TESIS

ANALISIS KADAR *INTERLEUKIN-6* (IL-6) SERUM DAN HISTOPATOLOGI JARINGAN JANTUNG DAN ARTERI KORONER PADA TIKUS MODEL *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)*

ANALYSIS OF INTERLEUKIN-6 (IL-6) SERUM AND HISTOPATHOLOGY OF THE HEART AND ARTERY CORONARY TISSUES ON RAT WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) MODELLING

MYLDA PRATIWI AHMADWIRAWAN
P062192017

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
KONSENTRASI AGING AND REGENERATIVE MEDICINE
SEKOLAH PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

ANALISIS KADAR *INTERLEUKIN-6* (IL-6) SERUM DAN HISTOPATOLOGI JARINGAN JANTUNG DAN ARTERI KORONER PADA TIKUS MODEL *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)*

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

MYLDA PRATIWI AHMADWIRAWAN

Kepada

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

ANALISIS KADAR *INTERLEUKIN-6 (IL-6)* SERUM DAN HISTOPATOLOGI JARINGAN JANTUNG DAN ARTERI KORONER PADA TIKUS MODEL *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD)

Disusun dan diajukan oleh

MYLDA PRATIWI AHMADWIRAWAN
Nomor Pokok : P062192017

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi **Ilmu Biomedik** **Sekolah Pascasarjana** Universitas Hasanuddin
pada tanggal 15 Juli 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,
Komisi Penasihat,

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
dr. Muh. Husni Cangara, Ph.D,Sp.PA,DFM	**dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR**
NIP. 1977 0409 2002 12 1002	NIP. 1977 0715 2006 04 1012

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik,	Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin,
Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc	**Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**
NIP. 1977 0121 2003 12 2003	NIP. 1967 0308 1990 03 1001

PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertandatangan dibawah ini:

Nama	: Mylda Pratiwi Ahmadwirawan
NIM	: P062192017
Program Studi	: Ilmu Biomedik
Jenjang	: S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

ANALISIS KADAR *INTERLEUKIN-6* (IL-6) SERUM DAN HISTOPATOLOGI JARINGAN JANTUNG DAN ARTERI KORONER PADA TIKUS DENGAN MODEL *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE* (NAFLD)

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Demikian pernyataan ini saya nyatakan secara benar dengan penuh tanggung jawab dan integritas.

Makassar, 16 Juli 2021

Yang menyatakan,

Mylda Pratiwi Ahmadwirawan

PRAKATA

Syukur senantiasa penulis panjatkan kepada Tuhan YME atas berkat dan penyertaanNya hingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar master di program studi Ilmu Biomedik konsentrasi Aging dan Regenerative Medicine, Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa terdapat banyak hambatan dalam penyusunan tesis ini, namun semua itu dapat teratasi berkat doa, dukungan, dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karenanya, penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagai pihak yang selama ini telah berkontribusi dalam membantu penulis menyelesaikan tesis ini.

Dengan penuh rasa hormat penulis menyampaikan banyak terima kasih kepada dr. **Muh. Husni Cangara, Ph. D., Sp. PA., DFM, FAPSR** selaku pembimbing pertama dan **dr. Arif Santoso, Sp. P(K), Ph. D** selaku pembimbing kedua, yang senantiasa meluangkan waktu dan pikiran, memberikan bimbingan serta memotivasi penulis dalam menyelesaikan tesis ini. Terimakasih juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed., Ph. D., dr. Endy Adnan, Sp. PD, Ph. D.,** dan **dr. Firdaus Hamid, Ph. D**. sebagai tim penguji yang telah memberikan banyak masukan dan pertanyaan sehingga membantu penulis menganalisis lebih mendalam tentang penelitian ini.

Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc; Ketua Program Studi Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc; seluruh staf pengajar Program Studi Ilmu Biomedik yang telah memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Kedua suami saya Prayogo Gozaly, ST., mertua saya Teresia Yemmy Yauwalatta, anak saya Kattleya dan Kayden Gozaly, orang tua saya Sri Hartini Widjaja, S.H., dr. Ahmadwirawan, Sp. B., Sp. BA., dan Dr. dr. Muji Iswanty, S.H., M.H., Sp. KK., M. Kes., dr. Sri Lilijanti Widjaja, Sp. A(K), serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan doa, kasih sayang, serta dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan ini.
3. Teman-teman angkatan 2020 Program Studi Ilmu Biomedik konsentrasi Aging dan Regenerative Medicine dr. Clarissa Nathasia, dr. Inez Gabriella dan dr. Delvina yang sabar mendampingi penulis dalam proses penanganan hewan coba saat penelitian.
4. Laboran di laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran UNHAS, laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Pendidikan UNHAS.
5. Bapak dan Ibu Staf Akademik Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang dengan sabar memberikan pelayanan berkaitan dengan pelaksanaan seminar, ujian dan administrasi lainnya.

Semoga tulisan ini dapat bermanfaat menambah ilmu pengetahuan, khususnya di bidang ilmu biomedik. Permohonan maaf yang tulus dari penulis jika terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam tulisan ini. Terimakasih

Makassar, Juli 2021

Mylda Pratiwi Ahmadwirawan

ABSTRAK

Mylda. Analisis Kadar *Interleukin-6* Serum dan Histopatologi Jaringan Jantung dan Arteri Koroner Pada Tikus Dengan Model *Non –Alcoholoic Fatty Liver Disease* (NAFLD) (Dibimbing oleh **Husni Cangara dan Arif santoso**).

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan suatu penyakit kronis yang berhubungan degan gangguan hepar yang telah menjadi masalah kesehatan global. Adapun penyakit kardiovaskular diketahui merupakan penyebab kematian terbanyak pada kasus NAFLD. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara NAFLD dan CVD melalui parameter IL-6 pada serum serta perubahan gambaran histopatologi pada jaringan jantung dan arteri koroner. Penelitian menggunakan desain eksperimental dengan *post test with control group design.* Duapuluh empat tikus Wistar jantan dibagi ke dalam empat kelompok (n=6). Kelompok I adalah kelompok kontrol, kelompok II dengan perlakuan perlakuan diet tinggi lemak (40%) tinggi fruktosa (30%), kelompok III dengan perlakuan diet tinggi lemak (40%) tinggi fruktosa (30%) serta injeksi karbon tetraklorida (CCl4) dosis mikro 0,08 ml/kg dan kelompok IV dengan perlakuan injeksi CCl4 saja. Pada minggu ke-8, dilakukan proses nekrosip. Pengambilan darah, organ hepar, organ jantung dan arteri koroner di ambil yang dilanjutkan dengan pemeriksaan ELISA untuk serum dan histopatologi hepar untuk mengkonfirmasi derajat NAFLD berdasarkan persentase steatosis. Pada pemeriksan histopatologi jantung, parameter yang diamati adalah gambaran hiperemi, hemoragi, degenerasi dan nekrosis jantung. Pada pemeriksaan arteri koroner, parameter yang dinilai adalah diameter lumen serta tebal dinding pembuluh darah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 17 tikus dengan NAFLD (70.8%) dan 7 tikus non-NAFLD (29.2%). Terdapat peningkatan kadar IL-6 (mean 16,23 ng/ml) pada tikus NAFLD dibandingkan non-NAFLD (mean 11,42 ng/ml), namun perbedaan tersebut tidak bermakna ($p>0,05$). Hasil signifikan ditemukan pada perubahan gambaran histopatologi jantung (hemoragi, degenerasi dan hiperemi) serta pada parameter histopatologi arteri koroner berupa diameter lumen ($p<0,05$), namun tidak ada perubahan signifikan pada parameter ketebalan pembuluh darah. Sebagai kesimpulan, NAFLD dengan CVD berkorelasi signifikan berdasarkan pemeriksaan histopatologi jantung dengan adanya penginkatan gambaran hemoragi, degenerasi dan hiperemi, adapun pemeriksaan IL-6 serum dapat digunakan sebagai marker risiko penyakit jantung pada penderita NAFLD.

