020; Amanullah et al., 2019; El Hadi et al., 2018; Larion & Khurana, 2018; Raza et al., 2021; Vadarlis et al., 2021). Efektivitas vitamin E dalam memperbaiki kelainan histologis dan biokimia, termasuk ALT dan AST, pada pasien NAFLD telah banyak diteliti dalam berbagai studi, namun hasilnya masih belum konklusif. Beberapa uji klinis dan tinjauan sistematis menunjukkan adanya potensi

terapi vitamin E pada pasien NAFLD, sementara pada studi metaanalisis lain tidak menunjukkan signifikansi statistik (Abdel-Maboud et al., 2020; Larion & Khurana, 2018; Raza et al., 2021; Vadarlis et al., 2021). Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk menganalisis lebih lanjut mengenai efektivitas suplementasi vitamin E pada pasien dengan NAFLD, terutama dalam memperbaiki kadar enzim transaminase, berdasarkan berbagai literatur yang ada sehingga dapat membantu meningkatkan luaran klinis pasien tersebut.

## Metode Penelitian

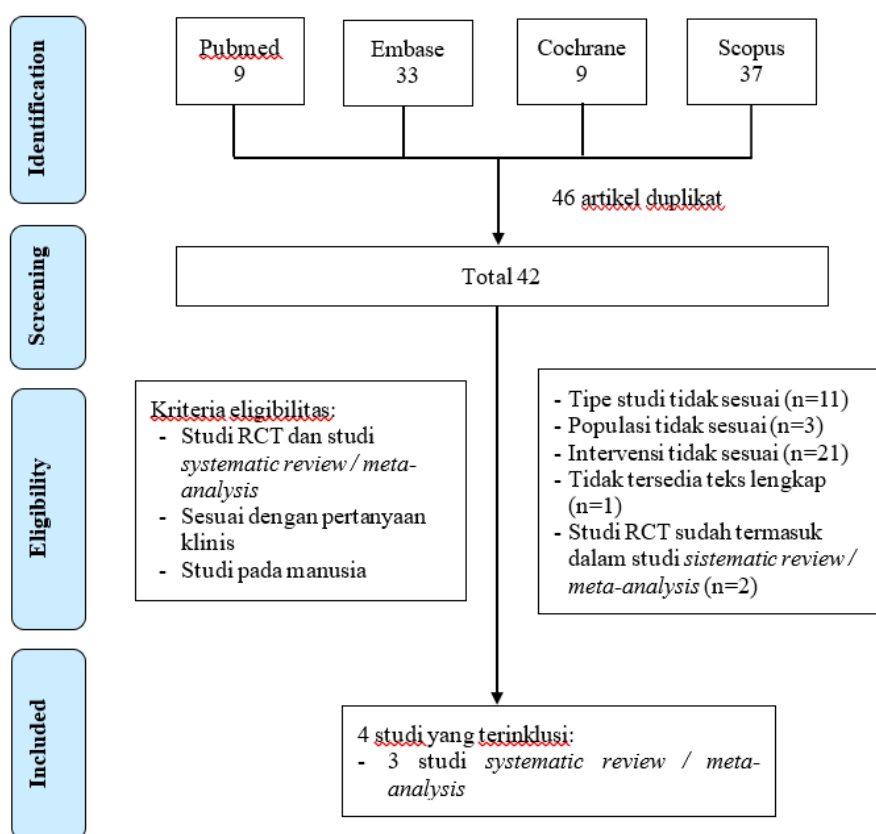
Pencarian literatur melalui Pubmed®, Embase®, Cochrane® dan Scopus® dilakukan pada tanggal 30 Desember 2021 dengan strategi pencarian seperti yang ditunjukkan pada tabel 1, kemudian dilakukan skrining duplikasi dan eligibilitas sesuai gambar 1. Kriteria eligibilitas termasuk studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) dan *Systematic Review/Meta-analysis* (SR/MA) dari RCT pada populasi pasien dewasa dengan diagnosis NAFLD yang mendapatkan suplementasi vitamin E dan dibandingkan dengan plasebo serta memiliki luaran hasil berupa kadar enzim transaminase (ALT dan AST). Selanjutnya, studi yang diambil adalah studi yang dipublikasikan dalam rentang waktu 2017 hingga 2021 dengan menggunakan bahasa inggris serta tersedia dalam bentuk teks lengkap. Studi pada hewan tidak dimasukkan dalam pencarian ini. Selanjutnya dilakukan penilaian kritis dengan menggunakan metode penilaian dari *Centre for Evidence Based Medicine* (CEBM) *University of Oxford* sesuai tipe studi yang didapat.

