

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perlemakan hati nonalkoholik (PHNA) atau *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) merupakan akumulasi lemak berlebih di hati tanpa disertai dengan konsumsi alkohol yang berat atau penyebab sekunder lainnya. Walaupun pada awalnya tidak terlalu membahayakan, penyakit ini dapat berkembang dari perlemakan hati biasa atau *simple non-alcoholic steatosis* (NAS) menjadi bentuk inflamasinya yang merusak sel hati yaitu *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH). Inflamasi dan kerusakan sel hati ini kemudian dapat berkembang menjadi fibrosis, sirosis, dan pada akhirnya hepatoma atau *hepatocellular carcinoma* (HCC) (Ahmed, 2015).

Dalam perjalanannya, NAFLD merupakan penyakit kronis tanpa gejala tertentu, tetapi dapat berkembang menjadi penyakit hati terminal seperti sirosis, dekompensasi hepatis, ataupun HCC yang memerlukan transplantasi hati (Metrakos & Nilsson, 2018). Walaupun di Amerika Serikat sirosis yang disebabkan hepatitis c merupakan indikasi transplantasi hati terbanyak, NAFLD mendapatkan peringkat kedua penyebab transplantasi hati dan peringkat ketiga penyebab HCC. Dengan terus bertambahnya prevalensi, NAFLD dan NASH akan menjadi masalah utama kesehatan dan penyebab transplantasi hati terbanyak di masa depan (Wong, 2015). Meningkatnya insidensi dari NAFLD pun juga akan meningkatkan permintaan transplantasi hati yang diiringi dengan berkurangnya organ dengan kualitas baik untuk transplantasi karena lebih banyak donor yang memiliki hati steatotis (Mikolasevic *et al.*, 2018).

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) muncul sebagai penyakit hati kronis yang paling umum di negara maju pada era ini. Prevalensi NAFLD terus bertambah bahkan di negara berkembang karena epidemi obesitas yang mendunia dan sindrom metabolik lainnya (Pappachan, 2017). Dari penelitian metaanalisis yang dilakukan Younossi *et al.* (2016) menggunakan 86 penelitian di 22 negara, didapatkan bahwa prevalensi NAFLD dunia adalah 25,24% dengan prevalensi tertinggi di Timur Tengah (31,79%) dan Amerika Selatan (30,45%) dan terendah di Afrika (13,48%). Sementara itu, pada studi lain yang dilakukan J. Li *et al.* (2019) pada 16 negara di Asia tahun 1999-2019, menunjukkan bahwa prevalensi NAFLD yang didiagnosis dengan *ultrasound* tertinggi ditempati Indonesia (50,04%) dan terendah di Jepang (22,28%). Prevalensi NAFLD di Asia juga didapatkan meningkat hampir 10% dari yang awalnya 25,28% di tahun 1999-2005 menjadi 33,90% di tahun 2012-2017 (Li, J. *et al.*, 2019).

Dari data prevalensi dapat digambarkan bahwa kasus NAFLD akan selalu bertambah dan bukan hanya menjadi masalah di negara Barat tetapi juga di Asia karena urbanisasi di banyak negara. Urbanisasi akan menimbulkan gaya hidup sedentari dengan konsumsi nutrisi yang berlebihan, hal ini dapat menyebabkan obesitas yang merupakan salah satu faktor risiko NAFLD (Fan *et al.*, 2017). Selain obesitas, NAFLD juga diiringi penyakit kardiovaskular dan sindrom metabolik lain yang dapat mempengaruhi tidak hanya hati tetapi kondisi sistemik seseorang (Metrakos & Nilsson, 2018). Dikatakan bahwa selain obesitas (51,34%), komorbiditas dari NAFLD adalah hiperlipidemia (69,16%), hipertensi (39,34%), diabetes tipe 2 (22,51%), dan sindrom metabolik lainnya (Younossi *et al.*, 2016).