Kata Kunci. NAFLD, Penyakit Kardiovaskular, IL-6, Histopatologi Jantung, Histopatologi Arteri Koroner

ABSTRACT

Mylda. Analysis Of Serum Interleukin-6 And Histopathology of Cardiovascular Tissue in Rat Model With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) **(Supervised by Husni Cangara and Arif santoso).**

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is the most common chronic hepatopathy and a global health issue. Along with Cardiovascular Disease (CVD) is the leading contributory cause of death in subjects with NAFLD. The purpose of this study was to analyze the relationship between NAFLD and CVD with IL-6 serum and histopathology changes of heart and coronary artery as the parameter. This study was using experimental post test with control group design. Twenty-four male Wistar Rats were divided into four groups (n=6). Group I were control, group II with High-Fat (40%), High-Fructose (30%), group III with High-Fat-High-Fructose and Carbon Tetrachloride (CCl4) injection (0.08 ml/kg micro dose) and group IV with CCL Injection only. On the 8th week, the rats were terminated. Blood withdrawal for IL-6 test using ELISA method, then liver, heart and artery coronary were harvested for histopathology examination. NAFLD grading based on percentage of hepatic steatosis. Heart histopathology parameter according to hemorrhage, degeneration, hyperemic and necrosis findings. Coronary artery histopathology parameter using wall thickness and lumens diameter. The results showed there were 17 rats with NAFLD (70.8%) and 7 rats Non NAFLD (29.2%). Interleukin-6 levels were increase in NAFLD rats (mean 16,23 ng/ml) compared to Non NAFLD rats (mean 11,42 ng/ml), but not significant ($p>0.05$). There are no difference between NAFLD severity and serum IL-6 levels ($p>0,05$). Statistically there were differences in heart histopathology (hemorrhagic, degeneration and hyperemic) and coronary artery's lumen diameter ($p<0.05$). As for IL-6 levels and coronary artery's wall thickness histopathology there were no difference between NAFLD and non NAFLD rats. In conclusion, there is a correlation between NAFLD and CVD based on heart histopathology findings (hemorrhage, degeneration and hyperemic), as for the examination of serum IL-6 can be used as a marker of CVD disease risk in patients with NAFLD.

Keywords. NAFLD, Cardiovascular Disease, IL-6, Histopathology of Heart Tissue, Coronary Artery

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL **i**

HALAMAN PENGAJUAN **ii**

HALAMAN PENGESAHAN **iii**

PERNYATAAN KEASLIAN **iv**

PRAKATA **v**

ABSTRAK **vii**

ABSTRACT **viii**

DAFTAR ISI **ix**

DAFTAR TABEL

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR GRAFIK

DAFTAR LAMPIRAN

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang 1

1.2. Rumusan Masalah 3

1.3. Tujuan Penelitian 3

1.4. Manfaat Penelitian 3

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) 4

2.2. High Fat High Fructose Diet (HFHFD) 12

2.3. Carbon tetrachloride (CCl4) 13

2.4.	Interleukin- 6 (IL-6)	14
2.5.	Sistem Kardiovaskular	18
2.6.	Kerangka Teori	21
2.7.	Kerangka Konsep	21
2.8.	Hipotesis	22
2.9.	Alur Penelitian	23
BAB 3 METODE PENELITIAN		
3.1.	Rancangan Penelitian	24
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.3.	Sampel Penelitian	24
3.4.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	25
3.5.	Prosedur Kerja	25
3.6.	Definisi Operasional, Cara Pemeriksaan dan Kriterioa Objektif	28
3.7.	Analisa Data	33
3.8.	Etik Penelitian	33
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN		
4.1.	Hasil	35
4.2.	Pembahasan	42
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN		
5.1.	Ringkasan	48
5.2.	Kesimpulan	48
5.3.	Saran	48
5.4.	Keterbatasan Penelitian	48
DAFTAR PUSTAKA		**49**

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1	NAFLD Acitivity Score (NAS)	29
2	Parameter Pemeriksaan Histopatologi Jantung	30
3	Gambaran Karakteristik Sampel dan Variabel Penelitian	35
4	Distribusi Karakteristik Sampel dan Variabel Berdasarkan Kelompok	36
5	Karakteristik dan Variabel Responden Berdasarkan NAFLD	38
6	Distribusi Karakteristik Sampel dan Variabel Berdasarkan Grade NAFLD	39
7	Korelasi Kadar IL-6, tebal dan diameter arteri koroner dan Grade NAFLD pada Tikus Model NAFLD	41

