

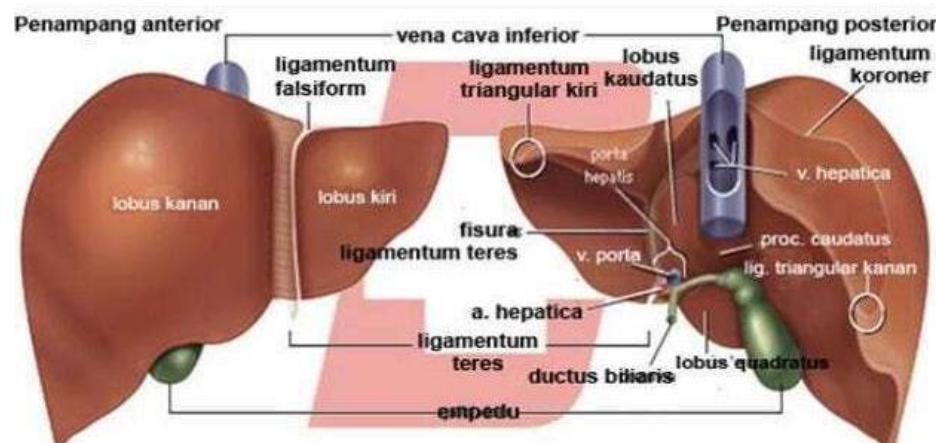
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hati

2.1.1 Anatomi Hati

Organ hati mempunyai bobot sekitar 1,2-1,8 kg atau sekitar 25% dari bobot badan orang dewasa, terletak di rongga abdomen bagian teratas, di bawah diafragma bagian kanan. Organ hati terbagi atas dua bagian yaitu lobus kiri dan lobus kanan, bagian luar atas hati agak cembung dan berada di bawah diafragma, bagian luar bawah hati tidak rata dan membentuk lekukan. Hati terbagi juga menjadi empat belahan atau lobus yaitu lobus kanan, kiri, kuadrata, dan kaudata, serta setiap lobus terdiri dari lobulus. Lobulus memiliki bentuk polihedral atau segi banyak, terdapat sel hati yang mempunyai bentuk kubus, serta terikat dengan cabang pembuluh darah oleh jaringan hati (Azmi, 2016).

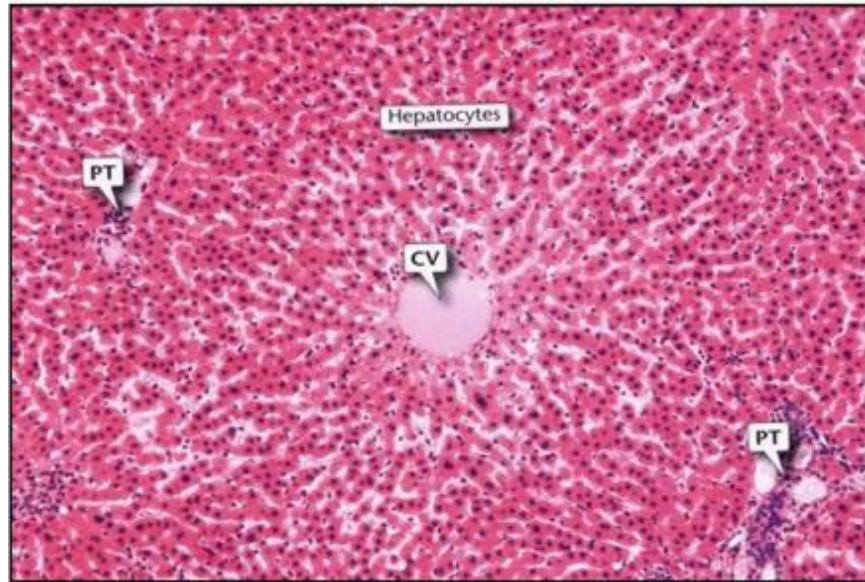


Gambar 1. Anatomi Hati
Sumber: (Azmi, 2016)

Lobulus hati merupakan unit fungsional dasar hati dengan bentuk silindris dan memiliki diameter 0,8-2 mm, serta mempunyai panjang beberapa mm. Terdapat 50.000-100.000 lobulus pada hati manusia. Lobulus hati disusun dari sel hati yang mempunyai satu atau dua inti sel dengan sitoplasma granular yang halus. Lobulus hati dibentuk mengitari vena sentralis yang mengalir ke vena hepatika dan vena cava. Lempeng sel hepar timbul secara sentrifugal dari vena sentralis seperti jeruji roda merupakan pembentuk utama lobulus. Terdapat kanal portal pada area tepi lobulus dan masing-masing kanal mempunyai satu cabang vena porta, satu cabang arteri hepatika serta satu cabang duktus empedu. Ketiga struktur ini disebut triad portal. Hati memiliki dua jenis persediaan, yaitu persediaan dari arteri hepatika dan persediaan dari vena porta (Azmi, 2016).

2.1.2 Histologi Hati

Sel hati terdiri dari \pm 60% hepatosit dan sel epitel pada sistem empedu serta sel non parenkimal yang terdiri dari endotelium, sel Kupffer dan sel stellata. Hepatosit terpisah oleh sinusoid yang tersusun melingkari duktus hepatikus dan eferen vena hepatika. Penurunan oksigen secara bertahap terjadi ketika darah mengalir ke hati melalui arteri hepatika dan vena porta serta menuju vena sentralis. Kejadian tersebut memberikan efek kerentanan jaringan terhadap kerusakan asinus (Azmi, 2016).



Gambar 2. Histologi Hati

Keterangan: CV (Vena Sentralis), PT (Saluran Portal). Sumber: (Maulina, 2018)

Sinusoid mempunyai banyak mikrofili dan berhadapan langsung dengan membran hepatosit. Sinusoid hati mempunyai lapisan endotelial berpori dan terpisah dari hepatosit oleh ruang Disse (ruang perisinusoidal). Terdapat sel lain yang berada pada dinding sinusoid yaitu sel fagositik Kupffer yang berperan penting pada sistem retikuloendotelial dan sel Stellata dengan aktivitas miofibroblastik untuk membantu pengaturan aliran darah sinusoidal yang merupakan faktor penting untuk memperbaiki kerusakan sel hati (Azmi, 2016).