**Tabel 1. Strategi pencarian artikel**

Database	Strategi Pencarian	Hits
Pubmed	((("vitamin e"[MeSH Terms] OR "vitamin e"[Title/Abstract] OR "tocopherols"[MeSH Terms] OR "Tocopherol"[Title/Abstract] OR "alpha-Tocopherol"[MeSH Terms] OR "alpha-Tocopherol"[Title/Abstract] OR "beta-Tocopherol"[MeSH Terms] OR "beta-Tocopherol"[Title/Abstract] OR "gamma-Tocopherol"[MeSH Terms] OR "gamma-Tocopherol"[Title/Abstract] OR "Tocotrienols"[MeSH Terms] OR "Tocotrienols"[Title/Abstract]) AND (((("Alanine Transaminase"[MeSH Terms] OR "Alanine Transaminase"[Title/Abstract] OR "alt"[Title/Abstract]) AND "Aspartate Aminotransferases"[MeSH Terms] OR "Aspartate Aminotransferase"[Title/Abstract] OR "ast"[Title/Abstract]) AND ("non alcoholic fatty liver disease"[MeSH Terms] OR "non alcoholic fatty liver disease"[Title/Abstract] OR "NAFLD"[Title/Abstract]) AND (("meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "english"[Language]) AND (("meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "english"[Language]) AND (("meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "english"[Language])) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter])	9

Database	Strategi Pencarian	Hits	
Embase	OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))	33	
	No Query #7 #6 AND 'human'/de #6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [2017-2022]/py #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 #4 'non alcoholic' AND fatty AND liver AND disease OR nonalcoholic OR nafld #3 aspartate AND aminotransferase OR ast #2 alanine AND transaminase OR alt #1 ('vitamin e'/exp OR 'vitamin e' OR (('vitamin'/exp OR vitamin) AND e) OR 'tocopherol'/exp OR tocopherol OR 'alpha tocopherol'/exp OR 'alpha tocopherol' OR 'beta tocopherol'/exp OR 'beta tocopherol' OR 'gamma tocopherol'/exp OR 'gamma tocopherol' OR 'tocotrienol'/exp OR tocotrienol) AND 'vitamin e'/exp OR 'vitamin e' OR (('vitamin'/exp OR vitamin) AND e) OR 'tocopherol'/exp OR tocopherol OR 'alpha tocopherol'/exp OR 'alpha tocopherol' OR 'beta tocopherol'/exp OR 'beta tocopherol' OR 'gamma tocopherol'/exp OR 'gamma tocopherol' OR 'tocotrienol'/exp OR tocotrienol		
Cochrane	ID Search Hits	9	
	#1		MeSH descriptor: [Vitamin E] explode all trees
	#2		("vitamin-E"):ti,ab,kw
	#3		("tocopherol"):ti,ab,kw
	#4		("alpha tocopherol"):ti,ab,kw
	#5		("beta tocopherol"):ti,ab,kw
	#6		("gamma tocopherol"):ti,ab,kw
	#7		("tocotrienol"):ti,ab,kw
	#8		MeSH descriptor: [Alanine Transaminase] explode all trees
	#9		("Alanine Transaminase"):ti,ab,kw
	#10		MeSH descriptor: [Aspartate Aminotransferases] explode all trees
	#11		("Aspartate Aminotransferase"):ti,ab,kw
	#12		MeSH descriptor: [Non-alcoholic Fatty Liver Disease] explode all trees
	#13		("non-alcoholic fatty liver disease"):ti,ab,kw
	#14		(NAFLD):ti,ab,kw
	#15		#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
	#16		#8 OR #9
	#17		#10 OR #11
	#18		#12 OR #13 OR #14
#19	#15 AND #16 AND #17 AND #18 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Dec 2021		
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (vitamin AND e) OR TITLE-ABS-KEY (tocopherol) OR TITLE-ABS-KEY (alpha-tocopherol) OR TITLE-ABS-KEY (beta-	37	