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Tinjauan Patogenesis Penyakit Hati Berlemak Nonalkoholik	7
2	Struktur Karbon Tetraklorida	13
3	Peran IL-6 dalam proses inflamasi, respon imun dan berbagai penyakit.	15
4	Mekanisme Kompoleks dalam NAFLD yang Meningkatkan Resiko Penyakit Kardiovaskular	19
5	Patofisiologi yang berpotensi menjadi mekanisme yang meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular pada NAFLD	20
6	Kadar IL-6 dan Pembuluh Darah Berdasarkan Kelompok	38
7	Kadar IL-6 dan Pembuluh darah Berdasarkan NAFLD	39
8	Kadar IL-6 dan Pembuluh Darah Berdasarkan Grade	41
9	Histopatologi Jantung	46

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1	Surat rekomendasi etik penelitian	

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Salah satu ciri peradaban modern kita adalah kemudahan dan akses tak terbatas terhadap makanan padat yang tidak sehat dan berkalori tinggi. Diet khas warga Amerika menghiasi liver mereka dengan 20 gram lemak setiap harinya. setara dengan setengah dari total kandungan trigliserida dari liver. Dalam kombinasi dengan sedikit kebutuhan aktivitas fisik karena kemajuan teknologi. salah satu konsekuensi dari gaya hidup kita yang tidak banyak bergerak dan mengkonsumsi makanan yang tidak sehat secara berlebihan adalah penyakit perlemakan hati non-alkoholik (NAFLD). (Fuchs, M. 2012)

Di negara barat. prevalensi NAFLD mencapai 15-30% dalam populasi. Prevalensi ini meningkat hingga 58% pada individu dengan overweight dan dapat meningkat hingga 90% pada individu obesitas non-diabetes. NAFLD saat ini juga menjadi penyebab utama dari penyakit kronis hati di negara berkembang. dimana diperkirakan sepertiga populasi memiliki bukti adanya steatosis dari hasil pencitraan dengan mayoritas memiliki simple steatosis (70-90%). Kejadian NAFLD lebih sering pada laki-laki dibandingkan perempuan. selain itu NAFLD juga sering terjadi pada usia pertengahan sampai dengan usia lanjut. dan prevalensinya terus meningkat seiring bertambahnya usia. (Adiwinata R, et al. 2015)

Penelitian terbaru menyatakan bahwa penyakit perlemakan hati non alkoholik (NAFLD) memiliki banyak hubungan timbal balik dengan diabetes dan sindrom metabolik. juga dikaitkan dengan meningkatnya resiko penyakit kardiovaskular terlepas dari faktor resiko seperti hipertensi. diabetes. dislipidemia. dan obesitas. Mengingat peningkatan prevalensi NAFLD sejalan dengan peningkatan prevalensi obesitas serta komplikasi kardiovaskular yang buruk. (Tana C, et al. 2019)

Interleukin-6 memiliki peran yang dalam pada patologi penyakit hati dan sangat kompleks. dan partisipasinya dalam perjalanan penyakit NAFLD masih belum jelas. IL-6 awalnya dianggap sebagai hepatoprotektor pada steatosis hati. mampu mengurangi steaotosis hati. mampu mengurangi stress oksidatif dan mencegah disfungsi mitokondria. Sehingga tidak menutup kemungkinan bahwa IL-6 mungkin juga memainkan peran dalam patogenesis NAFLD. (Mohamed AA, et al. 2014)

Inflammaging adalah suatu kondisi kondisi terdapat akumulasi inflamasi (mediator inflamasi) di jaringan ditandai oleh peningkatan kadar marker inflamasi dalam darah. seperti IL-6. TNF-alfa. IL-1Ra. dan C-reactive protein (CRP). merupakan hallmark dari inflammaging. dan telah dikaitkan dengan perkembangan berbagai patologi terkait usia dan dengan resiko kematian yang lebih tinggi (Franchesci C, et al. 2018).

Berdasarkan hal tersebut. penelitian ini ditujukan untuk mengetahui hubungan antara kadar IL-6 pada serum dan gambaran histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner pada tikus dengan model NAFLD.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas. dikemukakan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana hubungan antara IL-6 pada serum dan gambaran histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner pada tikus model NAFLD?
2. Bagaimana hubungan antara IL-6 pada serum dan gambaran histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner pada derajat NAFLD?
3. Bagaimana korelasi antara IL-6 pada serum dan gambaran histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner pada tikus model NAFLD?