2.2 Resistensi Insulin

Insulin merupakan hormon tubuh yang bertugas untuk mengatur penyerapan asupan nutrisi seperti karbohidrat dan protein untuk disimpan pada beberapa tempat dalam tubuh yaitu jaringan adiposa, otot rangka dan hati dalam bentuk lipid dan glikogen (Lee et al., 2022). Kadar glukosa yang meningkat setelah makan, menyebabkan sel- β pankreas melakukan sekresi insulin agar insulin melakukan

fungsi sebagai pengatur penyerapan glukosa untuk disimpan ke beberapa organ tubuh sehingga insulin dikenal sebagai hormon pengatur kadar glukosa tubuh (Lee et al., 2022).

Resistensi insulin merupakan kondisi fisiologis tubuh ketika beberapa organ tidak mampu merespon insulin pada kadar normal, sehingga dibutuhkan kadar insulin yang lebih tinggi agar insulin dapat bekerja sesuai fungsinya (Lee et al., 2022). Kondisi resistensi insulin dapat disebabkan karena terjadinya penumpukan lemak pada tubuh, adanya ketidakseimbangan asupan nutrisi, proses penuaan, pengaruh dari konsumsi obat seperti obat golongan glukokortikoid, antiadrenergik, antipsikotik atipikal, inhibitor protease (Freeman et al., 2023). Resistensi insulin juga dapat dipengaruhi karena kondisi genetik seperti sindrom werner, lipodistrofi, sindrom Alstom, distrofi miotonik, ataksia telangiectasia, dan sindrom Rabson-Mendenhall (Freeman et al., 2023).

Kondisi resistensi insulin dapat dideteksi menggunakan beberapa jenis pengukuran diantaranya yaitu pengukuran dengan teknik penjepit hiperinsulinemia-euglikemia yang merupakan standar emas untuk pengujian resistensi insulin perifer dimana teknik ini melibatkan pasien bukan penderita diabetes yang berpuasa diberikan infus insulin konstan dengan laju tinggi agar menurunkan produksi glukosa hati, kemudian glukosa dipantau secara berkala dan diberikan larutan dekstrosa 20% bersamaan dengan laju yang bervariasi untuk menjaga kadar glukosa darah tetap dalam kisaran euglikima. Untuk mencapai keadaan stabil, jumlah glukosa yang dibutuhkan menyatakan pembuangan glukosa eksogen yang digunakan untuk kompensasi hiperinsulinemia. Resistensi insulin dihitung menurut kadar pembuangan glukosa seluruh tubuh dan ukuran tubuh (Freeman et al., 2023).

Secara klinis juga terdapat pengukuran resistensi insulin seperti Indeks Sensitivitas Insulin Kuantatif (QUICKI), HOMA-IR dengan melihat kadar

glukosa puasa dan insulin puasa, HOMA2 berdasarkan kadar insulin puasa, Indeks McAuley dengan mengukur kadar insulin puasa dan trigliserida. Juga dapat digunakan pengukuran serum trigliserida atau perbandingan trigliserida dan HDL (Freeman et al., 2023).

2.2.1 Patofisiologi Resistensi Insulin

Tempat utama terjadinya resistensi insulin pada tubuh yaitu otot rangka, hati dan jaringan adiposa. Otot rangka menyerap sebesar kurang lebih 70% glukosa, sehingga pada kondisi naiknya kadar glukosa, jaringan otot akan mengumpulkan asam lemak intramioselular yaitu diasilglicerol. Diasilglicerol bertugas merangsang Protein Kinase C theta (PKC-theta) untuk menurunkan sinyal insulin proksimal, menyebabkan terjadi penurunan translokasi transporter glukosa tipe 4 (GLUT4) ke membran sel dan menurunkan kerja otot rangka untuk penyerapan glukosa. Glukosa yang berlebih kemudian dialihkan ke hati untuk disimpan (Freeman et al., 2023).

Hati menjadi tempat penyimpanan kelebihan glukosa pada kondisi jaringan otot mengalami resistensi insulin. Ketika hati mendeteksi kelebihan energi dalam bentuk diasilglicerol, maka Protein Kinase C Epsilon (PKC epsilon) diaktifkan untuk menurunkan sinyal insulin proksimal. Kelebihan glukosa pada hati tanpa kerja insulin merangsang De Novo Lipogenesis (DNL) membentuk asam lemak yang berlebihan. Asam lemak tersebut kemudian disimpan di hati atau di visera sebagai lipid ektopik. Jika insulin tidak berfungsi baik maka hati terus memproduksi glukosa menyebabkan penambahan surplus glukosa yang bersirkulasi (Freeman et al., 2023).

Jaringan adiposa yang mengalami resistensi insulin akan mengalami kegagalan untuk menurunkan rangsangan lipolisis, menyebabkan peningkatan sirkulasi asam lemak bebas (FFA). Tingginya kadar FFA

memperburuk resistensi insulin pada jaringan adiposa dan mempengaruhi disfungsi sel beta akibat lipotoksisitas (Freeman et al., 2023).

2.2.2 Penanganan Resistensi Insulin

Penanganan resistensi insulin dapat diupayakan melalui dua cara yaitu dengan perubahan gaya hidup dan penggunaan obat. Perubahan gaya hidup yang digunakan yaitu terapi diet dengan mengurangi konsumsi natrium, konsumsi lemak, pembatasan karbohidrat indeks glikemik tinggi dan pengurangan kalori. Penurunan berat badan bagi pasien dengan berat bada berlebih juga merupakan penanganan resistensi insulin, serta merupakan pencegahan terjadinya diabetes melitus tipe 2 akibat kehadian resistensi insulin (Freeman et al., 2023).

