

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi

Diabetes Mellitus (DM) adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronik yang disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein akibat adanya kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, maupun keduanya. Hiperglikemia kronik pada DM berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ, terutama mata, ginjal, saraf, hati, dan pembuluh darah. Diagnosis DM atau yang dikenal dengan sebutan penyakit kencing manis ditegakkan apabila terdapat peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia yaitu glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl atau postpradial ≥ 200 mg/dl atau glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl. Bila DM tidak segera diatasi akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein, serta meningkatkan risiko timbulnya gangguan mikrovaskuler atau makrovaskuler (ADA, 2011).

2.1.2 Epidemiologi

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa terdapat 171 juta penderita Diabetes Melitus di seluruh dunia pada tahun 2000, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 366 juta pada tahun 2030. Indonesia menduduki posisi keempat dunia setelah India, Cina, dan Amerika dalam prevalensi DM. Pada tahun 2000 masyarakat Indonesia yang menderita DM sebesar 8,4 juta jiwa dan diprediksi akan meningkat pada tahun 2030 menjadi

21,3 juta jiwa (WHO, 2004). Proporsi diabetes melitus pada penduduk usia \geq 15 tahun di Indonesia adalah 6,9%, toleransi glukosa terganggu 29,9% dan gula darah puasa terganggu 36,6%. Di provinsi Jawa Timur sendiri sebesar 2,1% dinyatakan menderita diabetes melitus (RISKESDAS, 2013).

2.1.3 Klasifikasi

Klasifikasi DM menurut *American Diabetes Association* (2011) meliputi 4 kelas klinis antara lain:

1. Diabetes Melitus tipe 1

Dulu dikenal dengan nama *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM). Terjadinya defisiensi insulin absolut akibat kerusakan sel β pankreas (reaksi autoimun). Bila kerusakan sel beta telah mencapai 80- 90% maka gejala DM mulai muncul. Kerusakan sel beta ini sudah terjadi pada usia anak-anak. Sebagian besar penderita DM tipe 1 menunjukkan keberadaan proses autoimun, dan sebagian kecil tidak terjadi proses autoimun. Kondisi ini digolongkan sebagai tipe 1 idiopatik (ADA, 2011).

2. Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan 90% dari kasus DM yang dulu dikenal sebagai *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Pada DM tipe ini terjadi gangguan sekresi insulin yang progresif dan adanya resistensi insulin. Hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin relatif. Gejala minimal dan kegemukan sering berhubungan dengan kondisi ini, yang umumnya terjadi pada usia lebih dari 40

tahun. Kadar insulin bisa normal, rendah, maupun tinggi, sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian insulin (ADA, 2011).

3. Diabetes Melitus tipe spesifik lain

Misalnya: gangguan genetik pada fungsi sel β pankreas, gangguan genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas (seperti *cystic fibrosis*, *pancreatitis*, *hemochromatosis*), dan yang dipicu oleh obat atau bahan kimia (seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ) (ADA, 2011).

4. Diabetes gestasional

Kehamilan yang disertai dengan peningkatan resistensi insulin (ibu hamil gagal mempertahankan *euglycemia*) (ADA, 2011).

2.1.4 Faktor Risiko

a. Diabetes Melitus tipe 1

Kombinasi faktor genetik, imunologi, dan mungkin lingkungan (misalnya infeksi virus). Kecenderungan genetik ditemukan pada individu yang memiliki antigen HLA (*Human Leucocyte Antigen*), yang merupakan kumpulan gen yang bertanggung jawab atas antigen transplantasi dan proses imun lainnya. Respon autoimun di mana antibodi secara abnormal menyerang jaringan tubuh yang normal seolah-olah menganggap sebagai jaringan asing. Virus atau toksin tertentu dapat memicu terjadinya reaksi autoimun yang dapat menyebabkan kerusakan sel β pankreas (ADA, 2011).

b. Diabetes Melitus tipe 2

Faktor risiko DM tipe 2 antara lain:

- 1) Riwayat keluarga menderita DM
- 2) Obesitas (Indeks Massa Tubuh $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- 3) Aktivitas fisik
- 4) Ras/etnis
- 5) Gangguan toleransi glukosa
- 6) Riwayat DM gestasional atau riwayat melahirkan dengan berat badan lahir $> 4 \text{ kg}$
- 7) Hipertensi (tekanan darah $\geq 140/90 \text{ mmHg}$)
- 8) Dislipidemia
- 9) *Polycystic Ovary Syndrome* atau *Acantosis Nigricans*
- 10) Riwayat kelainan darah

(ADA, 2011)

2.1.5 Patofisiologi

a) DM tipe 1

Destruksi autoimun pada sel β pankreas menyebabkan defisiensi sekresi insulin sehingga terjadi gangguan metabolisme yang berhubungan dengan DM tipe 1. Gangguan pada sekresi insulin ini juga mempengaruhi fungsi sel α pankreas yang menyebabkan peningkatan sekresi glukagon. Dalam keadaan normal, hiperglikemia menyebabkan berkurangnya sekresi glukagon. Namun demikian, pada pasien DM tipe 1 sekresi glukagon tidak dapat ditekan oleh kondisi hiperglikemia. Hasil dari peningkatan kadar glukagon

memperburuk defek metabolik akibat defisiensi insulin. Defisiensi insulin menyebabkan lipolisis yang tidak terkontrol dan peningkatan asam lemak bebas di dalam plasma, yang menekan metabolisme glukosa di jaringan perifer seperti otot skeletal. Gangguan utilisasi glukosa dan defisiensi insulin ini juga menurunkan ekspresi gen yang dibutuhkan oleh jaringan target untuk memberikan respon terhadap insulin seperti glukokinase di hati dan GLUT-4 (*Glucose Transporter-4*) di jaringan adiposa. Hal ini menjelaskan bahwa gangguan metabolik utama yang terjadi pada pasien DM tipe 1 akibat defisiensi insulin adalah gangguan metabolisme glukosa, lemak dan protein (Baynes, 2015).

b) DM tipe 2

Gangguan patologi utama pada DM tipe 2 adalah terjadinya disfungsi sel β pankreas dan gangguan aktivitas insulin melalui resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan suatu keadaan penurunan kemampuan tubuh dalam merespon insulin baik yang berasal dari dalam maupun luar tubuh. Keadaan ini menyebabkan terjadinya gangguan ambilan glukosa yang diperantarai insulin di jaringan perifer, penekanan pengeluaran glukosa hepatic, dan gangguan ambilan trigliserida (Baynes, 2015).

