

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

NAFLD adalah kondisi yang berasal dari abnormalitas akumulasi lemak di dalam hati tanpa asupan alkohol yang berlebihan (Sanyal *et al.*, 2015). Karakteristik dari NAFLD adalah steatosis, inflamasi, *ballooning*, dan fibrosis (Chalasanani *et al.*, 2012). NAFLD diklasifikasikan dalam *non-alcoholic fatty liver* (NAFL) dan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) (Chalasanani *et al.*, 2012). NAFL didefinisikan sebagai gangguan hati yang relatif jinak ditandai dengan keberadaan steatosis tanpa adanya *ballooning* dan inflamasi (Chalasanani *et al.*, 2012). Sedangkan NASH ditandai dengan adanya steatosis, *ballooning*, dengan atau tanpa adanya inflamasi (Chalasanani *et al.*, 2012). NASH adalah faktor risiko penting untuk pengembangan sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Esler dan Bence, 2019).

NAFLD adalah penyebab paling umum penyakit hati 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 98% pada individu obesitas non diabetes (Schwenger dan Allard, 2014). Patogenesis NAFLD berkaitan erat dengan penumpukan lemak di hati. Penumpukan lemak di hati berasal dari pembebasan *free fatty acid* (FFA) di jaringan adiposa melalui lipolisis, penyerapan asam lemak dari sirkulasi, dan *de novo lipogenesis* (DNL) (Lambert *et al.*, 2014).

Lemak makanan dipecah menjadi trigliserida di usus dan diangkut dalam bentuk kilomikron menuju ke jaringan adiposa. Ketika kilomikron mencapai jaringan adiposa, trigliserida dalam kilomikron akan mengalami penguraian oleh enzim LPL yang berasal dari endotel sehingga terbentuk

FFA dan kilomikron remnant (Fielding, 2011). FFA dapat disimpan sebagai trigliserida kembali di jaringan adiposa, tetapi bila terlalu banyak akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserida hati. Sedangkan kilomikron remnant akan dimetabolisme di hati sehingga menjadi trigliserida (Donnelly *et al.*, 2005). Trigliserida diekspor dari hati sebagai VLDL dan dikirim ke jaringan adiposa (Frayn dan Kingman, 1995).

Jaringan adiposa menyimpan lemak berlebihan akan menyebabkan peningkatan massa jaringan. Peningkatan tersebut menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia adiposit (Lee *et al.*, 2014). Hal tersebut menyebabkan yang mengakibatkan kematian sel dan memicu ekspresi dan perekrutan mediator inflamasi (Alkhoury *et al.*, 2010). Akibatnya, jaringan adiposa menghidrolisis trigliserida intraseluler serta melepaskan FFA ke sirkulasi dengan cepat. Obesitas jaringan adiposa juga menyebabkan resistensi insulin dan menekan kemampuan adiposit untuk mengambil lemak dari kilomikron dan VLDL. Hal tersebut menyebabkan peningkatan sirkulasi FFA ke hati. Peningkatan lemak dalam jaringan adiposa juga dapat menyebabkan peningkatan lipolisis dan menyebabkan FFA yang masuk ke hati menjadi tinggi serta memicu respons peradangan yaitu *ballooning* (Adam, 2009).

Perkembangan NAFLD semakin pesat di dunia seiring dengan perubahan gaya hidup (Fan dan Cao, 2013). Di antara faktor risiko yang diketahui untuk pengembangan NAFLD adalah kebiasaan diet yang tidak memadai, khususnya asupan lemak yang berlebihan. Namun, studi *in vivo* dan manusia tentang efek lemak pada pengembangan NAFLD masih terbatas. Kebanyakan penelitian pada model hewan coba berfokus pada HFD lemak babi, meskipun lemak lain banyak digunakan di dunia ini. NAFLD diinduksi HFD di hewan percobaan adalah metode yang disukai untuk mereproduksi kondisi yang diamati pada manusia, termasuk aspek

biokimia dan histopatologis dari perkembangan NAFLD (Matsutomo *et al.*, 2013).

*High fat diet* (HFD) banyak digunakan sebagai model untuk menginduksi NAFLD. HFD mengandung komposisi lemak yang berlebih (>40% kcal) dan diberikan secara *ad libitum* pada hewan coba dalam jangka waktu tertentu (Licholai *et al.*, 2018). Lemak yang digunakan untuk pembuatan HFD adalah lemak berwujud padat maupun semipadat pada suhu kamar sehingga dapat dibentuk pellet. Variasi jenis lemak yang digunakan sangat penting, karena bukti *in vitro* menunjukkan perbedaan macam asam lemak memberikan efek berbeda pada hepatosit (Juarez *et al.*, 2015).

Lemak berdasarkan jenisnya dibedakan menjadi *saturated fatty acid* (SFA), *monounsaturated fatty acid* (MUFA), dan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA). SFA yang dominan adalah asam palmitat dan komponennya terutama berasal dari sumber hewani (daging, lemak, dan susu). Adapun MUFA adalah lemak utama yang ada pada tanaman, biji-bijian, dan kacang-kacangan. Sedangkan PUFA yang dominan adalah asam linoleat ( $\omega$ -6 PUFA) dan asam  $\alpha$ -linolenat ( $\omega$ -3 PUFA) yang banyak ditemukan dalam biji, sayuran, dan ikan (Duwaerts *et al.*, 2019).