Database	Strategi Pencarian	Hits
	tocopherol) OR TITLE-ABS-KEY (gamma-tocopherol) OR TITLE-ABS-KEY (tocotrienol) AND TITLE-ABS-KEY (alanine AND transaminase) OR TITLE-ABS-KEY (alt) AND TITLE-ABS-KEY (aspartate AND aminotransferase) OR TITLE-ABS-KEY (ast) AND TITLE-ABS-KEY (non-alcoholic AND fatty AND liver AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (nafld)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017)) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Randomized Controlled Trial") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Meta Analysis") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Systematic Review"))	



Gambar 1. Diagram strategi pencarian, skrining dan seleksi studi

## Hasil dan Pembahasan

Seperti yang terlihat pada Gambar 1, terdapat 4 studi yang memenuhi syarat, yang terdiri dari 3 studi *systematic review/meta-analysis* dan 1 studi RCT, kemudian dilakukan penilaian kritis menggunakan metode penilaian dari CEBM yang dirangkum dalam tabel 2.

**Tabel 2. Penilaian kritis artikel berdasarkan CEBM**

	<b>Desain studi</b>	<b>Jumlah pasien</b>	<b>Rando misasi</b>	<b>Kesamaan kelompok</b>	<i>Blinding</i>	<b>Perlakuan yang sama</b>	<i>Intention to treat</i>	<b>Pengukuran hasil</b>	<b>Ketepatan</b>	<i>Applic ability</i>	<b>Hasil</b>	<i>Level of Evidence*</i>
(Pervez et al., 2020)	RCT	71	+	+	+	+	+	+	+	Iya	A	2B
(Amanullah et al., 2019)	SR-MA of RCT	889	+	-	+	+	-				B	1A
(Abdel-Maboud et al., 2020)	SR-MA of RCT	1317	+	+	+	+	-				C	1A
(Vadarlis et al., 2021)	SR-MA of RCT	465	+	-	+	+	+				D	1A

Legenda: + dinyatakan dengan jelas, - tidak dilakukan

\*Tingkat bukti berdasarkan *Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) University of Oxford*

SR: *Systematic review* MA: *Meta-analysis*, RCT: *Randomized Controlled Trials*, MD: *mean difference*, ALT: *Alanine Transaminase*, AST: *Aspartate Aminotransferases*

A: Suplementasi tocotrienol secara signifikan menurunkan kadar ALT (MD -8.86 (95 % CI: -11.5, -6.2);  $p < 0.001$ ) dan AST (MD -6.6 (-10.0, -3.08);  $p < 0.001$ )

B: Vitamin E tidak signifikan secara statistik dalam menurunkan kadar ALT (MD -1.96 (95% CI -9.24, 5.31;  $p=0.60$ )) dan AST (MD -11.39 (95% CI -37.15, 13.68;  $p=0.37$ ))

C: Vitamin E secara signifikan dapat menurunkan kadar ALT (MD -20.700, 95% CI (-33.040, -8.360)) dan AST (MD -12.000, 95% CI (-19.452, -4.548) setelah 6 bulan, (MD -18.600, 95% CI (-30.406, -6.794) dan (MD -18.660, 95% CI (-33.062, -4.258) setelah 18 bulan, serta (MD -26.152, 95% CI (-46.498, -5.805) dan (MD -27.327, 95% CI (-49.457, -5.197)) setelah 24 bulan