Selain itu, pada DM tipe 2 juga terjadi peningkatan produksi glukosa hepatic dan metabolisme lemak yang abnormal. Obesitas, khususnya *visceral* atau pusat (yang ditandai dengan rasio pinggul/pinggang) sangat umum terjadi pada penderita DM tipe 2. Pada tahap awal gangguan, toleransi glukosa masih mendekati

normal meskipun terjadi resistensi insulin, karena sel-sel β pankreas mengkompensasi dengan meningkatkan produksi insulin. Resistensi insulin dan kompensasi hiperinsulinemia, pankreas pada individu tertentu tidak dapat mempertahankan keadaan hiperinsulinemia. *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) ditandai dengan peningkatan glukosa postprandial. Kemudian berkembang lebih lanjut, penurunan sekresi insulin dan peningkatan produksi glukosa hepatic menyebabkan diabetes dengan hiperglikemia puasa. Akhirnya, kegagalan sel β mungkin terjadi (Powers, 2010).

Pada DM tipe 2, resistensi insulin pada hepar menunjukkan kegagalan hiperinsulinemia untuk menekan glukoneogenesis. Hal ini menimbulkan kondisi hiperglikemia dan penurunan simpanan glikogen oleh hepar pada masa pascaprandial. Peningkatan produksi glukosa oleh hepar terjadi pada masa-masa awal diabetes, meskipun sepertinya setelah onset gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin pada otot rangka. Sebagai hasil dari resistensi insulin pada jaringan adiposa dan obesitas, asam lemak bebas dari adiposit meningkat, yang menyebabkan peningkatan sintesis lemak (VLDL dan trigliserida) dalam penyimpanan hepatosit lemak. Steatosis dalam hati dapat menyebabkan penyakit perlemakan hati non alkoholik dan abnormalitas pada hasil tes fungsi hati. Hal ini juga bertanggung jawab untuk dislipidemia yang ditemukan dalam DM tipe 2 (Powers, 2010).

2.2 Streptozotosin

Streptozotosin (STZ, 2-deoxy-2-(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) disintesa oleh *Streptomyces achromogenes* dan digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 dan tipe 2 (Szkudelski, 2001). Streptozotosin merupakan antibiotik spektrum luas yang bersifat toksik terhadap sel beta pankreas (Deeds *et al.*, 2011)

Streptozotosin dapat menembus sel beta pankreas melalui membran transporter glukosa GLUT-2. Aksi intraseluler dari STZ menyebabkan alkilasi DNA dan pada akhirnya menyebabkan kematian sel-sel beta pankreas. Streptozotosin menghasilkan *nitric oxide* (NO) saat dimetabolisme dalam sel dan NO diketahui dapat menyebabkan kerusakan sel-sel pulau Langerhans karena peningkatan aktivitas guanilil siklase dan peningkatan pembentukan cGMP. Aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase diketahui dapat menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Dalam hal ini, STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Hal tersebut membatasi produksi ATP mitokondria dan mengakibatkan depleksi nukleotida pada sel-sel beta (Szkudelski, 2001). Karena STZ memasuki sel melalui GLUT-2, efek toksiknya tidak spesifik pada sel-sel beta saja tetapi juga dapat merusak jaringan lain seperti hepar dan ginjal (Deeds *et al.*, 2011).

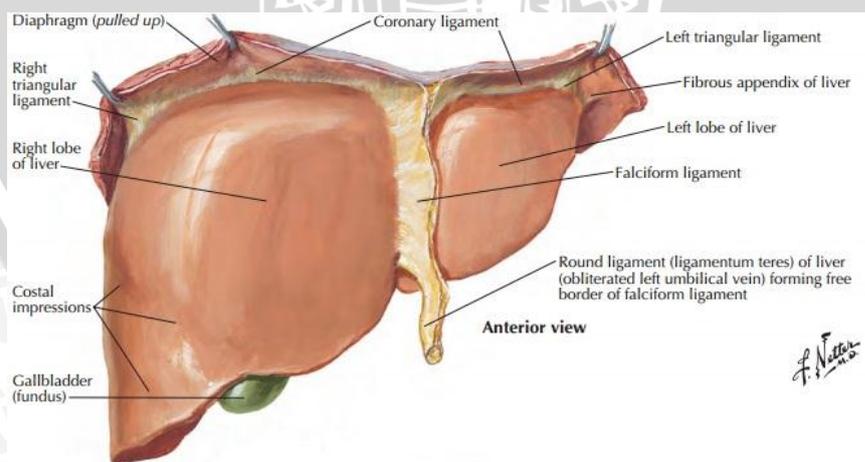
Pemberian dosis rendah STZ secara multipel secara umum digunakan dalam percobaan untuk menirukan insulinitis autoimun dan cenderung menimbulkan DM tipe 1 yang ringan. Dosis sedang STZ dengan sekali pemberian digunakan untuk menginduksi hiperglikemia dengan progres lambat, mengindikasikan terjadinya DM tipe 2 karena peningkatan resistensi insulin. Dosis tinggi STZ dalam sekali pemberian dapat menyebabkan DM tipe 1 yang

parah karena adanya destruksi total sel-sel beta. Streptozotosin umumnya diberikan melalui intraperitoneal (IP) maupun intravena (IV) (Deeds *et al.*, 2011).