Pengangan resistensi insulin dengan metode farmakologi dapat menggunakan beberapa pendekatan obat-obatan diantaranya yaitu agonis reseptor peptida satu mirip glukagon (GLP-1) yang berkerja sebagai stimulan reseptor GLP-1 pada pankreas sehingga dapat meningkatkan pelepasan insulin dan menghambat sekresi glukagon. Penggunaan Inhibitor kotransporter glukosa-natrium 2 (SGLT2) bekerja untuk meningkatkan ekskresi glukosa urin, sehingga terjadi pengurangan kadar glukosa plasma dan kebutuhan insulin eksogen. Obat tiazolidinedion juga dapat digunakan untuk penanganan resistensi insulin yang bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin dan mengontrol glukosa dengan cara meningkatkan pembuangan glukosa yang dilakukan oleh insulin pada otot rangka dan jaringan adiposa, serta menurunkan produksi glukosa hepatis. Penggunaan inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) juga merupakan salah satu obat untuk menangani resistensi insulin dengan cara memperpanjang aktivitas GLP-1 dan GIP endogen dengan mencegah kerusakan (Freeman et al., 2023).

2.3 Non Alcohol Fatty Liver Disease (NAFLD)

Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) atau penyakit perlemakan hati non alkohol merupakan kerusakan organ hati dengan beberapa kondisi yaitu terdapatnya steatosis hepatis, tanpa disertai pemicu lain penumpukan lemak pada hati seperti kelebihan penggunaan alkohol, pemakaian obat bersifat steatogenik atau kelainan herediter (Adiwinata et al., 2015).

Berdasarkan histologi, NAFLD dibagi menjadi dua kelompok yaitu *Non Alcoholic Fatty Liver* (NAFL) dan *Non Alcoholic Steatohepatitis* (NASH). NAFL merupakan penyakit organ hati dengan gejala adanya steatosis dan tidak adanya kerusakan hepatosit. NASH mempunyai gejala steatosis serta adanya kerusakan hepatosit (degenerasi balon hepatosit dan fibrosis). Steatosis sederhana mempunyai hubungan dengan fibrosis hati dan dapat menyebabkan perkembangan penyakit hati menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Guo et al., 2022).

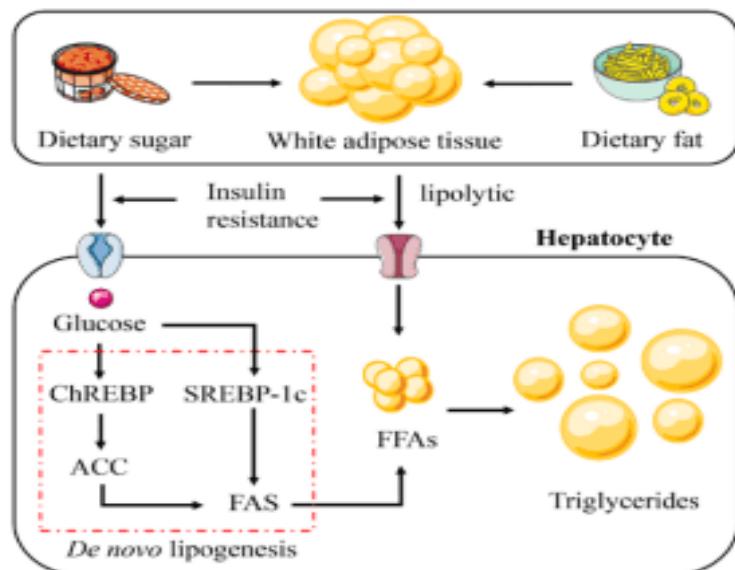
2.3.1 Epidemiologi NAFLD

Prevalensi NAFLD di dunia terjadi sebesar 10-50% dan diperkirakan mengalami kenaikan seiring terjadinya peningkatan kejadian obesitas dan sindrom metabolik. Prevalensi NAFLD di Indonesia untuk populasi umum memiliki persentase sebesar 30%, untuk populasi dengan faktor risiko tertentu seperti diabetes memiliki persentase sebesar 52%, obesitas sebesar 47%, dan dislipidemia sebesar 56%. Penurunan prevalensi obesitas dan penyakit sindrom metabolik diperlukan untuk menurunkan kejadian NAFLD (Setiawan & Juferdy, 2021).

2.3.2 Patofisiologi NAFLD

a. Akumulasi Lemak

Steatosis hati yang terjadi pada kondisi NAFLD disebabkan oleh kelebihan sintesis trigliserida dalam hepatosit, dengan sintesis yang berasal dari 60% substrat jaringan adiposa putih (WAT), 26% dari DNL dan 15% asupan tinggi lemak dan/atau tinggi gula (Guo et al., 2022).



Gambar 3. Akumulasi lipid yang tidak normal pada NAFLD

Sumber: (Guo et al., 2022)

Resistensi insulin menjadi salah satu faktor terjadinya NAFLD karena insulin mempunyai efek anti lipolitik yang dapat membantu penyimpanan trigliserida dalam jaringan adiposa serta membantu esterifikasi dan penyimpanan asam lemak. Pada keadaan resistensi insulin, terjadi pengurangan efek antilipolitik insulin dan pemecahan jaringan adiposa putih sehingga menyebabkan pelepasan sejumlah besar asam lemak bebas dan tersimpan di hati dalam bentuk trigliserida. Proses tersebut akan membentuk endapan lipid ektopik yang menyebabkan NAFLD. Resistensi insulin berperan dalam peningkatan