1.3. Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar IL-6 pada serum dan histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner pada tikus model NAFLD.

b. Tujuan Khusus

- Mengetahui perbedaan kadar IL-6 pada serum dan histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner pada tikus model NAFLD dan tikus model non-NAFLD
- Mengetahui perbedaan kadar IL-6 pada serum dan histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner terhadap derajat NAFLD
- Mengetahui korelasi kadar IL-6 pada serum dan histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner pada tikus model NAFLD

1.4. Manfaat Penelitian

1. Diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan ilmiah tentang hubungan kadar IL-6 pada serum dan histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner terhadap *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD).
2. Diharapkan hasil penelitian dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang peranan IL-6 dan histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner pada NAFLD

BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Non – Alcoholic Fatty Liver Disease* (*NAFLD*)

2.1.1. Definisi

Penyakit perlemakan hati non alkoholik (NAFLD) adalah hepatopati kronis yang paling umum dan merupakan salah satu masalah kesehatan global. NAFLD ditandai dengan adanya akumulasi lemak patologis di hati dengan >5% hepatosit yang mengandung trigliserida intraseluler (TGs). atau steatosis yang mempengaruhi setidaknya 5% dari volume atau berat hati. tanpa adanya konsumsi alcohol yang signifikan dan penyebab spesifik lain dari penyakit hati berlemak. termasuk hepatitis C. lipodistrofi. obat-obatan dan gangguan metabolism bawaan. (Giandomenicom B. et al. 2020)

Sebelumnya disebut dengan istilah NAFLD spektrum gangguan hati berlemak yang tidak diakibatkan oleh alkohol. virus. autoimun. etiologi yang diinduksi obat ataupun genetik. Namun penamaan nya diganti menjadi *metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease* (MAFLD). Sesuai dengan garis opini yang konsisten. nomenklatur baru ini dengan menunjukkan hubungan yang erat antara gangguan metabolism dan perlemakan hati (Lonardo. A. et al. 2020)

2.1.2. Epidemiologi

NAFLD merupakan penyakit global dengan prevalensi 20-30% pada populasi dunia dan ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan DM tipe 2 (70%) dan obesitats (90%). (Lazo et al. 2013)

Prevalensi NAFLD berbeda di setiap negara. Amerika Serikat 30%. Timur Tengah 32%. Amerika Selatan 30%. Asia 27%. Eropa 24% dan Afrika 13%. (Carr et al. 2016)

2.1.3. Faktor Resiko

Dalam kebanyakan penelitian. prevalensi lebih tinggi terjadi pada individu dengan gejala sindrom metabolik termasuk obesitas. diabetes. hipertensi. dan peningkatan lingkar pinggang. Lebih lanjut. beberapa penelitian menunjukkan bahwa adanya faktor-faktor ini juga meningkatkan resiko sesorang mengalami NAFLD yang lebih lanjut. Berdasarkan laporan ini. tinjauan ini menyelidiki faktor risiko mana yang merupakan indikator baik dari NAFLD dan NASH atau fibrosis (Delvin E. *et al.* 2014)

Faktor resiko pertama yaitu .usia prevalensi NAFLD meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Alasan peningkatan steatosis hati dengan bertambahnya usia dapat dikaitkan dengan peningkatan resistensi insulin dan kejadian sindrom metabolik seiring bertambahnya usia. Sebagian besar data dari Asia dan India menunjukkan bahwa NAFLD lebih umum terjadi pada dekade ke-4 dan ke-5 kehidupan (Bhat G. et al. 2012). Distribusi usia bimodal juga telah dijelaskan dengan puncak terjadi pada 40-49 tahun pada pria dan 50 tahun pada wanita (Duseja A, et al. 2013).