2.3 Hepar

2.3.1 Anatomi Hepar

Hepar atau hati merupakan organ intestinal terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,2-1,8 kg atau kurang lebih 25% berat badan orang dewasa yang menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen dan merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks. Permukaan atas hepar terletak bersentuhan di bawah diafragma, permukaan bawah terletak bersentuhan di atas organ-organ abdomen. Batas atas hepar sejajar dengan ruang interkosta V kanan dan batas bawah menyerong ke atas dari iga IX kanan ke iga VIII kiri. Permukaan posterior hepar berbentuk cekung dan terdapat celah transversal sepanjang 5 cm dari sistem porta hepatis (Amirudin, 2009).



Gambar 2.1 Anatomi Hepar Sisi Anterior (Netter, 2014)

Di bagian anterior hepar terbagi menjadi lobus kiri dan lobus kanan yang dipisahkan oleh *ligamentum falciforme*. Di inferior oleh *fissura* yang

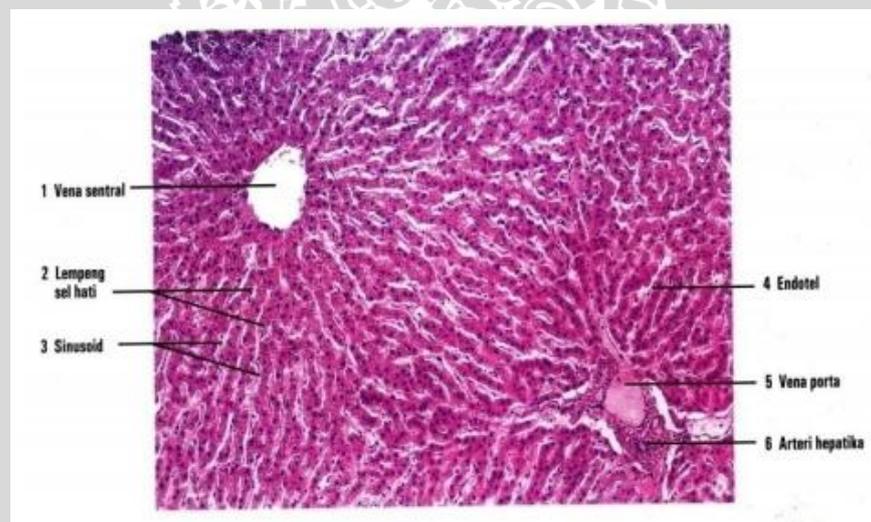
dinamakan *ligamentum teres*, dan di posterior oleh *fissura* yang dinamakan *ligamentum venosum*. Lobus kanan hepar dua kali lebih besar dari lobus kiri dan mempunyai 3 bagian utama yaitu : lobus kanan atas, lobus *caudatus* dan lobus *quadrates* (Amirudin, 2009).

Parenkim hepar dibagi menjadi unit-unit fungsional yang disebut lobulus. Secara mikroskopis di dalam hepar manusia terdapat 50.000-100.000 lobuli, setiap lobulus berbentuk heksagonal yang terdiri atas sel hepar berbentuk kubus yang tersusun radial mengelilingi vena sentralis. Lempengan-lempengan sel hepar atau hepatosit yang normal merupakan sel yang besar dengan inti bulat di tengah, anak inti yang menonjol, dan sitoplasma bergranula banyak. Di antara lembaran sel hepar terdapat kapiler yang disebut sinusoid yang merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica. Sinusoid dibatasi oleh sel fagositik (*kupffer cell*) yang merupakan sistem retikuloendotelial dan berfungsi untuk menghancurkan bakteri dan benda asing lain di dalam tubuh. Untuk itu, hepar disebut sebagai salah satu organ utama pertahanan tubuh terhadap serangan bakteri dan toksik (Chandrasoma & Taylor, 2005).

Sinusoid hepar adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat yang tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel, yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel kupffer yang fagositik dengan inti ovoid, dan sel stelat atau sel Ito atau liposit hepatic yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena portal dan arteri hepatic, membawa darah

kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya oksigen dari jantung (Junqueira *et al.*, 2007).

Aliran darah di hepar dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatik. Asinus hepatik berbentuk seperti buah berry, terletak di traktus portal. Asinus ini terletak di antara 2 atau lebih venula hepatik terminal, di mana darah mengalir dari traktus portalis ke sinusoid, lalu ke venula tersebut. Asinus ini terbagi menjadi 3 zona, dengan zona 1 terletak paling dekat dengan traktus portal sehingga paling banyak menerima darah kaya oksigen, sedangkan zona 3 terletak paling jauh dan hanya menerima sedikit oksigen. Zona 2 atau zona intermediet berada di antara zona 1 dan 3. Zona 3 ini paling mudah terkena jejas iskemik (Junqueira *et al.*, 2007).



Gambar 2.2 Gambaran mikroskopik hepar manusia dengan perbesaran 30x (Eroschenko, 2010)

2.3.2 Fungsi Fisiologi Hepar

Hepar memegang peranan penting sebagai organ metabolik terbesar dalam tubuh. Menurut Guyton and Hall (2008), terdapat beberapa fungsi hepar antara lain:

a) Metabolisme Karbohidrat

Hepar berfungsi untuk menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

b) Metabolisme Lemak

Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, serta membentuk lemak dari protein dan karbohidrat.

c) Metabolisme Protein

Dalam metabolisme protein, hepar berfungsi dalam deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino.

d) Lain-lain

Fungsi hepar yang lain antara lain untuk tempat penyimpanan vitamin, tempat penyimpanan besi dalam bentuk feritin, membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak, dan mengeluarkan atau mengekskresikan obat-obatan, hormon, dan zat lain.

