

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Penyakit liver telah berkembang menjadi salah satu penyebab utama kematian dan penyakit di dunia selama beberapa dasawarsa terakhir (Xiao *et al.*, 2019). Penyakit liver memiliki angka kematian sekitar 2 juta kematian per-tahun, 1 juta kematian akibat komplikasi dari sirosis hepatis dan 1 juta kematian akibat hepatitis viral dan kanker hepatoseluler (Asrani *et al.*, 2019). Sekitar 2 milyar orang dewasa mengalami obesitas serta *overweight*. Sekitar 400 juta dari 2 milyar orang obesitas mengalami diabetes dimana kedua hal tersebut merupakan faktor resiko dari penyakit perlemakan hati non-alkoholik (Asrani *et al.*, 2019). Salah satu penyebab utama obesitas dan perlemakan hati pada negara-negara barat adalah diet tinggi karbohidrat seperti fruktosa atau sukrosa dan lemak tersaturasi yang berasal dari hewan. Konsumsi dari lemak dan fruktosa yang berlebihan menyebabkan terganggunya metabolisme asam lemak dan karbohidrat (Panchal, Poudyal and Brown, 2012).

Pada negara-negara bagian barat, angka kejadian perlemakan hati mencapai 20-30% dari populasi. Sekitar 2-3% diperkirakan mengalami steatohepatitis non-alkoholik (NASH), yang dapat berkembang menjadi sirosis hepatis dan kanker hepar (Bellentani *et al.*, 2010). Angka prevalensi dari perlemakan hati telah meningkat 2 kali lipat selama 20 tahun terakhir, dimana prevalensi dari penyakit liver kronik tetap stabil atau bahkan menurun (Labrecque *et al.*, 2014). Perlemakan hati berhubungan kuat dengan overweight/obesitas dan resistensi insulin (Harrison Internal Medicine, 2015). Berdasarkan jenis kelamin, laki-laki memiliki peluang lebih besar terkena perlemakan hati. Usia juga berperan dalam peningkatan insidensi perlemakan hati. Semakin tinggi usia, maka probabilitas dan angka prevalensi perlemakan hati akan semakin meningkat (Adiwinata *et al.*, 2015).

Perlemakan hati dapat dibagi menjadi 2: NAFL (Non-alcoholic Fatty Liver) atau steatosis dan NASH (Non-alcoholic steatohepatitis). NAFL didefinisikan sebagai adanya steatosis hepar tanpa adanya cedera hepatoseluler dalam bentuk

Simon Polin Silaen, 2021

Pengaruh Quercetin Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Dengan Perlemakan Hati Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak Secara In Vivo

UPN Veteran Jakarta, Fakultas Kedokteran, Program Studi Kedokteran Program Sarjana
[www.upnvj.ac.id – www.library.upnvj.ac.id – www.repository.upnvj.ac.id]

ballooning dari sel hepatosit. NASH didefinisikan sebagai adanya steatosis hepar dan inflamasi pada sel hepatosit yang cedera (*ballooning*), malloryhyaline, dan infiltrasi dari limfosit dan neutrophil pada area perivenular dengan atau tanpa fibrosis (Antunes, Azadfard, Hoilat, & Gupta., 2020, p. 1).

Quercetin merupakan salah satu flavonoid yang paling banyak diteliti. Quercetin terdapat pada beberapa buah, sayuran, kacang dan biji terutama sebagai glikosida dan menjadi komponen utama dari makanan manusia sehari-hari (LI *et al.*, 2013). Untuk sumber yang lebih spesifik, quercetin dapat ditemukan terutama di bawang merah, apel, berry, buah citrus, teh, dan anggur merah (Panchal, Poudyal and Brown, 2012). Quercetin diketahui dapat melindungi sel-sel dari stress oksidatif dan dapat memodifikasi pembentukan eicosanoid, mencegah agregasi trombosit, melindungi LDL (*Low-density lipoprotein*) dari oksidasi dan memicu relaksasi dari otot polos sistem kardiovaskular (LI *et al.*, 2013). Quercetin dan turunannya merupakan senyawa fitokimia alami yang memiliki bioaktif yang menjanjikan (Anand David, Arulmoli and Parasuraman, 2016). Efek anti-diabetes, anti-inflamasi, antioksidan, antimikroba, anti-Alzheimer, antiarthritis, kardiovaskular, penyembuhan luka, dan anti-kanker dilaporkan terdapat pada senyawa ini (Anand David, Arulmoli and Parasuraman, 2016).

