

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Hati adalah organ terbesar dalam tubuh yang memiliki berbagai fungsi penting dengan beragam aktivitas metabolisme yang memainkan peran penting dalam menjaga dan mempertahankan keseimbangan tubuh. Hati memiliki sifat regeneratif dan penyembuhan yang sangat baik. Meski demikian, kerusakan akibat penyakit hati kronis atau infeksi virus dapat menyebabkan hilangnya fungsi hati secara permanen (Yoon No *et al.*, 2015). Penyakit hati baik kronis maupun akut dapat menyebabkan kematian kurang dari empat minggu (Zebua *et al.*, 2012).

Salah satu penyakit yang mengganggu fungsi hati adalah NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). NAFLD awalnya dianggap sebagai penyakit negara maju karena kelimpahan makanan kaya energi dan gaya hidup tidak sehat. Sebuah studi melaporkan adanya peningkatan prevalensi NAFLD yang terjadi di Eropa dan Amerika Serikat. Namun dalam beberapa dekade terakhir juga terjadi peningkatan prevalensi NAFLD yang signifikan di Asia. Prevalensi NAFLD pada beberapa negara di Asia Selatan dan Asia Tenggara bervariasi, yakni dari 9–45%. Perkiraan terendah (8,7-18%) umumnya dari daerah pedesaan yang aktif secara fisik dan lebih miskin (Farrell *et al.*, 2013). Prevalensi NAFLD di negara barat mencapai 15 – 30% dalam populasi. Risikonya meningkat hingga 58% pada individu *overweight* dan dapat meningkat hingga 98% pada individu obesitas non diabetes (Schwenger dan Allard, 2014). NAFLD di Eropa dan Amerika Serikat biasanya dihubungkan dengan obesitas dan resistensi insulin. Namun pada negara-negara Asia, penyakit ini dapat muncul pada *body mass index* (BMI) yang rendah (Dowman *et al.*, 2016).

NAFLD berhubungan erat dengan komponen-komponen sindrom metabolik, seperti obesitas sentral, resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2, dan dislipidemia. Peningkatan kondisi sindrom metabolik akan meningkatkan risiko NAFLD. Banyak studi menyatakan individu dengan NAFLD memiliki risiko lebih tinggi mengalami sindrom metabolik dan kematian dibandingkan dengan populasi pada umumnya (Kwon *et al.*, 2012). Dijelaskan dalam beberapa studi bahwa NAFLD ditandai oleh akumulasi lemak yang berlebihan ( $\geq 5\%$  dari hepatosit) atau disebut juga steatosis di hati pada individu dengan riwayat konsumsi alkohol sedikit (kurang dari 20 g perhari) atau tidak sama sekali (Bellentani dan Marino, 2009; Hashimoto *et al.*, 2013; Loomba dan Sanyal, 2013). NAFLD diklasifikasikan menjadi dua sub tipe utama, yakni steatosis sederhana (NAFL) yang jarang berkembang menjadi sirosis dan steatohepatitis (NASH) yang dapat berkembang menjadi sirosis dan memicu mortalitas hati (Loomba dan Sanyal, 2013).

Walaupun patogenesis NAFLD dan perkembangannya menjadi fibrosis belum diketahui jelas, namun teori “*two-hit*” merupakan teori terkemuka mengenai patogenesis NAFLD tersebut. Serangan atau *hit* pertama adalah perubahan metabolisme awal, seperti resistensi insulin, hiperglikemia, hiperlipidemia dan akumulasi trigliserida dalam hepatosit yang terjadi akibat lipogenesis, yang kemudian mengarah ke steatosis. 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 (Lambert *et al.*, 2014). Asam lemak disintesis menjadi trigliserida (TG) kemudian dapat disimpan sebagai droplet lemak dalam hepatosit atau disekresikan ke dalam darah sebagai partikel *very low-density lipoprotein* (VLDL). Peningkatan trigliserida dapat menyebabkan akumulasi lemak yang berlebih di hati serta memicu respons peradangan. Pada akhirnya, respon inflamasi hepatic mendorong

perkembangan penyakit NASH karena memicu aktivasi sel stelata hepatik dan fibrosis (Esler dan Bence, 2019).

Serangan atau *hit* kedua yang memicu perkembangan patologi hati yang lebih parah seperti steatohepatitis, fibrosis dan sirosis hati adalah adanya faktor-faktor yang menginduksi stres oksidatif, terutama melalui jalur mitokondria, yakni faktor genetik dan lingkungan seperti diet, asap dan polutan. Disfungsi mitokondria merusak homeostasis lemak di hati dan juga menyebabkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) berlebih. ROS dianggap memainkan peran penting dalam menginduksi cedera hepatosit memetakan yang berhubungan dengan NAFLD (Koo, 2013; Paradies *et al.*, 2014).