Bahan yang dapat digunakan untuk pembuatan HFD diantaranya lemak sapi, *ghee*, minyak samin nabati, dan minyak jagung. Lemak sapi dan *ghee* dominan akan kandungan SFA yaitu 55,4% dan 61,9% (Hwang, 2009; Arrazola *et al.*, 2018). Adapun minyak samin dominan akan kandungan MUFA yaitu sebesar 40,1%. Sedangkan minyak jagung kaya akan kandungan  $\omega$ -6 PUFA yaitu sebesar 50,4% (Food Standards Agency, 2002).

SFA merupakan lemak yang toksik pada banyak jenis sel. SFA dapat melukai hepatosit secara langsung melalui variasi mekanisme yaitu menginduksi stres retikulum endoplasma yang mengarah ke apoptosis

mitokondria intrinsik, dan aktivasi mediator inflamasi (Barreyro *et al.*, 2007; Csak *et al.*, 2011). Penelitian pada manusia yang membandingkan SFA dengan PUFA menunjukkan bahwa SFA memiliki kecenderungan lebih besar untuk menginduksi resistensi insulin, NAFLD, dan mediator inflamasi (Ajuwon dan Spurlock, 2005). Adapun MUFA menyebabkan hiperplasia adiposit dan menyebabkan resistensi insulin. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diet yang diperkaya MUFA menginduksi perlemakan hati lebih banyak daripada diet SFA pada jumlah kalori yang sama (Duwaerts *et al.*, 2017).  $\omega$ -6 PUFA dapat memicu mediator-mediator inflamasi yaitu akumulasi asam arakidonat yang meregulasi produksi sitokin pro inflamasi, sedangkan  $\omega$ -3 PUFA banyak terkandung dalam minyak ikan justru dapat menekan mediator-mediator inflamasi dan mampu mencegah serta mengobati NAFLD yang diinduksi HFD (Barden *et al.*, 2016; Innes dan Calder, 2018).

HFD umumnya menerapkan pola makan rendah karbohidrat namun tinggi lemak. Setelah cadangan glukosa dalam tubuh akan habis, tubuh akan menggunakan lemak sebagai alternatif sumber energi yang didapatkan dari pembongkaran jaringan adiposa (Shilpa dan Mohan, 2018). Asam lemak bebas akan segera berdifusi ke sirkulasi dan menyebabkan meningkatnya kadar asam lemak dalam darah. Asam lemak yang meningkat dalam darah akan diambil oleh hati sehingga menyebabkan penumpukan lemak di dalam hati (Murry, 2002). Tubuh memerlukan bermacam-macam asam lemak dengan derajat kejenuhan yang berbeda-beda. Pada defisiensi PUFA, tubuh berusaha mengkompensasi kebutuhannya dengan jalan mensintesis sendiri asam lemak tersebut dari SFA dan MUFA. Hal ini menyebabkan pembongkaran SFA/MUFA menjadi lebih besar. Defisiensi PUFA juga menyebabkan perlemakan hati lebih parah karena tingginya SFA yang diambil hati (Albert, 2000).

Kejenuhan dan ukuran rantai karbon asam lemak juga mempengaruhi metabolismenya di dalam tubuh. SFA dan MUFA cenderung sulit untuk dijadikan energi segera setelah diserap, sehingga lebih banyak disimpan di jaringan adiposa. Namun, apabila tubuh kekurangan energi, maka akan terjadi pembongkaran asam lemak yang besar-besaran di jaringan adiposa. Sedangkan PUFA cenderung segera dioksidasi untuk dijadikan sebagai energi dalam tubuh atau dimasukkan ke fungsi lain misalnya menyusun membran sel (Hariri dan Thibault, 2010).

Hati mengatur metabolisme beberapa parameter biokimia, salah satunya trigliserida. Selain itu, lemak dalam tubuh juga dimetabolisme menjadi trigliserida (Adam, 2009). Oleh karena itu, pengecekan terhadap kadar trigliserida serum juga penting dilakukan. SFA dan MUFA menyebabkan kenaikan kadar trigliserida serum (Johnson dan Saikia, 2009). Adapun  $\omega$ -6 PUFA tidak memiliki efek terhadap kadar trigliserida serum. Sedangkan  $\omega$ -3 PUFA justru dapat menyebabkan penurunan trigliserida serum (Juan *et al.*, 2010).

Berdasarkan uraian di atas, keberhasilan pembuatan HFD akan sangat menentukan model NAFLD. Untuk itu, perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh variasi HFD terhadap kadar trigliserida serum dan histologi hati sebagai metode dalam menentukan dan mengembangkan model NAFLD.

## 1.2 Rumusan Masalah

- (1) Bagaimana pengaruh pemberian variasi *high fat diet* (HFD) terhadap kadar trigliserida serum pada pengembangan model NAFLD di mencit ?
- (2) Bagaimana pengaruh pemberian variasi *high fat diet* (HFD) terhadap histologi hati pada pengembangan model NAFLD di mencit ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menguji pengaruh pemberian variasi *high fat diet* (HFD) pada pengembangan model NAFLD di mencit.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- (1) Menguji pengaruh pemberian variasi *high fat diet* (HFD) terhadap kadar trigliserida serum pada pengembangan model NAFLD di mencit.
- (2) Menguji pengaruh pemberian variasi *high fat diet* (HFD) terhadap histologi hati pada pengembangan model NAFLD di mencit.

## 1.4 Manfaat Penelitian

- (1) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian variasi *high fat diet* (HFD) terhadap kadar trigliserida serum dan histologi hati pada pengembangan model NAFLD di mencit.
- (2) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi berupa pengembangan model NAFLD yang diinduksi HFD untuk digunakan mempelajari patofisiologi dan kemungkinan terapi NAFLD.