D: Vitamin E secara signifikan menurunkan kadar ALT (MD -7.37, 95% CI (-10.11, -4.64);  $p < 0.00001$ ) dan AST (MD -5.71, 95%CI (-9.49, -1.93);  $p = 0.003$ )

Studi RCT oleh (Pervez et al., 2020) pada 71 pasien yang direkrut dari pusat rujukan pemeriksaan USG di Institut Radiologi Angkatan Bersenjata Rawalpindi selama periode antara Oktober 2015 dan Maret 2016 dengan kriteria inklusi: pasien pria dan wanita usia 20–70 tahun, pada pemeriksaan USG terbukti adanya *fatty liver*, *fatty liver index* (FLI)  $\geq 60$ , peningkatan persisten ringan sampai sedang dari kadar ALT dan AST yaitu tidak lebih besar dari 4 kali lipat batas masing-masing (42 IU/L dan 37 IU/L) sedangkan kriteria eksklusi berupa hepatitis B dan C, penyakit hati alkoholik, hepatitis autoimun, hemokromatosis, penyakit Wilson, keganasan, kardiovaskular, pernapasan dan gangguan ginjal, kehamilan atau menyusui serta riwayat menggunakan obat penurun lemak atau hepatotoksik atau herbal atau suplemen vitamin. Kriteria yang digunakan untuk menyingkirkan penyakit hati alkoholik adalah riwayat konsumsi alkohol rata-rata  $> 30$  g/hari pada pria dan  $>20$  g/hari pada wanita, baik saat ini atau untuk periode lebih dari tiga bulan berturut-turut dalam 2 tahun sebelum skrining. Pasien dilakukan randomisasi menjadi dua kelompok yaitu kelompok intervensi yang mendapatkan 2 kapsul tocotrienol 300 mg per hari (1 kapsul di pagi hari bersamaan dengan sarapan dan 1 kapsul di malam hari saat makan malam) dan kelompok kontrol yang mendapatkan placebo berupa 2 kapsul sukrosa 50 mg yang dikonsumsi pada waktu yang sama seperti kelompok intervensi). Kedua kelompok pasien serta investigator juga dilakukan *blinded*. Selanjutnya, analisis dilakukan secara *intention to treat* dengan SPSS 21 dan didapatkan hasil adanya penurunan kadar ALT dan AST secara signifikan (MD  $-8.86$  (95 % CI:  $-11.5, -6.2$ );  $p < 0.001$ ) dan (MD  $-6.6$  ( $-10.0, -3.08$ );  $p < 0.001$ ).

Studi kedua oleh (Amanullah et al., 2019) yang menganalisis 889 pasien dengan rata-rata kisaran usia  $9.88 \pm 3.97$  hingga  $59.40 \pm 6.0$  tahun dari 5 studi RCT pada populasi dewasa dan 4 studi RCT pada populasi anak. Semua studi memiliki variasi dosis, durasi dan frekuensi suplementasi vitamin E. Lima studi menunjukkan efek vitamin E terhadap kadar ALT, sementara 4 studi menunjukkan efek terhadap kadar AST, dimana didapatkan hasil bahwa vitamin E tidak signifikan secara statistik dalam menurunkan kadar ALT (MD  $-1.96$  (95% CI  $-9.24, 5.31$ ;  $p=0.60$ ),  $I^2=67\%$ ) dan AST (MD  $-11.39$  (95% CI  $-37.15, 13.68$ ;  $p=0.37$ ),  $I^2=99\%$ ) yang dibandingkan dengan placebo.