Prevalensi NAFLD terjadi lebih tinggi pada wanita pasca menopause ketika peran protektif estrogen terhadap steatosis hati mulai menghilang. namun prevalensi pria melebihi jumlah wanita dalam sebagian besar studi tentang NAFLD pada wilayah Asia Pasifik. Dalam sebuah penelitian multi etnis dari Amerika Serikat. 79% pasien Asia dengan NAFLD adalah laki-laki. dibandingkan dengan hanya 44% pada etnis Kaukasia (Duseja A, et al. 2013). Dominasi populasi laki-laki pada pasien Asia dengan NAFLD dapat dikaitkan sebagian dengan perbedaan gaya hidup yang dinikmati oleh perempuan di pengaturan Barat dan Timur. tetapi peran predisposisi genetik pada laki-laki Asia juga mungkin pandangan tentang peran baru-baru ini dari polimorfisme apolipoprotein C3 (Apo C3) pada pria India Asia dengan NAFLD (Petersen KF, et al. 2010)

Diabetes tipe 2 merupakan komponen utama dari sindroma metabolik dan berkaitan dengan obesitas maupun NAFLD. Resistensi insulin memainkan peran besar pada patogenesis NAFLD dimana ditemukan bahwa resistensi ringan sangat umum terjadi pada stadium awal NAFLD dan semakin berat resistensi insulin berhubungan dengan semakin beratnya stadium dari NAFLD. (Puri P, et al. 2012)

Obesitas dikatakan sangat erat berkaitan dengan NAFLD. namun jelas bahwa tidak seluruh individu dengan obesitas memiliki NAFLD kerena prevalensinya masih berkisar 20-90% (Lee. Y. et al. 2019). Studi lain menunjukkan bahwa NAFLD juga terjadi pada subjek tanpa obesitas dan hal ini umum terjadi pada pasien dengan kelainan lipodistrofi kongenital atau yang didapat. yang ditandai dengan kurangnya jumlah jaringan adiposa (Delvin. E. *et al.* 2014). Penemuan-penemuan tersebut menunjukkan bahwa obesitas dan NAFLD merupakan konsekuensi yang sama dari suatu kelainan lain yang mendasari. atau bahwa obesitas meningkatkan resiko perkembangan NAFLD setelah pajanan penyebab tertentu. misalnya alkohol (Duseja. A. and Chalasani. N. 2013) Kadar konsumsi alkohol yang dianggap aman untuk individu normal dapat berbahaya untuk individu dengan obesitas (Riani R, et al. 2017)

2.1.4. Patogenesis

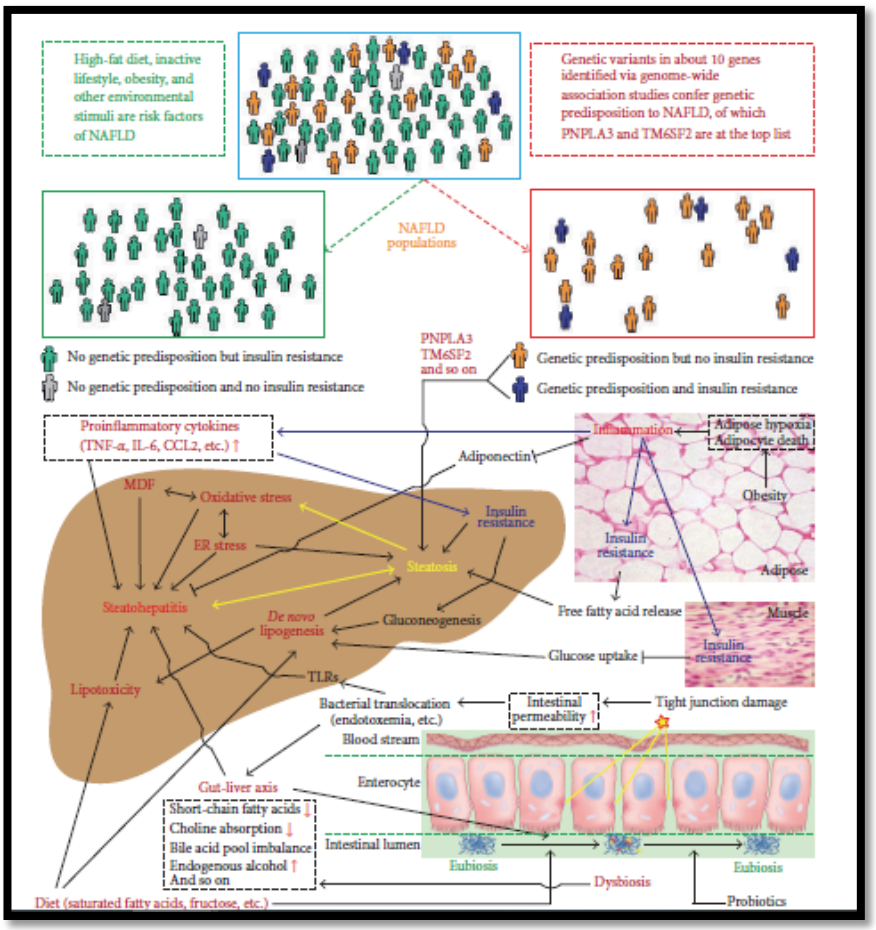
NAFLD adalah penyakit kompleks. yang disertai faktor-faktor yang mendorong perkembangan steatosis dan faktor-faktor yang memicu respons inflamasi dan fibrogenesis hati (Yu J. et al. 2016). Faktor genetik. hormonal serta nutrisi sangat berpengaruh terhadap perkembangan penyakit.