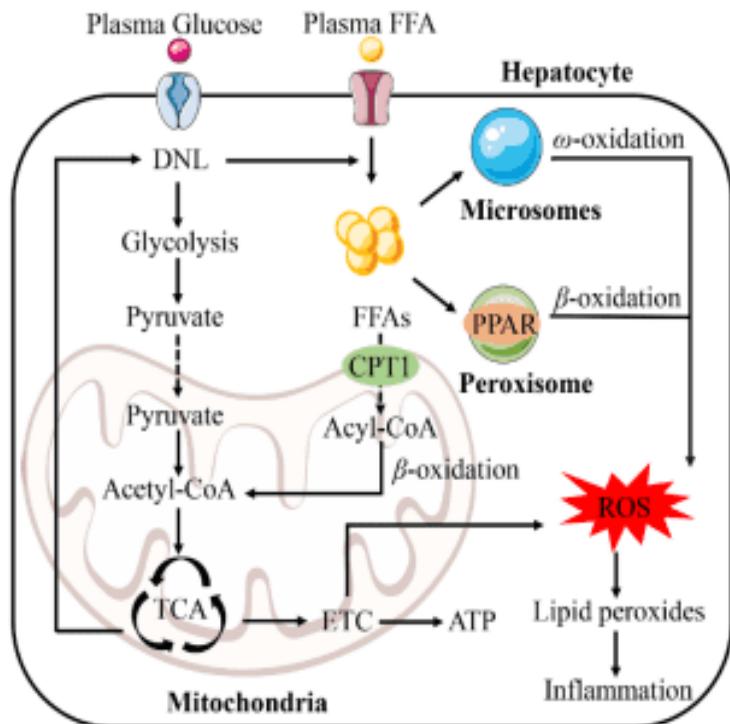
penyerapan glukosa dan lipolisis jaringan adiposa putih, sehingga menyebabkan aktivasi jalur DNL (Guo et al., 2022).

Lipogenesis De Novo (*De Novo Lipogenesis*/DNL) merupakan faktor utama akumulasi lipid dan berkaitan dengan resistensi insulin. Protein yang bertugas untuk memodulasi DNL yaitu Protein Pengikat Elemen Pengatur Sterol 1c (SREBP-1c) dan Protein Pengikat Elemen Respon Karbohidrat (ChREBP). Resistensi insulin akan mengaktifkan SREBP-1c untuk mendorong terjadinya DNL pada hepatosit. Konsentrasi glukosa yang meningkat akan mengaktifkan ChREBP agar mengatur Sintase Asam Lemak (*Fatty Acid Synthase*/FAS) dan Asetil-CoA Karboksilase (ACC) untuk memicu terjadinya DNL pada hepatosit (Guo et al., 2022).

Faktor makanan memberi pengaruh penting dalam perkembangan NAFLD. Diet tinggi lemak (High Fat Diet/HFD) memberi efek terjadinya obesitas, resistensi insulin, serta beberapa derajat perlemakan hati dengan sedikit peradangan dan fibrosis. Diet tinggi lemak dengan tambahan fruktosa menyebabkan peningkatan ekspresi gen yang menyebabkan fibrosis hati, peradangan, stres retikulum endoplasma dan apoptosis adiposit. Fruktosa mempunyai metabolisme hati yang selektif dan dapat memicu respon stres hati, termasuk mengaktifasi Kinase N-Terminal c-Jun (JNK) dan resistensi insulin yang memicu akumulasi lemak di hati sehingga menyebabkan peningkatan lipogenesis dan gangguan oksidasi asam lemak, yang dapat menyebabkan peradangan dan fibrosis hati, sehingga fruktosa merupakan salah satu makanan dengan faktor risiko pemicu terjadinya perkembangan NAFLD menjadi NASH (Guo et al., 2022).

b. Stres oksidatif

Kadar asam lemak bebas yang meningkat di hati dapat menyebabkan kerusakan β -oksidasi dan disfungsi mitokondria sehingga menyebabkan peradangan yang mengakibatkan stres oksidatif.



Gambar 4. Sistem Oksidasi Asam Lemak pada NAFLD
Sumber: (Guo et al., 2022)

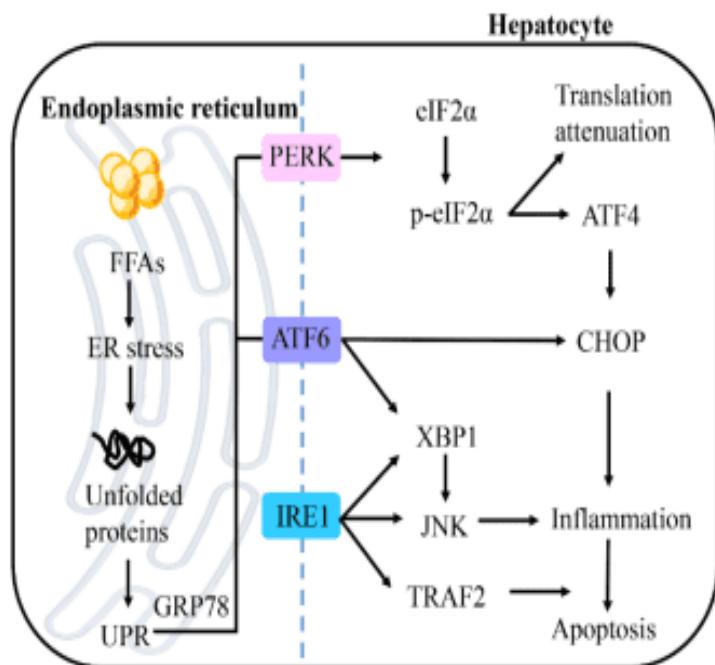
Sistem oksidasi asam lemak terdiri dari peroksisom, mitokondria dan mikrosom. Mitokondria berperan untuk oksidasi asam lemak dan suplai energi. Glukosa menyebabkan peningkatan glikolisis dan kandungan piruvat melalui jalur DNL. Kemudian piruvat memasuki mitokondria, lalu diubah menjadi asetil-CoA. Sebagian dari asetil-CoA akan masuk dalam siklus asam trikarboksilat (TCA), kemudian mensintesis asam lemak bebas (*Free Fatty Acid/FFA*) melalui jalur DNL. FFA hasil sintesis akan masuk dalam mitokondria bersama

dengan FFA plasma melalui karnitin palmitoiltranserase 1 (CPT1) dan diubah menjadi asil-CoA. Asil-CoA akan diubah menjadi asetil-CoA melalui β -oksidasi dan masuk dalam TCA untuk menghasilkan energi. Komponen rantai pernapasan mitokondria akan mengalami reduksi secara abnormal karena elektron dan oksigen yang bereaksi membentuk ROS. ROS menyebabkan pengendapan lipid dan membentuk lipid perokksida yang menyebabkan inflamasi.