Penelitian (Abdel-Maboud et al., 2020) melakukan analisis pada 1317 pasien dari 8 studi RCT pada populasi dewasa dan 7 studi RCT pada populasi anak. Semua studi memiliki variasi dosis dan frekuensi suplementasi vitamin E. Periode *follow-up* berkisar antara 1 bulan hingga 24 bulan. Secara keseluruhan, vitamin E secara signifikan dapat menurunkan kadar ALT pada kedua populasi (MD  $-11.43$ , 95% CI ( $-17.493, -5.367$ );  $p = 0.000$ ,  $I^2 = 71.47\%$ ) dimana pada populasi dewasa didapatkan bahwa penurunan kadar ALT (MD  $-20.700$ , 95% CI ( $-33.040, -8.360$ )) setelah 6 bulan, (MD  $-18.600$ , 95% CI ( $-30.406, -6.794$ ) setelah 18 bulan, serta (MD  $-26.152$ , 95% CI ( $-46.498, -5.805$ ) setelah 24 bulan. Begitu pula efek vitamin E terhadap kadar AST dimana secara keseluruhan didapatkan penurunan kadar AST secara signifikan (MD  $-6.766$ , 95% CI ( $-11.686, -1.8466$ );  $p = 0.000$ ,  $I^2 = 81.3\%$ ). Pada populasi dewasa, vitamin E dapat menurunkan kadar AST (MD  $-12.000$ , 95% CI ( $-19.452, -4.548$ ) setelah 6 bulan, (MD  $-18.660$ , 95% CI ( $-33.062, -4.258$ ) setelah 18 bulan, serta (MD  $-27.327$ , 95% CI ( $-49.457, -5.197$ )) setelah 24 bulan.

Selanjutnya, studi SR-MA oleh (Vadarlis et al., 2021) pada 465 pasien dewasa dari 8 studi RCT yang menganalisis efek pemberian vitamin E dibanding plasebo terhadap kadar enzim transaminase didapatkan bahwa vitamin E secara signifikan menurunkan kadar ALT (MD  $-7.37$ , 95% CI  $(-10.11, -4.64)$ ;  $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 0\%$ ) dan AST (MD  $-5.71$ , 95%CI  $(-9.49, -1.93)$ ;  $p = 0.003$ ,  $I^2 = 68\%$ ).

Berdasarkan hasil telaah kritis didapatkan bahwa suplementasi vitamin E dapat memperbaiki kadar enzim transaminase pada pasien NAFLD. Dua dari 3 studi SR/MA serta 1 studi RCT menunjukkan efek signifikan vitamin E terhadap penurunan kadar ALT dan AST, sementara 1 studi SR/MA menunjukkan hasil yang tidak signifikan.

Vitamin E merupakan salah satu agen antioksidan yang berperan dalam membentuk kompleks dengan elektron radikal bebas dan melindungi terjadinya peroksidasi lipid. Pada NAFLD, vitamin E juga diketahui dapat menghambat sitokin *transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ) yang terkait dengan terjadinya fibrosis hati dan apoptosis hepatosit (Amanullah et al., 2019; El Hadi et al., 2018; Raza et al., 2021). Studi meta-analisis sebelumnya oleh (Sato et al., 2015) menunjukkan bahwa vitamin E secara signifikan dapat memperbaiki fungsi hati yang ditandai dengan perbaikan parameter biokimia serta perbaikan histologi hati pada pasien NAFLD. Dua studi metaanalisis saat ini, (Abdel-Maboud et al., 2020) dan (Vadarlis et al., 2021) juga menunjukkan hasil yang sama. Begitu pula pada studi RCT oleh (Pervez et al., 2020) juga didapatkan adanya perbaikan parameter biokimia, termasuk ALT dan AST.