Hepar merupakan komponen sentral sistem imun. Tiap-tiap sel hepar atau hepatosit mampu melaksanakan berbagai tugas metabolik di atas,

kecuali aktivitas fagositik yang dilaksanakan oleh makrofag residen atau yang lebih dikenal sebagai sel Kupffer (Sherwood, 2001). Sel Kupffer, yang meliputi 15% dari massa hati serta 80% dari total populasi fagosit tubuh, merupakan sel yang sangat penting dalam menanggulangi antigen yang berasal dari luar tubuh dan mempresentasikan antigen tersebut kepada limfosit (Amirudin, 2009).

2.3.3 Histopatologi Hepar

Jejas sel dalam hepar dapat bersifat reversibel atau ireversibel (Chandrasoma & Taylor, 2005).

1) Jejas Reversibel

a. Pembengkakan Sel

Pembengkakan sel terjadi sebagai manifestasi pertama pada hampir setiap jejas sel hepar. Hal ini akibat pergeseran cairan ekstraseluler ke dalam sel, akibat gangguan pengaturan ion dan volume karena kehilangan ATP (Chandrasoma & Taylor, 2005).

b. Perlemakan Hati

Perlemakan hati terjadi karena penimbunan trigliserida dalam sel-sel parenkim hati. Penimbunan trigliserida dalam sel parenkim hati karena keadaan di bawah ini :

1. Peningkatan mobilisasi lemak jaringan yang menyebabkan peningkatan jumlah asam lemak yang sampai ke hati,
2. Peningkatan kecepatan konversi asam lemak menjadi trigliserida di dalam hati karena aktivitas enzim yang terlibat meningkat,

3. Penurunan oksidasi trigliserida menjadi asetil-koA dan penurunan bahan keton,
4. Penurunan sintesis protein akseptor lipid.
(Chandrasoma & Taylor, 2005)

2) Jejas Ireversibel

a. Nekrosis

Nekrosis sel dapat terjadi langsung atau mengikuti degenerasi sel (jejas reversibel). Gambaran mikroskopik dari nekrosis dapat berupa gambaran piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Berdasarkan lokasinya nekrosis terbagi menjadi tiga yaitu nekrosis fokal, nekrosis zona, dan nekrosis submasif. Nekrosis fokal adalah nekrosis yang terjadi secara acak pada satu sel atau sekelompok kecil sel pada seluruh daerah lobulus-lobulus hati. Nekrosis ini dikenali pada biopsi melalui badan asidofilik (*councilman*) yang merupakan sel hati nekrotik dengan inti piknotik atau lisis dan sitoplasma terkoagulasi berwarna merah muda. Selain itu dapat dikenali juga pada daerah lisis sel hati yang dikelilingi oleh kumpulan sel kupffer dan sel radang. Nekrosis zona sel hati adalah nekrosis sel hati yang terjadi pada regio-regio yang identik di semua lobulus hati, sedangkan nekrosis submasif merupakan nekrosis sel hati yang meluas melewati batas lobulus, sering menjembatani daerah portal dengan vena sentralis (*bridging necrosis*). (Chandrasoma & Taylor, 2005).

b. Fibrosis

Fibrosis merupakan akumulasi matriks ekstraseluler yang merupakan respon dari cedera akut atau kronik pada hati. Pada tahap awal, fibrosis mungkin terbentuk di dalam atau di sekitar saluran porta atau vena sentralis atau mungkin mengendap langsung di dalam sinusoid. Hal ini merupakan reaksi penyembuhan terhadap cedera. Cedera pada hepatosit akan mengakibatkan pelepasan sitokin dan faktor solubel lainnya oleh sel kupffer serta sel tipe lainnya pada hati. Faktor-faktor ini akan mengaktifasi sel stelat yang akan mensintesis sejumlah besar komponen matriks ekstraseluler (Robbins *et al.*, 2007).

c. Sirosis

Fibrosis yang terus berlanjut dan cedera parenkim menyebabkan hepar terbagi-bagi menjadi nodus hepatosit yang mengalami regenerasi dan dikelilingi oleh jaringan parut. Jaringan parut ini disebut sirosis (Robbins *et al.*, 2007).

2.4 Perlemakan Hati Non Alkoholik (PHNA)

2.4.1 Definisi

Perlemakan hati non alkoholik (PHNA) merupakan kelainan hati dengan karakteristik mirip dengan penyakit hati alkoholik yang terjadi pada seseorang bukan peminum alkohol. Spektrum kelainan hati pada PHNA meliputi perlemakan hati saja (*simple steatosis*), perlemakan dengan peradangan hati (*NASH*), sampai dengan fibrosis dan sirosis. Batasan nilai 'non alkoholik'

adalah jumlah konsumsi alkohol untuk wanita maksimal 20 gram/hari dan untuk laki-laki maksimal 30 gram/hari (Hasan, 2006).

Menurut pedoman *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) tahun 2012, disebut PHNA apabila memenuhi persyaratan antara lain: (a) ada bukti steatosis dengan pencitraan atau histologi hati, dan (b) tidak ada penyebab sekunder akumulasi lemak pada hati seperti konsumsi alkohol yang bermakna, penggunaan obat yang steatogenik atau penyakit heriditer. Pada mayoritas pasien, PHNA berhubungan dengan faktor risiko metabolik seperti obesitas, diabetes mellitus, dan dislipidemia (Chalasan *et al.*, 2012).

Dikatakan perlemakan hati apabila kandungan lemak di hati (sebagian terdiri atas trigliserida) melebihi 5% dari seluruh berat hati. Karena pengukuran berat hati sangat sulit dan tidak praktis, diagnosis dibuat berdasarkan analisis spesimen biopsi jaringan hati, yaitu ditemukannya minimal 5-10% sel lemak dari keseluruhan hepatosit (Hasan, 2006).