Faktor lingkungan memiliki peran penting dalam perkembangan NAFLD yaitu kebiasaan makan, aktivitas sehari-hari, dan faktor sosioekonomi (Younossi, 2018).

Pada penelitian yang dilakukan McCarthy & Rinella (2012) ditemukan bahwa pola konsumsi nutrisi dengan sodium dan lemak tinggi khususnya dari daging serta konsumsi buah segar yang rendah ditemukan pada pola makan pasien NAFLD. Dengan mengonsumsi diet tinggi buah dan sayuran khususnya apel, dapat mengurangi risiko NAFLD karena kandungan fiber dan bahan kimia dalam apel seperti flavonoid, polifenol, dan karotenoid yang memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi untuk mencegah serta melindungi hati dari NAFLD dan mengurangi kadar lipid darah (Corcoran *et al.*, 2012). Dalam tes toksisitas, polifenol apel terbukti aman pada batas rata-rata penggunaan per hari (Shoji *et al.*, 2004).

Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui efek konsumsi buah yaitu apel manalagi sebagai salah satu cara untuk mengurangi risiko NAFLD dengan mencoba melakukan penelitian terkait pengaruh ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) terhadap gambaran histopatologi perlemakan hati pada tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia. Hal ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan yang bermanfaat bagi masyarakat dan menjadi sebagai salah satu cara terapi penyakit NAFLD yang mudah.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah pemberian ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) dapat memperbaiki derajat steatosis pada gambaran histopatologi hati tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia?
- 1.2.2 Apakah pemberian ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) dapat memperbaiki derajat inflamasi portal pada gambaran histopatologi hati tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia?

1.2.3 Apakah peningkatan dosis ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) dapat meningkatkan respon perbaikan derajat steatosis dan inflamasi portal pada gambaran histopatologi hati tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan di atas maka tujuan dari penelitian ini adalah :

1.3.1 Tujuan umum

Mengevaluasi efek pemberian ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) dalam memperbaiki derajat steatosis dan inflamasi portal pada gambaran histopatologi hati tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Menganalisis efek pemberian ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) dalam memperbaiki derajat steatosis pada gambaran histopatologi hati tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia.

1.3.2.2 Menganalisis efek pemberian ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) dalam memperbaiki derajat inflamasi portal pada gambaran histopatologi hati tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia.

1.3.2.3 Menganalisis peningkatan dosis ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) dalam meningkatkan respon perbaikan derajat steatosis dan inflamasi portal pada gambaran histopatologi hati tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk manusia/ subjek penelitian

Penelitian ini dilakukan pada tikus *Rattus norvegicus* sebagai hewan coba, sehingga manfaat hanya dapat dianalisis pada hewan coba. Informasi yang didapat dari penelitian tersebut dapat berguna bagi manusia, sebagai berikut:

- 1.4.1.1 Informasi yang diperoleh dapat berguna untuk pengembangan terapi NAFLD.
- 1.4.1.2 Sebagai bukti ilmiah yang menjelaskan tentang pengaruh ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) dalam memperbaiki perlemakan hati.

1.4.2 Manfaat untuk masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) sebagai pilihan terapi perlemakan hati sehingga dapat mendorong masyarakat untuk mengonsumsinya sehari-hari dan membudidayakannya. Masyarakat dapat mengolahnya menjadi produk ekstrak untuk pengobatan sehingga dapat menambah nilai jual dari apel manalagi (*Malus sylvestris*).

1.4.3 Manfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan

Diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi penelitian selanjutnya dan dapat menambah ilmu pengetahuan di bidang kesehatan mengenai manfaat ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) terhadap gambaran histopatologi perlemakan hati pada tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolestolemia.

1.5 Risiko Penelitian

Penelitian ini memerlukan waktu yang cukup lama untuk mendapatkan perlemakaan hati yang diinginkan pada tikus. Pemberian ekstrak apel manalagi dengan sonde dapat melukai tikus, sehingga perlakuan terhadap hewan coba harus dilakukan secara etis.