Penyimpanan utama lipid dalam hepatosit adalah dalam bentuk trigliserida yang disintesis dari *free fatty acid* (FFA). Akumulasi trigliserida tergantung pada keberadaan FFA di hati dan pembuangannya. Ada tiga sumber utama FFA di hati, dengan urutan relevansi sebagai berikut: 60% dari asam lemak nonesterifikasi plasmatik (NEFA), 25% dari de novo lipogenesis dan 15% dari diet fatty acid (FA) dalam bentuk kilomikron lipoprotein. FFA dapat dioksidasi di hati, terutama di mitokondria, pada beta-oksidasi, atau dapat digunakan untuk menghasilkan trigliserida. Kemudian yang terakhir dapat diekspor sebagai *very low-density lipoproteins* (VLDL) ke sirkulasi atau dapat terakumulasi dalam tetesan lipid dalam hepatosit yang menyebabkan steatosis (Machado dan Cortez-Pinto, 2014). Oksidasi asam lemak dalam hepatosit adalah sumber utama spesies oksigen reaktif (ROS). Ketika produksi ROS melebihi kapasitas antioksidan sel, hal ini akan menyebabkan kerusakan inti DNA dan mitokondria, serta pelepasan sitokin proinflamasi. Produksi stres oksidatif semakin diperkuat oleh kerusakan mitokondria yang menginduksi hilangnya sitokrom c, melumpuhkan rantai transpor elektron. Kelebihan lemak hati dan disfungsi mitokondria akan meningkatkan beban ROS hepatosit (Levene dan Goldin,

2012). Produksi ROS yang berlebihan meningkatkan ekspresi beberapa sitokin yang meningkatkan permeabilitas mitokondria dan infiltrasi netrofil dalam sel hepar. Bahan-bahan antioksidan tidak mencukupi untuk mentralkan peningkatan kadar ROS, sehingga mengakibatkan nekroinflamasi. Beberapa sinyal lain yang berasal dari jaringan adiposa seperti leptin dan TNF- $\alpha$  memperberat proses inflamasi hepatic. Hal ini yang meningkatkan perkembangan steatosis menjadi NASH (Jurnalis *et al.*, 2014).

Banyak obat dengan berbagai target terapi sedang diteliti, namun hingga saat ini belum ada terapi farmakologi untuk NAFLD yang disetujui oleh FDA, perawatan hanya sebatas pengendalian pada faktor risiko. Beberapa target terapi tersebut diantaranya adalah regenerasi sel hati, jalur stres oksidatif, dan peradangan hati yang saat ini dalam tahap uji klinis di Amerika Serikat (Wong dan Singal, 2019). Beberapa penelitian menjelaskan mitokondria sebagai penargetan dari antioksidan sebagai pengobatan potensial untuk steatosis hati. Ada banyak bukti efek positif dari beberapa kelas antioksidan pada pemulihan hati berlemak, salah satunya adalah polifenol, meskipun mekanismenya belum diketahui dengan pasti. Dalam beberapa studi diharapkan antioksidan berhubungan secara tidak langsung dengan metabolisme mitokondria, karena oksidasi asam lemak hati terjadi terutama di dalam mitokondria, sedikit di peroksisom dan mikrosom. Asam lemak diangkut ke dalam matriks mitokondria. Senyawa antioksidan, yang memodulasi lipogenesis, oksidasi dan peroksidasi lipid, dan peradangan, merupakan pendekatan terapi baru yang menarik bagi pasien yang menderita steatosis hati (Ferramosca *et al.*, 2017).

Diketahui kuersetin memiliki efek terhadap biogenesis mitokondria, Biogenesis mitokondria dapat didefinisikan sebagai pertumbuhan dan diferensiasi mitokondria yang sudah ada sebelumnya. Studi menjelaskan bahwa dengan mengetahui proses biogenesis mitokondria akan dapat

mengembangkan target terapi yang penting bagi pengobatan beberapa penyakit kronis (Jornayvaz dan Shulman, 2010; Serrano *et al.*, 2016). Kuersetin dapat melindungi hati dari NAFLD dan juga mengurangi akumulasi lipid hati dengan mengurangi sintesis asam lemak, serta memperbaiki resistensi insulin melalui regulasi jalur pensinyalan insulin pada pengujian secara *in vitro* menggunakan sel model NAFLD (Li *et al.*, 2013).

Karakteristik dari NAFLD yaitu steatosis, inflamasi, *hepatocellular ballooning*, dan fibrosis ini dapat dilihat melalui gambaran histologi dengan pewarnaan Hematosilin Eosin (Hubscher, 2006). Gambaran histologi memiliki peran penting dalam diagnosis, etiologi, prognosis, pengelolaan NAFLD, dan memantau respons terapeutik (Kleiner *et al.*, 2005). Walaupun keterbatasan hasil analisis histologi biopsi hati telah diketahui, biopsi hati tetap menjadi standar dan satu-satunya cara akurat untuk menilai derajat steatosis, penentuan jumlah aktivitas nekro-inflamasi, dan letak fibrosis. Begitu juga dengan *remodeling* parenkim pada NASH. Diagnosis NAFLD hanya dibuat jika asupan alkohol pasien <20 g perhari (Levene dan Goldin, 2012; Nalbantoglu dan Brunt, 2014). Analisis histologi biopsi hati akan dapat mengevaluasi subyek mana yang dapat berkembang menjadi fibrosis dan apa sebabnya, serta dapat memperkirakan kemungkinan prediksi hasil masa depan. Manfaat analisis histologi biopsi hati ini memberikan harapan hidup pasien NAFLD lebih tinggi. Diagnosis dan pengobatan dini menghasilkan penurunan perkembangan menjadi penyakit parah atau transplantasi pada pasien NAFLD (Nalbantoglu dan Brunt, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek pemberian kuersetin terhadap NAFLD pada mencit dengan model *high fat diet* (HFD) serta memberikan gambaran histologi hati setelah pemberian kuersetin dalam mengobati dan mencegah progresivitas NAFLD.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian kuersetin dapat memperbaiki gambaran histologi hati mencit dengan NAFLD model *high fat diet* (HFD)?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kuersetin terhadap gambaran histologi hati mencit dengan *high fat diet-induced* NAFLD.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terbaru mengenai:

1. Peran kuersetin dalam memperbaiki NAFLD.
2. Pemanfaatan kuersetin untuk mengobati NAFLD dan melengkapi terapi yang sudah ada