Proliferasi peroksisom (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors α /PPAR α*) bertugas untuk mengaktifkan reseptor α untuk mengatur aktivitas tiga sistem oksidasi asam lemak hati yang berkaitan, yaitu peroksisom, jalur β -oksidasi mitokondria, dan jalur ω -oksidasi mitokondria. Apabila aktivasi PPAR α berlebih, dapat menyebabkan peningkatan oksidasi asam lemak di hati dan menimbulkan pembakaran energi hati yang berlebihan, sehingga menyebabkan peningkatan hidrogen perokksida yang tidak proporsional dan menghasilkan respon inflamasi. NAFLD mengakibatkan kerusakan mitokondria ultrastruktural, penurunan aktivitas kompleks rantai pernapasan, serta memicu gangguan sintesis ATP. Mitokondria berperan untuk oksidasi asam lemak dan pasokan energi, namun pada mitokondria, ROS juga diproduksi. Penyebab disfungsi mitokondria karena adanya kerusakan rantai transpor elektron. Elektron menyebabkan pengurangan komponen rantai pernapasan mitokondria, sehingga terjadi reaksi tidak normal dengan oksigen dan pada akhirnya menimbulkan peningkatan ROS. ROS akan mengoksidasi endapan lemak agar melepaskan perokksida lipid yang dapat merusak hepatosit (Guo et al., 2022).

c. Stres Retikulum Endoplasma

Stres retikulum endoplasma adalah respon protektif untuk memperbaiki homeostasis protein dengan mengaktifkan *Unfolded Protein Response* (UPR). Apabila aktivasi UPR tidak dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel, maka sel akan diaktifkan oleh jalur stres retikulum endoplasma, sehingga menimbulkan kematian sel. Stres retikulum endoplasma yang tidak teratasi dapat meningkatkan steatosis hati melalui peningkatan jalur masukan lipid dan penurunan jalur keluaran lipid (Guo et al., 2022).



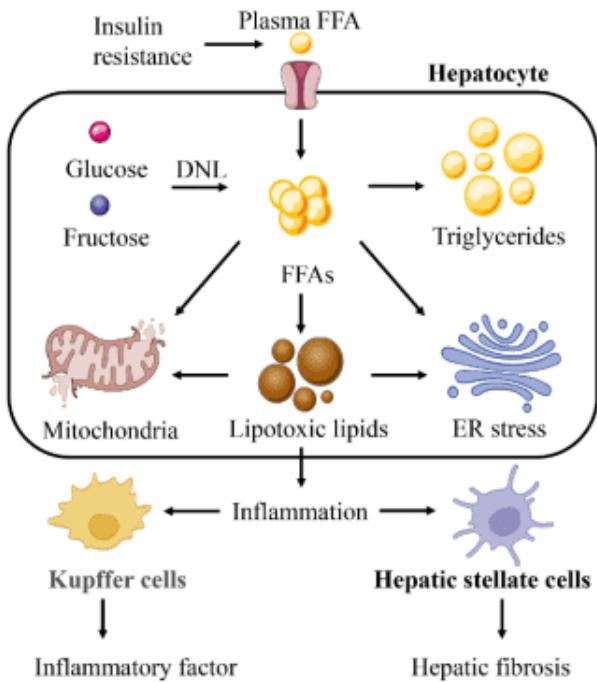
Gambar 5. Stres Retikulum Endoplasma pada NAFLD
Sumber: (Guo et al., 2022)

Stres retikulum endoplasma membuat sebagian besar protein tidak terlipat dan memicu UPR. UPR kemudian dimediasi oleh protein kinase RNA-like ER kinase (PERK), faktor transkripsi pengaktif 6 dan *Inositol-Requiring Enzyme* 1 (IRE1). Hasil mediasi PERK yaitu

fosforilasi faktor inisiasi eukariotik 2 α (e λ F2 α) menyebabkan lemahnya translasi sementara, namun aktivasi faktor transkripsi 4 (ATF4) melakukan induksi ekspresi gen *CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein* (CHOP). ATF6 dan IRE1 menyebabkan peningkatan ekspresi *X-box binding protein-1* (XBP1) dan melakukan mediasi peradangan melalui jalur pensinyalan JNK. IRE1 juga secara langsung dapat menyebabkan peningkatan aktivasi JNK serta mengaktifkan faktor terkait reseptor *Tumor Necrosis Factor Receptor-Related Factor 2* (TRAF2), sehingga meningkatkan proses kematian sel (Guo et al., 2022).

d. Lipotoksisitas

Lipotoksisitas merupakan efek toksik yang timbul dari konsentrasi lipid dan metabolit tinggi berkelanjutan yang disimpan berlebih pada jaringan nonadiposa sehingga menyebabkan kerusakan pada jaringan tersebut. Saat zat lipotoksi pada hepatosit meningkat secara konsisten melebihi kemampuan hepatosit untuk mengangkut zat tersebut, maka hal tersebut memperburuk kerusakan hepatosit (Guo et al., 2022).



Gambar 6. Lipotoksisitas pada NAFLD
Sumber: (Guo et al., 2022)

Lipotoksisitas menjadi faktor utama dalam perkembangan NAFLD menjadi penyakit yang lebih serius. Lipotoksisitas memperburuk disfungsi mitokondria dan stres retikulum endoplasma karena asam lemak bebas. Lipotoksisitas juga menyebabkan sel Kupffer menghasilkan reaksi inflamasi dan sel stellata menghasilkan fibrosis hati (Guo et al., 2022).