2.4.2 Epidemiologi dan Faktor Risiko

Prevalensi tinggi pada PHNA berhubungan dengan meningkatnya insidensi penyakit metabolik, antara lain DM, dislipidemia, obesitas, atau sindroma metabolik. Hubungan antara PHNA dengan sindroma metabolik adalah terjadinya resistensi insulin (Aditya & Lesmana, 2013).

Prevalensi PHNA berkisar antara 15-20% pada populasi dewasa di Amerika Serikat, Jepang, dan Italia. Diperkirakan 20-30% diantaranya berada dalam fase yang lebih berat (steatohepatitis non alkoholik). Sebuah penelitian terhadap populasi dengan obesitas di negara maju mendapatkan 60%

perlemakan hati sederhana, 20-25% steatohepatitis non alkoholik, dan 2-3% sirosis. Disebutkan pula bahwa 70% pasien DM tipe 2 mengalami perlemakan hati dan 60% pada pasien dislipidemia (Hasan, 2006).

Penelitian mengenai perlemakan hati non alkoholik di Indonesia masih belum banyak. Lesmana melaporkan 17 pasien steatohepatitis non alkoholik rata-rata berumur 42 tahun dengan 29 % gambaran histologi hati menunjukkan steatohepatitis disertai fibrosis. Prevalensi perlemakan hati non alkoholik dalam sebuah studi populasi dengan sampel cukup besar oleh Hasan dkk sebesar 30,6 % (Hasan, 2006).

Obesitas merupakan faktor risiko yang sudah tercatat untuk PHNA. *Body Mass Index (BMI)* yang berlebihan dan obesitas viseral menjadi faktor risiko PHNA yang sudah diketahui. Pada pasien dengan obesitas berat yang mengalami operasi bariatrik, prevalensi PHNA mencapai 90% dan 5% diantaranya dapat mengalami sirosis. Pada penelitian dengan menggunakan USG pada pasien DM tipe 2 menunjukkan prevalensi PHNA sebesar 69%. Tingginya kadar serum trigliserida dan rendahnya kadar serum HDL sangat umum terjadi pada PHNA. Prevalensi PHNA pada pasien dengan dislipidemia adalah sekitar 50% (Chalasan *et al.*, 2012).

Faktor usia, etnis, dan jenis kelamin juga berhubungan dengan prevalensi PHNA. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi PHNA meningkat seiring dengan peningkatan usia meskipun PHNA dapat terjadi pada semua usia. Faktor risiko untuk pria lebih tinggi dibandingkan dengan wanita berdasarkan beberapa penelitian seperti penelitian terhadap 26.527 subyek dengan hasil prevalensi PHNA pada laki-laki sebesar 31% dan 16% pada perempuan (Chalasan *et al.*, 2012).

Ada data yang menyebutkan bahwa keadaan hipotiroidisme, hipopituitarisme, hipogonadisme, *sleep apneu*, dan *polycystic ovary syndrome* menjadi faktor risiko yang berpengaruh untuk terjadinya PHNA (Chalasan *et al.*, 2012).

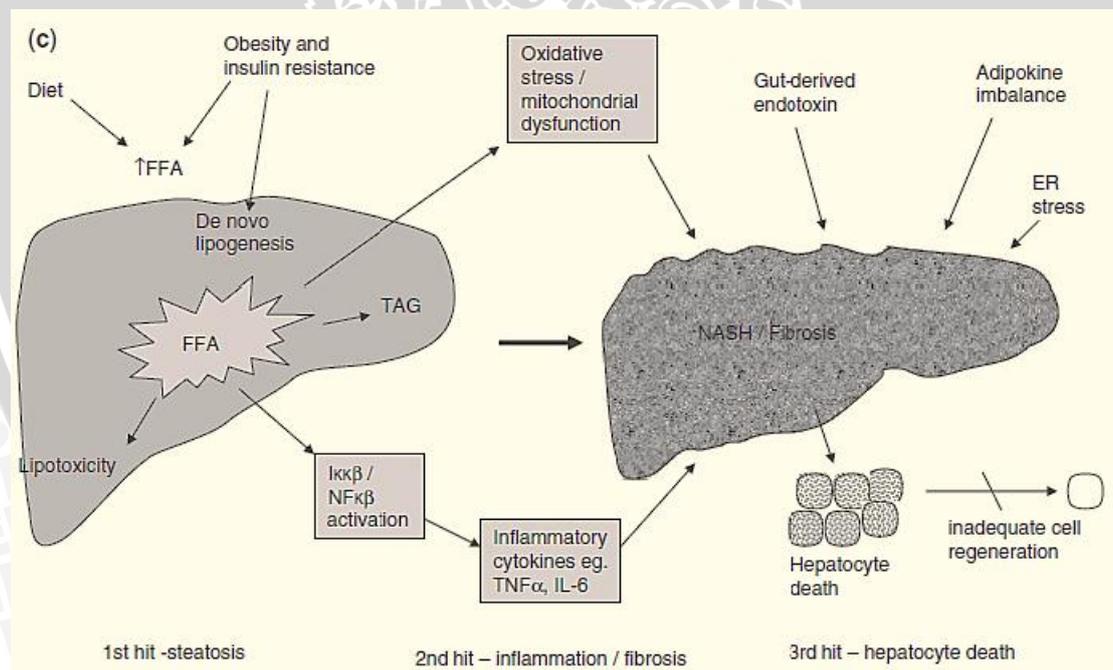
2.4.3 Patogenesis

Pengetahuan mengenai patogenesis PHNA masih belum memuaskan. Dua kondisi yang sering berhubungan dengan PHNA adalah obesitas dan DM, serta dua abnormalitas metabolik yang sangat kuat diantaranya peningkatan suplai asam lemak ke hati serta resistensi insulin. Hipotesis yang banyak diterima saat ini adalah *the two hit theory* yang diajukan oleh Day dan James, namun banyak yang berpendapat bahwa yang terjadi sesungguhnya lebih dari dua *hit* (Hasan, 2006).