Atas dasar fungsi quercetin yang beragam, terutama sebagai anti-dislipidemia dan anti-diabetes yang merupakan faktor resiko dari perlemakan hati serta sumber nya yang mudah didapat, quercetin dilihat mampu untuk memperbaiki perlemakan hati yang dinilai lewat gambaran histopatologinya. Hal ini didukung oleh beberapa penelitian antara lain gambaran histopatologi liver tikus yang diberi pakan tinggi lemak, karbohidrat dan quercetin dengan dosis 0,8 g/kg selama 8 minggu menunjukkan tidak terdapatnya sel inflamasi, tidak terdapatnya vakuola lipid, dan tidak terdapatnya fibrosis portal dibandingkan dengan tikus hanya diberi pakan tinggi lemak dan karbohidrat saja. Selain perubahan pada histopatologi liver, pemberian quercetin menurunkan faktor resiko perlemakan hati seperti penurunan tekanan darah sistolik, perbaikan toleransi glukosa, dan obesitas viseral (Panchal, Poudyal and Brown, 2012). Isoquercetin yang merupakan derivat dari quercetin dengan dosis 25 mg/kg/hari terbukti menurunkan kadar trigliserida (TG) dan berat

liver. Selain itu, isoquercetin dengan dosis 25/mg/kg menurunkan akumulasi lipid pada liver sehingga gambaran steatosis hepar tidak ditemukan pada tikus yang diberi isoquercetin (Qin *et al.*, 2018). Isoquercetin memperbaiki perlemakan hati melalui jalur AMPK yang meregulasi akumulasi lipid dan inflamasi serta menghambat sinyal TGF yang dapat mengurangi fibrosis (Qin *et al.*, 2018). Pada tikus yang diberi pakan tinggi lemak dan quercetin dengan dosis 50 mg/kg/day selama 30 hari menunjukkan inhibisi terhadap vakuola hepar, droplet lipid, dan pembengkakan liver serta penurunan AST dan ALT serum yang signifikan (Y. Xu *et al.*, 2019). Hal ini membuktikan bahwa quercetin memiliki kemampuan untuk memperbaiki gambaran histopatologi hepar dengan perlemakan hati melalui penurunan jumlah lipid. Namun, penelitian diatas masih terbatas pada beberapa spesies hewan uji coba tertentu yaitu pada tikus dan mencit. Diharapkan pendekatan mengenai pengaruh quercetin terhadap jenis spesies yang lebih luas dapat dilaksanakan nantinya.

Berdasarkan fungsi quercetin yang bermacam-macam, sumbernya yang relatif mudah ditemukan pada buah dan sayur, serta perlemakan hati yang tingkat insidensinya semakin meningkat pertahunnya, peneliti ingin meneliti apakah quercetin mampu memperbaiki gambaran histopatologi hepar dengan perlemakan hati yang diinduksi oleh diet tinggi lemak dengan metode *in vivo*. Salah satu metodologi penelitian yang dapat digunakan untuk meneliti lebih lanjut pengaruh quercetin terhadap gambaran histopatologi hepar adalah *Systematic Literature Review*.

I.2 RUMUSAN MASALAH

Quercetin dikenal memiliki fungsi sebagai anti-diabetes dan anti-dislipidemia yang merupakan faktor resiko dari Perlemakan Hati Non-alkoholik. Penegakan diagnosis utama dari perlemakan hati dilakukan berdasarkan gambaran histopatologi dari hepar. Metode *Systematic Literature Review* diharapkan dapat mengidentifikasi pengaruh quercetin terhadap gambaran histopatologi hepar dengan perlemakan hati yang diinduksi diet tinggi lemak secara *in vivo*.

I.3 TUJUAN PENELITIAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh quercetin terhadap gambaran histopatologi hepar dengan perlemakan hati yang diinduksi diet tinggi lemak secara *in vivo*. Melalui metode *Systematic Literature Review* diharapkan publikasi tentang pengaruh quercetin terhadap gambaran histopatologi hepar dengan perlemakan hati yang diinduksi diet tinggi lemak secara *in vivo* dapat tersaji melalui jurnal-jurnal yang sudah dipublikasikan sebelumnya sehingga pemanfaatan sumber-sumber quercetin dapat digunakan sebagai upaya pencegahan perlemakan hati di masa yang akan datang.

I.4 MANFAAT PENELITIAN

I.4.1 Manfaat Teoritis

Membuktikan bahwa quercetin memiliki pengaruh terhadap perbaikan gambaran histopatologi hepar dengan perlemakan hati yang diinduksi diet tinggi lemak.

I.4.2 Manfaat Praktis

a. Masyarakat

Memberi informasi bagi masyarakat tentang manfaat quercetin yang terdapat pada banyak sumber terutama pada buah-buahan sebagai pengobatan alternatif pada penyakit perlemakan hati.

b. Tenaga Medis

Menambah wawasan bagi dokter dan tenaga medis lain tentang manfaat quercetin yang dapat dipertimbangkan sebagai pengobatan alternatif pada pasien dengan perlemakan hati.

c. Institusi Pendidikan

Menambah informasi dan pengetahuan bagi mahasiswa lainnya agar dapat mengembangkan pengetahuan untuk penelitian selanjutnya.

d. Penulis

Mengasah kemampuan peneliti dalam membuat suatu penelitian yang sesuai dengan kaidah serta menambah pengetahuan dan informasi mengenai khasiat quercetin dalam memperbaiki gambaran histopatologi hepar.