2.3.3 Diagnosis NAFLD

Diagnosis NAFLD dibutuhkan pemeriksaan steatosis menggunakan pencitraan atau histologi tanpa intervensi konsumsi alkohol dalam jumlah signifikan untuk pria <30 g/hari dan untuk wanita <20 g/hari, serta mengabaikan penyebab steatosis lain dan penyakit hati kronis (Anjani, 2023).

a. Biopsi Hati

Biopsi hati merupakan standar utama diagnosis NAFLD, karena biopsi hati mempunyai ketelitian yang baik dalam membedakan NAFLD, NASH dan fibrosis secara akurat (Anjani, 2023). Biopsi berperan untuk menentukan derajat penyakit, terkait tingkat fibrosis dan proses lebih lanjut menuju sirosis, serta biopsi berguna saat diagnosis masih diragukan, karena memberi banyak informasi terkait derajat hepatitis, pola peradangan dan fibrosis (Anjani, 2023). Biopsi perlu mempertimbangkan pasien dengan penyakit hati tingkat lanjut, serta pada pasien diabetes, obesitas, usia lanjut, peningkatan serum ferritin dan pasien dengan peningkatan transaminase yang menetap meskipun sudah menjalani modifikasi gaya hidup (Anjani, 2023).

b. Parameter Laboratorium Klinis

Pengujian laboratorium yang dilakukan pada tahap awal NAFLD, SGOT dan SGPT merupakan pemeriksaan yang digunakan, karena kadarnya yang mengalami peningkatan. Pemeriksaan *alkaline phosphatase*, *gamma-glutamyltransferase*, dan trigliserida juga dapat dilakukan karena dapat meningkat (Anjani, 2023).

c. Modalitas Radiologi

Pencitraan dapat dilakukan jika parameter biokimia meningkat dan dapat ditentukan adanya steatosis hati, serta mengabaikan penyakit empedu atau penyakit hati lain penyebab peningkatan kadar transaminase hati. Ultrasonografi merupakan pencitraan lini pertama efisiensi biaya dan sensitivitas yang cukup tinggi. Pemeriksaan ultrasonografi dapat melihat perubahan steatotik hati bisa divisualisasi sebagai hiperekogenitas hati karena kantong lipid, batas vaskular yang kurang jelas, dan heterogenitas parenkim. Pencitraan ultrasonografi

tidak teliti untuk menghitung perubahan lemak, serta hanya terbukti konsisten untuk mengelompokan penyakit sebagai penyakit berat atau ringan (Anjani, 2023).

Computed Tomography (CT) Scan dapat meningkatkan spesifisitas dalam menentukan penyebab lain dari penyakit hati. CT scan dapat mengetahui adanya perlemakan hati karena lemak mempunyai atenuasi yang lebih rendah dibandingkan air dengan menggunakan teknik berbasis sinar-X, sehingga hati tampak lebih gelap, serta dengan mengukur radiodensitas, lemak dapat dihitung dalam satuan Hounsfield. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* merupakan pemeriksaan paling akurat untuk mendeteksi dan menghitung perubahan perlemakan hati, namun tidak mampu untuk membedakan perlemakan hati, steatohepatitis, dan steatohepatitis dengan fibrosis sampai stadium akhir dari kerusakan fibrotik serta sirosis (Anjani, 2023).

2.3.4 Penanganan NAFLD

a. Modifikasi gaya hidup

1) Pengurangan bobot tubuh

Penanganan awal untuk semua penderita NAFLD yaitu penurunan berat badan. Pengurangan bobot tubuh sekitar 3-5% berdampak terhadap perbaikan steatosis, dan penurunan berat badan sebesar 10% berdampak perbaikan inflamasi. Pengurangan bobot tubuh perlu dilakukan secara bertahap sebesar 0,5 kg per minggu, karena jika ada penurunan drastis sebesar $>1,6$ kg per minggu dinyatakan sebagai adanya inflamasi portal dan progresivitas dari fibrosis (Adiwinata et al., 2015).

Pengurangan bobot tubuh dapat dibantu dengan penggunaan obat orlistat. Penggunaan orlistat memberikan hasil perbaikan enzim hati, histopatologi hati, dan membantu pengurangan bobot tubuh. Selain itu, operasi bariatrik juga dapat dipertimbangkan untuk pengurangan bobot tubuh dari individu obesitas morbid dengan adanya perbaikan sindrom metabolik, DM, steatosis, inflamasi dan fibrosis hati (Adiwinata et al., 2015).

2) Diet

Panduan diet untuk pasien NAFLD yaitu pengurangan kalori sebesar 600-800 kalori/hari atau melakukan pembatasan kalori sebesar 25-30 kkal/kg/hari dari berat badan ideal, pembatasan protein sebesar 1-1,5 gr/kg/hari dan pembatasan karbohidrat sebesar 40-45% dari total kalori, serta pembatasan lemak menjadi <30% dari total kalori dengan asam lemak jenuh sebesar <10% (Adiwinata et al., 2015).

3) Suplementasi diet

Pemberian asam lemak omega-3 dapat memberikan hasil penurunan perlemakan pada hati, namun untuk dosis optimal belum diketahui secara pasti. Efek dari pemakaian omega-3 yaitu lebih dari 0,83 gram per hari (Adiwinata et al., 2015).

Pemberian vitamin E sebagai antioksidan lipofilik, berdampak pada terjadinya reduksi peroksidase lemak, menjaga dari radikal bebas, dan menstabilkan membran sel fosfolipid. Vitamin E juga mempunyai manfaat untuk menghambat ekspresi *hepatic transforming growth factor-β1* serta melindungi hati dari keadaan fibrosis (Adiwinata et al., 2015).

4) Aktivitas fisik

Aktivitas fisik dapat memberikan efek pengurangan berat badan, berkurangnya lemak pada hati dan peningkatan sensitivitas insulin yang dapat memberi efek perbaikan pada pasien NAFLD. Efek tersebut tetap diperoleh meskipun tidak terjadi penurunan berat badan (Adiwinata et al., 2015).

b. Terapi farmakologi

1) Penghambat SCD1

Obat yang bekerja untuk menghambat hepatic Stearoyl-CoA Desaturase atau yang dikenal dengan nama aramchol, dilaporkan dapat mengurangi steatosis, steatohepatitis, dan fibrosis hati pada hewan penggerat. Pada uji klinis tahap II, aramchol dapat memperbaiki NAFLD karena penurunan 12,5% akumulasi lipid pada hati setelah 3 bulan pengobatan. Uji klinis tahap IIb dengan lebih banyak partisipan menggunakan uji coba *double-blind* 600 mg/hari selama 52 minggu, menunjukkan adanya penurunan akumulasi lipid hati sebesar 16,7% pada pasien NAFLD, dibandingkan dengan penurunan akumulasi lipid hati sebesar 5% pada kelompok placebo. Aramchol dianggap aman karena kemungkinan efek samping kurang dari 5%, namun tidak cukup kuat dalam penurunan lipid hati serta masih menjalani uji klinis lebih lanjut (Shao et al., 2023).