First hit di mana resistensi insulin berperan dalam terjadinya penumpukan lemak di hepatosit karena berbagai keadaan seperti dislipidemia, DM, dan obesitas. Dalam keadaan normal, asam lemak bebas dihantarkan memasuki organ hati melalui sirkulasi darah arteri dan portal. Di dalam hati, asam lemak bebas akan mengalami metabolisme lebih lanjut, seperti proses re-esterifikasi menjadi trigliserida atau digunakan untuk pembentukan lemak lainnya. Adanya peningkatan massa jaringan lemak tubuh, khususnya pada obesitas sentral, akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas yang kemudian menumpuk di dalam hepatosit. Bertambahnya asam lemak bebas di dalam hati akan menimbulkan peningkatan oksidasi dan esterifikasi lemak. Proses ini terfokus di mitokondria sel hati sehingga pada akhirnya akan mengakibatkan kerusakan mitokondria itu sendiri. Inilah yang

disebut sebagai *hit* kedua. Peningkatan stress oksidatif sendiri dapat juga terjadi karena resistensi insulin, peningkatan konsentrasi endotoksin di hati, peningkatan aktivitas *un-coupling* protein mitokondria, peningkatan aktivitas sitokrom P-450 2E1, peningkatan cadangan besi, dan menurunnya aktivitas anti oksidan. Ketika stress oksidatif yang terjadi di hati melebihi kemampuan perlawanan anti oksidan, maka aktivasi sel stelata dan sitokin pro inflamasi akan berlanjut dengan inflamasi progresif, pembengkakan hepatosit dan kematian sel, pembentukan badan Mallory, serta fibrosis (Hasan, 2006).

Teori lain diketahui sebagai *third-hit theory*, yaitu modifikasi dari *two-hit theory* di mana setelah terjadi inflamasi akan terjadi kematian hepatosit dan ketidakseimbangan dengan regenerasi (Aditya & Lesmana, 2013).



Gambar 2.3 Patogenesis PHNA berdasarkan *the third theory* (Aditya & Lesmana, 2013)

Resistensi insulin menjadi mekanisme kunci dalam patogenesis penyakit perlemakan hati. Resistensi insulin merupakan gangguan respon jaringan

terhadap insulin. Di jaringan perifer (otot dan adiposa), keadaan ini menyebabkan penurunan *uptake* glukosa. Resistensi insulin di hati menyebabkan kegagalan insulin untuk menstimulasi glikogenesis dan menekan glukoneogenesis. Keadaan resistensi insulin ini menyebabkan terjadinya hiperinsulinemia sehingga terjadi perlemakan (steatosis) melalui mekanisme antara lain peningkatan mobilisasi asam lemak bebas ke hati dari hasil lipolisis di jaringan adiposa yang meningkat, peningkatan sintesis asam lemak *de novo* di hati, penurunan oksidasi asam lemak bebas di hati, dan penurunan sekresi trigliserida dalam bentuk VLDL dari hati (Jung & Choi, 2014).

2.4.4 Gambaran Histopatologi PHNA

Pada awal penyakit ini didapatkan steatosis makrovesikular dengan pendorongan nukleus ke pinggir sel hepatosit. Steatosis atau perlemakan hati ini terjadi akibat akumulasi trigliserida di hepar. Trigliserida tersebut dibentuk oleh asam lemak bebas dari makanan maupun lipolisis perifer, dan juga secara *de novo*. Adanya resistensi insulin meningkatkan lipolisis, sehingga lebih banyak asam lemak bebas yang ditranspor ke hepar. Bila terjadi kerusakan sel-sel hati, terjadilah peradangan (steatohepatitis) yang diperantarai berbagai sitokin. Stres oksidatif dipercayai sebagai pencetus steatohepatitis. Secara histologis terlihat pembengkakan hepatosit (*ballooning*), sebaran sel neutrofil dan limfosit, dan kadang-kadang tampak badan inklusi dalam sitoplasma, yaitu badan Mallory. Selanjutnya, steatohepatitis dapat diikuti dengan fibrosis perisinusoidal, yang kemudian dapat meluas dan menjadi sirosis (Nurman & Huang, 2007).

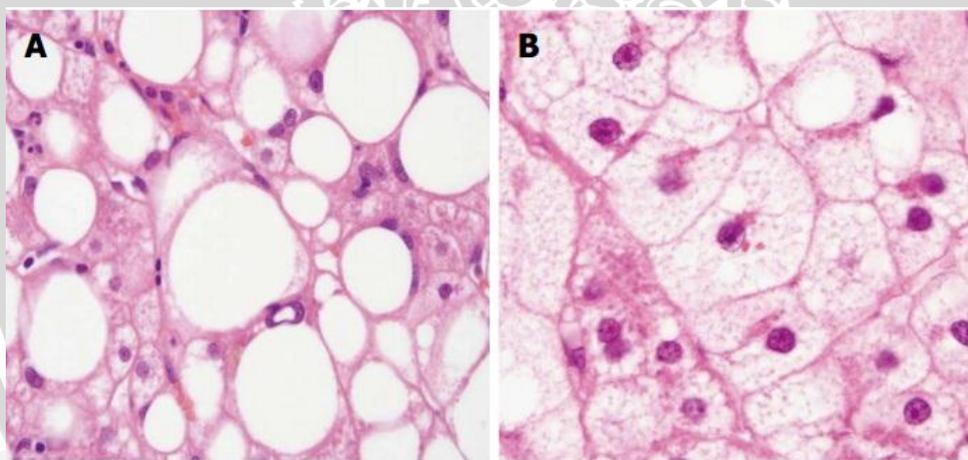
Tipe perlemakan hati menurut Chandrasoma dan Taylor (2005) antara lain:

1. Perlemakan hati akut

Pada perlemakan hati akut, trigliserida berakumulasi dalam bentuk tetesan-tetesan kecil (*droplet*) yang terbungkus membran di dalam sitoplasma (perubahan lemak mikrovesikular).