a. Hipotesis two hit

Pada tahun 1998. hipotesis *two hit* penyakit ini dipaparkan. Hipotesis ini menganggap steatosis sebagai *hit* pertama ke hati. yang kemudian akan membutuhkan *hit* kedua untuk berkembang menjadi NASH / fibrosis. Konsep ini ternyata terlalu sederhana karena berbagai faktor yang mempengaruhi perkembangan NAFLD (Arab J et al. 2018).

Saat ini. hipotesis multi-hit yang melibatkan berbagai faktor yang bekerja secara paralel dan sinergis pada individu dengan predisposisi genetik adalah pandangan yang lebih diterima untuk menjelaskan berbagai fenotipe yang diamati secara klinis. Meskipun perkembangan NAFLD menjadi NASH dipahami sebagai proses penyakit yang berurutan. Dengan demikian. cedera hepatosit yang terjadi pada tahap awal NASH. menyebabkan kematian sel. peradangan lokal. dan fibrogenesis. yang akan

terjadi. Hal ini dipicu dan ditopang oleh berbagai faktor. seperti adipokin. faktor nutrisi. mikrobiota usus (GM). serta faktor genetik dan epigenetic (Buzzetti E. et al. 2016)



Gambar 1. Tinjauan patogenesis penyakit hati berlemak nonalkohol (NAFLD). Interaksi antara diet. mikrobiota. dan genetik inang varian memainkan peran penting dalam patogenesis kompleks NAFLD melalui berbagai mekanisme.. Resistensi insulin berada di pusat proses patogen NAFLD. dan sejumlah faktor kunci terlibat dalam pengembangan NAFLD. seperti diet. dysbiosis *gut liver axis*. gen predisposisi genetik (PNPLA3 dan TM6SF2). stres oksidatif. MDF (disfungsi mitokondria). stres retikulum endoplasma (ER). lipogenesis de novo. lipotoksisitas. dan sitokin proinflamasi (Yu J. et al. 2016).

b. Gangguan Hormonal

Mayoritas penderita NAFLD mengalami obesitas akibat ketidakseimbangan antara asupan energi yang tinggi (*overnutrition*) dan pengeluaran energi. Gizi berlebihan dari makanan dan gula tinggi lemak dikaitkan dengan pengaktifan reseptor opioid dan dopamin pada nucleus accumbens. area otak yang bertanggung jawab atas perkembangan rasa mengidam (Page KA. et al. 2013).

Selain itu. fruktosa juga meningkatkan aliran darah otak ke area yang bertanggung jawab untuk mengurangi rasa kenyang jika dibandingkan dengan glukosa (Carr R M. et al. 2016). Diperkirakan jalur ini berkontribusi pada obesitas dan pasien NAFLD. Hal ini juga meningkatkan aktivasi *reward center* sebagai respon yaitu melalui *gut derived hormon* yang menstimulasi rasa kenyang (misalnya *Glukagon-like Peptide 1* (GLP-1)) dan peningkatan hormon yang yang menstimulasi rasa lapar (misalnya ghrelin). Perubahan ini terkait dengan peningkatan kadar trigliserida19 yang bersirkulasi dan dengan demikian terlibat dalam patogenesis NAFLD (Page KA. et al. 2013).