2) Agonis TR β

Resmetirom merupakan obat agonis TR β yang bekerja menargetkan hati untuk mengobati NAFLD dengan cara meningkatkan metabolisme lipid dan lipotoksisitas. Pada uji klinis acak tahap II selama 36 minggu, pasien dengan terapi 80 mg

resmetirom per hari mengalami penurunan akumulasi lipid hati yang signifikan (Shao et al., 2023).

3) Silymarin

Silymarin merupakan campuran kompleks dari 6 senyawa flavonolignan utama yaitu silybins A dan B, isosilybins A dan B, silychristin, dan silydianin serta beberapa senyawa polifenol minor. Pada studi acak *double-blinded*, dilaporkan bahwa pasien NASH yang diberikan silymarin 700 mg sehari tiga kali, selama 48 minggu berefek pada pencegahan peningkatan kejadian fibrosis yang lebih tinggi dibandingkan plasebo. Pada pedoman Asia-Pasifik, silymarin disebutkan sebagai pengobatan potensial untuk NASH (Anjani, 2023).

4) Thiazolidinedion

Thiazolidinedion memberikan efek penurunan inflamasi pada organ hati dengan waktu pengobatan jangka panjang. Penggunaan pioglitazon menunjukkan adanya perbaikan hasil laboratorium fungsi hati dan penurunan inflamasi. Pioglitazon juga memberikan efek perbaikan degenerasi ‘balon’ dari kerusakan hepatoselular, inflamasi lobular, steatosis, dan nekroinflamasi pada pasien NASH (Adiwinata et al., 2015).

5) Penghambat dipeptidase-IV (DPP-IV)

Pemberian linagliptin pada tikus obesitas dengan steatosis hati selama 4 minggu, memberikan efek perbaikan gambaran histologi hati, berkurangnya infiltrasi makrofag lemak pada hati, dan adanya perbaikan sensitivitas insulin. Penggunaan sitagliptin dengan dosis 100 mg per hari pada pasien NASH dengan komplikasi diabetes

selama satu tahun menghasilkan perbaikan skor NASH, penurunan steatosis dan degenarasi balon kerusakan hepatosit. Selain itu, penggunaan sitagliptin selama 4 bulan memberikan hasil perbaikan kadar glukosa darah, serta perbaikan nilai HbA1c, SGPT dan SGOT (Adiwinata et al., 2015).

2.3.5 Hubungan NAFLD dengan SGOT dan SGPT

Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) atau *Aspartat Aminotransferase* (AST) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) atau *Alanin Aminotransferase* (ALT) merupakan enzim yang disekresi oleh hati dan menjadi parameter penentuan ada atau tidaknya kerusakan hati (Widyanti et al., 2019). Kerusakan hati dideteksi jika adanya peningkatan kadar SGOT dan SGPT sekitar 2-3 kali melebihi kadar normal dalam darah (Hadaita et al., 2019). Kadar normal SGOT ialah 5-40 μ /L dan kadar normal SGPT yaitu 7-56 μ /L (Alwaali et al., 2023). Pemeriksaan SGOT dan SGPT juga mempunyai tujuan untuk identifikasi adanya gangguan inflamasi pada hati (Nofita et al., 2020). Salah satu parameter pemeriksaan NAFLD dapat menggunakan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT untuk melihat adanya kerusakan hati akibat akumulasi lemak pada hati dan melihat adanya inflamasi pada hati.

2.3.6 Hubungan NAFLD dengan Triglicerida

Akumulasi trigliserida dalam sel hati lebih dari 5% keseluruhan sel hati dapat menyebabkan NAFLD. Akumulasi lemak dan resistensi insulin berperan aktif dalam peningkatan kadar trigliserida. Resistensi insulin dapat menyebabkan perubahan profil lemak dengan meningkatkan kadar trigliserida dan menurunkan kadar HDL sehingga menimbulkan penumpukan lemak pada sel hati dan menyebabkan NAFLD. Penumpukan

lemak yang berlebihan pada tubuh dapat memicu pembentukan lipid dan kenaikan jumlah asam lemak bebas, kemudian memobilisasi asam lemak bebas dari jaringan lemak menuju hati sehingga berikatan dengan gliserol membentuk trigliserida. Pada akhirnya trigliserida yang menumpuk pada hati memicu terjadinya NAFLD. Trigliserida dikatakan normal jika kurang dari 150 mg/dL (Sriwaningsi et al., 2023).

2.4 Fruktosa

Fruktosa termasuk dalam golongan monosakarida dan terdapat pada beberapa bahan makanan seperti madu, buah dan sayuran, juga terdapat pada makanan dan minuman ringan dalam bentuk sirup jagung fruktosa tinggi (Dholariya & Orrick, 2022). Fruktosa dengan rumus umum $C_6H_{12}O_6$ paling banyak dimetabolisme pada organ hati melalui jalur fruktosa 1-fosfat untuk menghasilkan energi yang dikenal dengan fruktolisis (Dholariya & Orrick, 2022). Sebagian besar enzim yang berperan pada proses fruktolisis sama dengan enzim pada jalur glikolisis (Dholariya & Orrick, 2022). Metabolisme fruktosa juga terjadi pada otot dan jaringan adiposa dengan peran heksosikinase yang berfungsi untuk fosforilasi fruktosa dan kemudian memasuki glikolisis (Dholariya & Orrick, 2022).

Fruktosa mempunyai beberapa fungsi diantaranya yaitu, untuk membantu oksidasi simpanan karbohidrat sesudah makan menjadi dipercepat, membantu penyerapan dan penyimpanan glukosa di hati, dapat mempertahankan gluconeogenesis di organ hati dan menyediakan energi tambahan untuk kontraksi otot rangka dalam laktat bagi olahragawan atau pekerja dengan intensitas aktivitas fisik yang berat (Dholariya & Orrick, 2022).