2. Perlemakan hati kronis

Kelainan ini berkaitan dengan alkoholisme kronis, malnutrisi, dan beberapa hepatotoksin. Tetesan lemak di dalam sitoplasma bergabung membentuk globul yang semakin membesar (perubahan lemak makrovesikular).



Gambar 2.4 Gambaran Histopatologi Steatosis, pengecatan HE, perbesaran 600x; (A) Steatosis *droplet* besar dan kecil dengan nukleus terdesak ke pinggir, (B) Steatosis mikrovesikular, nukleus di tengah, dan megamitokondria (Nalbantoglu & Brunt, 2014)

2.4.5 Diagnosis

Perlemakan hati non-alkoholik biasanya diduga pada individu dengan peningkatan transaminase tanpa alasan yang jelas dan tidak ada riwayat mengkonsumsi alkohol. Sejauh ini, biopsi hati merupakan *gold standard*

pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis dan masih menjadi satu-satunya metode untuk membedakan steatosis non alkoholik dengan perlemakan tanpa atau disertai inflamasi. Namun masih menjadi perdebatan apakah biopsi hati perlu dilakukan sebagai pemeriksaan rutin dalam proses penegakan diagnosis perlemakan hati non alkoholik. Sebagian ahli mendukung dilakukannya biopsi karena pemeriksaan histopatologi mampu menyingkirkan etiologi penyakit hati lain, membedakan steatosis dari steatohepatitis, memperkirakan prognosis, dan menilai progresi fibrosis dari waktu ke waktu. Alasan dari kelompok yang menentang biopsi hati antara lain prognosis yang umumnya baik, belum tersedianya terapi yang benar-benar efektif, dan risiko serta biaya dari tindakan biopsi itu sendiri. Oleh karena itu, pemeriksaan radiologis dan kimia darah terus menerus diteliti dan dioptimalkan sebagai metode pemeriksaan alternatif yang bersifat non invasif (Hasan, 2006).

Kelainan hasil pemeriksaan laboratorium yang paling sering didapatkan pada pasien-pasien dengan perlemakan hati non alkoholik adalah adanya peningkatan ringan sampai sedang konsentrasi *aspartate aminotransferase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT), atau keduanya. Beberapa pasien datang dengan enzim hati yang normal sama sekali. Beberapa studi melaporkan bahwa konsentrasi AST dan ALT tidak memiliki korelasi dengan aktivitas histologis, bahkan konsentrasi enzim dapat tetap normal pada penyakit hati yang sudah lanjut. Pemeriksaan laboratorium lain seperti alkali fosfatase, g-glutamyltransferase, feritin darah, atau saturasi transferin juga dapat meningkat, sedangkan hipoalbuminemia, waktu protrombin yang

memanjang, dan hiperbilirubinemia biasanya ditemukan pada pasien yang sudah menjadi sirosis (Hasan, 2006).

Dislipidemia ditemukan pada 21-83 % pasien dan biasanya berupa peningkatan konsentrasi trigliserida. Karena diabetes merupakan salah satu faktor risiko perlemakan hati non alkoholik, maka tidak jarang terdapat pula peningkatan konsentrasi gula darah (Hasan, 2006).

Berbagai modalitas pencitraan telah dicoba untuk mendeteksi perlemakan hati. Saat ini ultrasonografi (USG) merupakan pilihan terbaik, meskipun *Computerized Tomography (CT)* dan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* juga dapat digunakan. Pada USG, infiltrasi lemak di hati menunjukkan peningkatan difus ekogenisitas (hiperekoik, *bright liver*). Ketiga teknik pencitraan tersebut terbukti memiliki sensitivitas yang baik untuk mendeteksi PHNA dengan deposisi lemak di hati lebih dari 30%, tetapi tidak dapat membedakan perlemakan hati sederhana dari steatohepatitis (Hasan, 2006).

2.4.6 Terapi

a) Terapi Non-farmakologis

Pada prinsipnya, manajemen PHNA juga termasuk mengobati komorbiditas yang berhubungan, seperti obesitas, diabetes, dan dislipidemia. Hal ini dilakukan dengan cara pengaturan diet dan latihan jasmani. Beberapa laporan penelitian menunjukkan bahwa dengan pengaturan diet dan latihan jasmani yang tepat akan menurunkan akumulasi lemak dalam tubuh dan jaringan hati, memperbaiki resistensi insulin, serta memperbaiki histopatologi hati (Aditya & Lesmana, 2013).

Beberapa intervensi gaya hidup yang dipercaya dapat memberikan manfaat pada pasien PHNA antara lain latihan aerobik dengan intensitas sama dengan berjalan 30 menit per hari atau 5 km per hari 3 kali dalam seminggu, restriksi kalori hingga 30 kkal/kg/hari dengan komposisi asam lemak jenuh dan asam lemak trans yang rendah, dan gula sederhana, mengurangi 10% berat badan dalam 6 bulan dan tidak terlalu cepat karena dapat memperburuk kondisi PHNA (Aditya & Lesmana, 2013).

Konsumsi alkohol sudah diketahui menjadi salah satu faktor risiko kerkusakan hepar. *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)* merekomendasikan pada pasien PHNA untuk tidak mengonsumsi alkohol dalam jumlah besar, yaitu 4 kali per hari atau 14 kali per minggu untuk laki-laki dan 3 kali per hari atau 7 kali per minggu untuk wanita (Chalasanani *et al.*, 2012).

b) Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis ditujukan untuk mengontrol obesitas, hiperlipidemia, resistensi insulin, dan DMT2. Beberapa kelompok obat yang biasanya digunakan untuk terapi PHNA antara lain : *insulin sensitizer*, statin, omega-3, *ursodeoxycolate acid*, orlistat, pentoksifilin, losartan (Chalasanani *et al.*, 2012).