Pada studi SR-MA oleh (Amanullah et al., 2019), peneliti menyimpulkan bahwa suplementasi vitamin E secara signifikan dapat memperbaiki parameter biokimia dan histologi pada populasi dewasa dengan NAFLD. Namun, kesimpulan tersebut tidak konklusif karena peneliti menggabungkan studi RCT pada populasi dewasa dan anak saat melakukan meta-analisis dan hasilnya tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

Tiga studi SR-MA dalam tinjauan ini memiliki heterogenitas yang cukup tinggi karena memasukkan studi dengan jumlah subjek yang kecil serta dosis dan durasi intervensi antar studi yang bervariasi. Pada berbagai uji klinis terdapat variasi dosis vitamin E yang digunakan, dimana dosis yang umum digunakan adalah 400-800 IU perhari (Abdel-Maboud et al., 2020; Amanullah et al., 2019; Larion & Khurana, 2018; Vadarlis et al., 2021). Pada studi (Abdel-Maboud et al., 2020) menggunakan rentang dosis 400-1000 IU perhari dalam waktu 3-24 bulan. Studi (Vadarlis et al., 2021) menggunakan dosis 400-800 IU perhari selama 2-24 bulan. Begitu pula pada studi (Amanullah et al., 2019) juga menggunakan rentang dosis yang sama dengan durasi selama 3-30 bulan. Sementara itu, pada studi RCT oleh (Pervez et al., 2020) menggunakan dosis 400 IU perhari selama 6 bulan.

Dosis vitamin E yang tepat untuk pasien NAFLD masih diperdebatkan hingga saat ini. Namun, American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) dan European Association for the Study of the Liver (EASL) merekomendasikan pemberian vitamin E (800 IU/hari) pada pasien dewasa nondiabetes dengan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) yang terbukti dengan biopsy (Larion & Khurana, 2018; Raza et al., 2021). Di sisi lain, beberapa studi meta-analisis sebelumnya menyebutkan bahwa



pemberian dosis tinggi vitamin E dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas (Abdel-Maboud et al., 2020; Larion & Khurana, 2018). Namun, pada meta-analisis lainnya menyebutkan bahwa pemberian vitamin E hingga dosis 5500 IU perhari tidak menyebabkan kematian (Abdel-Maboud et al., 2020). Oleh karena itu, kesimpulan tersebut masih belum konklusif sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut dan komprehensif untuk mengetahui dosis aman vitamin E yang dapat digunakan.

Protokol standar untuk tatalaksana NAFLD masih belum ada hingga saat ini. Namun, farmakoterapi yang diimbangi dengan strategi modifikasi gaya hidup untuk membantu memperbaiki kondisi sindrom metabolik yang mendasari penyakit selalu digunakan dalam tatalaksana pasien NAFLD (Chalasan et al., 2018; Jennison et al., 2019; Stefan et al., 2019). Pada beberapa RCT yang termasuk dalam ketiga studi SR-MA di tinjauan ini juga mengkombinasikan pemberian vitamin E dengan modifikasi gaya hidup. Selain itu, beberapa RCT dalam studi (Abdel-Maboud et al., 2020) dan (Amanullah et al., 2019) juga mengkombinasikan pemberian vitamin E dengan antioksidan lainnya sehingga kemungkinan bias tidak dapat disingkirkan. Namun, di sisi lain, RCT oleh (Pervez et al., 2020) hanya menggunakan vitamin E tanpa kombinasi intervensi lain sehingga dapat menghindari terjadinya bias.

### **Kesimpulan**

Pemberian vitamin E pada pasien NAFLD dapat membantu mencegah perkembangan penyakit lebih lanjut, yang salah satunya ditandai dengan perbaikan kadar ALT dan AST. Akan tetapi, dosis suplementasi vitamin E yang tepat pada pasien NAFLD masih diperdebatkan hingga saat ini. Oleh karena itu, diperlukan studi RCT yang lebih besar untuk menilai dosis efektif suplementasi vitamin E yang dapat digunakan pada pasien NAFLD. Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dan tidak ada sponsor pendanaan terkait penulisan naskah ini.