Penggunaan fruktosa yang berlebihan pada makanan atau minuman dapat memicu beberapa masalah kesehatan seperti resistensi insulin, resistensi leptin sehingga terjadi peningkatan kadar leptin yang tidak ber efek pada massa lemak,

peradangan kronis pada tingkat rendah, serta dapat memicu meningkatnya makrofag masuk ke sel adiposit sehingga memicu pelepasan sitokin pro inflamasi dan menyebabkan peradangan yang lebih lanjut (Susilawati, et al., 2024).

2.5 Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urb.)

Pegagan adalah tanaman herba yang dapat hidup dengan jangka waktu tahunan, dengan ciri berupa rimpang pendek dan melata. Panjang herba pegagan 10-80 cm, berdaun tunggal dengan susunan roset dan mempunyai 2-10 daun, sedikit berambut, helai daun dengan bentuk ginjal yang lebar, bundar dan bergaris tengah sepanjang 1-7 cm, tangkai daun dapat sepanjang 50 mm, pinggir daun mempunyai tepi beringgit sampai beringgit-bergerigi, terutama pada pangkal daun. Bunga berbentuk payung tunggal atau 3-5 bunga yang keluar bersamaan dari daun. Bunga umumnya terdiri dari tiga bunga, mempunyai dua daun pelindung, warna bunga merah lembayung. Bentuk buah pipih dengan lebar \pm 7 mm dan tinggi \pm 3 mm, berwarna kuning kecoklatan dengan dinding agak tebal, berlekuk dua dan berusuk (Badan POM RI, 2016).

2.5.1 Klasifikasi Tanaman Pegagan

Kingdom	:	Plantae
Divisi	:	Tracheophyta
Sub divisi	:	Spermatophytina
Kelas	:	Magnoliopsida
Bangsa	:	Apiales
Suku	:	Apiaceae
Marga	:	<i>Centella</i>
Jenis	:	<i>Centella asiatica</i> (L) Urb. (Badan POM RI, 2016).



Gambar 7. Daun Pegagan

Sumber: <https://images.app.goo.gl/sYnS74z6YeNpYKoX9>

2.5.2 Manfaat Tanaman Pegagan

Sejak dahulu daun pegagan dikenal masyarakat Indonesia sebagai penyembuh luka. Luka nanah dapat disembuhkan menggunakan getah akar pegagan yang dipanaskan dan ditempel pada luka nanah kemudian ditutup dengan daun pegagan. Getah herba pegagan digunakan untuk menyembuhkan sakit perut dan penyakit cacingan pada anak-anak (Badan POM RI, 2016).

Daun pegagan yang diseduh digunakan sebagai obat radang tenggorokan, obat kumur untuk sariawan, untuk menangani asma, radang usus dan batu ginjal. Radang kulit dan luka memar juga dapat disembuhkan dengan remasan daun pegagan (Badan POM RI, 2016).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Putra, dkk melaporkan terkait pemberian ekstrak etanol herba pegagan dengan dosis 200 mg/kgBB pada tikus obes dapat mempertahankan bobot tikus pada keadaan normal dan mempertahankan kadar normal kolesterol total, trigliserida dan LDL dari tikus uji (Putra et al., 2023).

2.5.3 Kandungan Tanaman Pegagan

Tanaman pegagan mempunyai kandungan apigenin, asam asiatik, asam madekasik, asam amino, kaempferol, luteolin, vitamin A, vitamin B1, vitamin C, dan mempunyai kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, polifenol, tanin, saponin dan terpenoid (Putra et al., 2023).

2.6 Dadap Serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr.)

Dadap yang mempunyai nama ilmiah *Erythrina* merupakan tanaman dari famili Leguminosae dengan banyak penggunaan sebagai tanaman hias dan tanaman pagar alami. Tanaman dadap juga banyak digunakan sebagai obat tradisional dan tanaman ini mempunyai lebih dari 130 spesies yang berada di area tropis dan subtropis (Rangkuti et al, 2023).

2.6.1 Klasifikasi Tanaman Dadap Serep

Kingdom : Plantae
Divisi : Tracheophyta
Kelas : Magnoliopsida
Bangsa : Fabales
Famili : Fabaceae
Marga : *Erythrina* L.
Jenis : *Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr.
Sumber: <https://www.gbif.org/species/5349636>



Gambar 8. Daun Dadap Serep
Sumber: <https://images.app.goo.gl/34syh9qqPu4MJjrm8>

2.6.2 Manfaat Tanaman Dadap Serep

Berdasarkan pemanfaatan empiris, daun dadap serep digunakan sebagai antipiretik bagi wanita yang baru saja melahirkan, memicu produksi asi, pencegah terjadinya keguguran, mengobati pendarahan di bagian dalam tubuh, dan sakit perut (Rangkuti et al, 2023). Di Indonesia, dadap serep digunakan untuk mengobati dermatitis kontak, eksim, infeksi kulit, rematik, asma dan disentri (Wardani et al., 2024).

Penelitian yang dilakukan oleh Susilawati, et al melaporkan terkait pemberian ekstrak etanol daun dadap serep dosis 200 mg/kgBB pada tikus yang diinduksi fruktosa memberikan potensi penurunan nafsu makan dengan adanya penurunan persentase sisa pakan, serta meningkatkan bobot feses tikus. Hasil tersebut dilaporkan mempunyai efek yang serupa dengan tikus yang diberikan orlistat (Susilawati et al., 2024).

2.6.3 Kandungan Tanaman Dadap Serep

Kandungan metabolit sekunder daun dadap serep yaitu flavonoid, alkaloid, polifenol, tannin, steroid dan saponin, sehingga dari kandungan tersebut tanaman dadap serep mempunyai kemampuan sebagai antioksidan, antibakteri, penyembuh luka, antipiretik dan antiinflamasi (Rangkuti et al,

2023). Senyawa flavonoid yang terkandung pada tanaman dadap serep mempunyai potensi sebagai antioksidan sehingga dapat menjaga dari radikal bebas. Selain itu mempunyai potensi sebagai antiinflamasi karena antioksidan yang menangkal radikal bebas menyebabkan hambatan pada radikal bebas untuk menghambat proliferasi sel yang menghambat sintesis kolagen untuk menyembuhkan luka (Wardani et al., 2024).