- Metformin

Metformin merupakan salah satu obat dari golongan *insulin sensitizer*. Obat ini dapat digunakan mengingat resistensi insulin memegang peranan pada patogenesis PHNA. Metformin

meningkatkan sensitivitas insulin di hati dan menurunkan produksi glukosa hati (Hasan, 2006).

- Glitazone

Glitazone adalah salah satu agen *insulin sensitizer* yang bekerja pada otot rangka dan hepar, meningkatkan pengambilan glukosa dengan mengubah resistensi insulin perifer. *First drug* dari kelompok ini adalah troglitazone, meskipun tidak ada studi yang menggunakan obat ini. Troglitazone mempunyai efek samping hepatotoksik yang lebih tinggi dibandingkan dengan 2 obat lainnya yaitu rosiglitazone dan pioglitazone. Pada evaluasi histologis, rosiglitazone dapat menghambat *balooning* hepatosit, inflamasi portal, dan fibrosis dibandingkan dengan placebo (Chalasanani *et al.*, 2012).

- Omega-3

Omega-3 dapat mengubah metabolisme lipid di hepar, sebagai regulator faktor transkripsi seperti *peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR)*, dan *carbohydrate responsive element building (ChERBP)* yang mempunyai peranan dalam perkembangan PHNA menjadi Steatohepatitis Non Alkoholik (SHNA) (Chalasanani *et al.*, 2012).

- Statin

PHNA sangat berhubungan dengan adanya dislipidemia, di mana statin yang paling sering digunakan untuk terapi dislipidemia melalui efeknya menghambat sintesis kolesterol melalui penghambatan enzim HMG-koA reduktase. Namun, statin diduga mempunyai efek

lain dalam terapi PHNA, yaitu anti-inflamasi dan anti-fibrosis. Statin dikenal dapat menyebabkan peningkatan transaminase, untuk itu penggunaan statin untuk terapi PHNA masih kontroversial (Chalasan *et al.*, 2012)

- Nateglinide

Insuline secretagogue derivatif dari *D-phenylalanine* ini mengembalikan fase awal sekresi insulin dan mencegah kenaikan glukosa setelah makan. Nateglinide efektif dalam menurunkan steatosis hepatic. Penggunaan *insuline secretagogue* menjadi strategi baru dalam menghadapi PHNA (Chitturi, 2008).

2.5 Kemiri (*Aleurites moluccana*)

2.5.1 Taksonomi Tanaman Kemiri

Secara sistematis klasifikasi tanaman kemiri adalah:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Archichlamydae
Famili	: Euphorbiaceae
Genus	: <i>Aleurites</i>
Spesies	: <i>Aleurites moluccana</i>



Gambar 2.5 Pohon Kemiri (Krisnawati *et al.*, 2011)

2.5.2 Deskripsi Tanaman Kemiri

Aleurites moluccana atau yang biasanya disebut dengan kemiri merupakan tanaman jenis asli Indo-Malaysia yang sudah dibudidayakan secara luas di dunia. Tanaman serbaguna ini dapat mencapai ketinggian hingga 20 m dan diameter setinggi dada hingga 90 cm. Kulit batangnya berwarna abu-abu coklat dan bertekstur agak halus. Daunnya umumnya terdiri dari 3–5 helai daun dari pangkal, berselang-seling, dan pinggir daun bergelombang dengan panjang satu helai daun sekitar 10–20 cm. Bunga kemiri berwarna putih kehijauan, harum, dan tersusun dalam sejumlah gugusan sepanjang 10–15 cm. Mahkota bunga berwarna putih dengan lima kelopak bunga berwarna krem dan berbentuk lonjong dengan panjang 1,3 cm. Buah kemiri berwarna hijau sampai kecoklatan, berbentuk oval sampai bulat dengan panjang 5–6 cm dan lebar 5–7 cm. Satu buah kemiri umumnya berisi 2–3 biji. Biji kemiri dapat dimakan jika dipanggang terlebih dahulu. Kulit biji kemiri umumnya kasar, hitam, keras dan berbentuk bulat panjang sekitar 2,5–3,5 cm (Krisnawati *et al.*, 2011).

Tanaman yang biasanya tumbuh di daerah tropis ini sudah banyak dimanfaatkan di kehidupan sehari-hari. Seluruh bagian mulai dari daun, buah, kulit, kayu, akar, getah dan bunganya dapat dimanfaatkan, baik untuk obat-obatan tradisional, penerangan, bahan bangunan, bahan pewarna, bahan makanan, dekorasi maupun berbagai kegunaan lain. Di Pulau Jawa, kulit pohon biasanya dimanfaatkan sebagai obat disentri. Di Sumatera, biji kemiri digunakan untuk obat sembelit. Di Malaysia, daun kemiri direbus dan dimanfaatkan sebagai obat untuk sakit kepala, demam, bisul, bengkak pada

persendian, dan kencing nanah. Di Indonesia sendiri, paling sering menggunakan biji kemiri sebagai bahan masakan (Krisnawati *et al.*, 2011).

2.5.3 Kandungan dalam Daun Kemiri

Daun kemiri memiliki banyak kandungan senyawa di dalamnya di antaranya senyawa tannin, flavonoid, saponin, sterol, asam amino, karbohidrat, dan polifenol. Banyak penelitian yang dilakukan untuk mengisolasi senyawa dalam daun kemiri. Hasil isolasi senyawa kimia dalam daun kemiri dipercaya dapat memberikan banyak manfaat seperti flavonoid dan swertisin. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun kemiri memiliki efek hipolipidemia melalui penghambatan biosintesis kolesterol hepatic dan pengurangan dari absorpsi lipid di usus (Pedrosa *et al.*, 2002). Penelitian Dadheech *et al.* (2015) menyatakan senyawa flavonoid swertisin memiliki efek antidiabetes dengan menginduksi terbentuknya sel β pankreas baru.