## Bibliografi

- Abdel-Maboud, M., Menshaw, A., Menshaw, E., Emara, A., Ashandidy, M., & Eid, M. (2020). The efficacy of vitamin E in reducing non- alcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *13*, 1–18. <https://doi.org/10.1177/https>
- Amanullah, I., Khan, Y. H., Anwar, I., Gulzar, A., Mallhi, T. H., & Raja, A. A. (2019). Effect of Vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgraduate Medical Journal*, *95*(1129), 601–611. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136364>
- Ando, Y., & Jou, J. H. (2021). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clinical Liver Disease*, *17*(1), 23–28. <https://doi.org/10.1002/cld.1045>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, *67*(1), 328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- El Hadi, H., Vettor, R., & Rossato, M. (2018). Vitamin E as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease: Reality or myth? *Antioxidants*, *7*(12), 1–13. <https://doi.org/10.3390/antiox7010012>
- Gallacher, J., & McPherson, S. (2018). Practical Diagnosis and Staging of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review. *European Medical Journal*, *June*, 108–118. <https://doi.org/10.33590/emj/10314271>
- Himel, N. H. (2020). Liver Function tests : Significance of ALT ( Alanine aminotransferase ) and AST Liver Function tests : Significance of ALT ( Alanine aminotransferase ) and AST ( Aspartate aminotransferase ) as markers of Liver injury. *ResearchGate*, *June*, 3–6.
- Jennison, E., Patel, J., Scorletti, E., & Byrne, C. D. (2019). Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Medical Journal*, *95*(1124), 314–322. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136316>
- Larion, S., & Khurana, S. (2018). Clinical studies investigating the effect of vitamin E therapy in patients with NASH. *Clinical Liver Disease*, *11*(1), 16–21. <https://doi.org/10.1002/cld.687>
- Libman, H., Jiang, Z. G., Tapper, E. B., & Reynolds, E. E. (2019). How would you manage this patient with nonalcoholic fatty liver disease? *Annals of Internal Medicine*, *171*(3), 199–207. <https://doi.org/10.7326/M19-1125>
- McGill, M. R. (2016). The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI Journal*, *15*(December), 817–828. <https://doi.org/10.17179/excli2016-800>

- Nagashimada, M., & Ota, T. (2019). Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life*, *71*(4), 516–522. <https://doi.org/10.1002/iub.1991>
- Pervez, M. A., Khan, D. A., Slehria, A. U. R., & Ijaz, A. (2020). Delta-tocotrienol supplementation improves biochemical markers of hepatocellular injury and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, *52*. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102494>
- Powell, E. E., Wong, V. W. S., & Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*, *397*, 2212–2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
- Raza, S., Tewari, A., Rajak, S., & Sinha, R. A. (2021). Vitamins and non-alcoholic fatty liver disease: A molecular insight. *Liver Research*, *5*(2), 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2021.03.004>
- Sanyal, D., Mukherjee, P., Raychaudhuri, M., Ghosh, S., Mukherjee, S., & Chowdhury, S. (2015). Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *19*(5), 597–601. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.163172>
- Sarwanti; Stephanie Ria, M. K. (2020). Peran cd44 pada progresivitas non alcoholic steatohepatitis (nash). *Majalah Patologi Indonesia*, *29*(Vol 29 No 2), 71–81.
- Sato, K., Gosho, M., Yamamoto, T., Kobayashi, Y., Ishii, N., Ohashi, T., Nakade, Y., Ito, K., Fukuzawa, Y., & Yoneda, M. (2015). Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*, *31*(7–8), 923–930. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.11.018>
- Stefan, N., Häring, H. U., & Cusi, K. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, *7*(4), 313–324. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30154-2)
- Vadarlis, A., Antza, C., Bakaloudi, D. R., Doundoulakis, I., Kalopitas, G., Samara, M., Dardavessis, T., Maris, T., & Chourdakis, M. (2021). Systematic review with meta-analysis: The effect of vitamin E supplementation in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, *36*(2), 311–319. <https://doi.org/10.1111/jgh.15221>