Selain *gut derived hormon*. hormon turunan adiposa leptin dan adiponektin diduga berperan dalam patogenesis NAFLD. Leptin terutama bekerja secara terpusat untuk mengurangi asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi. Adiponektin meningkatkan sensitivitas insulin hati dan mengurangi lemak tubuh (Buechler C. et al. 2011). Kadar leptin meningkat pada pasien NAFLD yang menunjukkan kemungkinan kontribusi resistensi leptin; sedangkan kadar adiponectin yang rendah dapat memprediksi risiko NASH pada pasien obesitas.

c. Nutrisi dan mikrobiota usus

Diet tinggi lemak jenuh. rendah serat. dan kaya karbohidrat semuanya dikaitkan dengan risiko NAFLD (Sullivan S. 2010). Data dari studi pra-klinis menunjukkan bahwa diet tinggi sukrosa dan fruktosa bersifat steatogenik. melalu proses disbiosis usus atau disregulasi jalur metabolisme lipid utama dan hormon. Fruktosa telah digunakan sebagai pemanis buatan dalam banyak minuman ringan komersial yang sebagian besar dikonsumsi oleh remaja dan dalam berbagai keadaan sosial. (Yu J. et

al. 2016). Sejumlah penelitian telah menemukan bahwa konsumsi fruktosa berlebih terlibat dalam patogenesis NAFLD dan bahwa lipogenesis de novo yang diregulasi dan oksidasi-β asam lemak yang terhambat akan mengembangkan steatosis hati pada individu dengan NAFLD (J. E. Lambert. et al. 2014)

Mikrobiota adalah sensor nutrisi utama dalam saluran pencernaan. yang komposisinya disusun oleh diet pasien NAFLD. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien NASH telah mengganggu sambungan ketat epitel usus di mana bakteri mendapatkan akses ke sirkulasi sistemik dan melepaskan sitokin inflamasi untuk meningkatkan steatosis hati dan peradangan (Giorgio V. et al. 2014). Investigasi lainnya pada tikus didapatkan strain bakteri probiotik Lactobacillus mampu melindungi tikus dari perkembangan NAFLD yang diinduksi oleh fruktosa tinggi (Y. Ritze. et al. 2014).

d. Resistensi Insulin

Baik hiperinsulinemia dan resistensi insulin merupakan pusat patofisiologi NAFLD (Fu Z. et al. 2013). Dalam kondisi normal. sel beta pankreas mengeluarkan insulin terutama sebagai respons terhadap kadar glukosa yang bersirkulasi. Insulin bekerja pada beberapa jaringan metabolik. termasuk jaringan adiposa untuk meningkatkan esterifikasi asam lemak dan penyimpanan ke dalam tetesan lipid sambil menghambat proses lipolisis yang berlawanan. Dalam hepatosit. insulin memiliki tiga tindakan utama: meningkatkan penyimpanan glikogen. menghambat glukoneogenesis. dan mengaktifkan pengatur utama lipogenesis de novo (Carr R M. et al. 2016).

Pada pasien NAFLD. perkembangan resistensi insulin menghasilkan

1) peningkatan lipolisis adiposit dan asam lemak bebas bersirkulasi tinggi yang tersedia untuk pengambilan hati berikutnya.

2) penurunan penyimpanan glikogen hati dan

3) peningkatan glukoneogenesis sebagai respons terhadap resistensi insulin sistemik. (Gao B. et al. 2016)

Hiperinsulinemia berkembang yang menambah jalur lipogenesis de novo hati. Efek bersihnya adalah peningkatan akumulasi lipid intra-hati (steatosis) dan sekresi trigliserida yang ditekankan dalam bentuk lipoprotein densitas sangat rendah. Beban lipid yang meningkat bersirkulasi ke jaringan adiposa. sehingga menambah kemampuan adiposit yang sudah berkurang untuk menyimpan lipid ini dalam tetesan lipid. (Carr R M. et al. 2016).

Dalam hepatosit. ketidakmampuan untuk menampung lipid netral dalam tetesan lipid membuat sel terpapar lipid bioaktif lipotoksik. Lipotoksisitas selanjutnya merusak pensinyalan insulin. menyebabkan kerusakan oksidatif. dan mendorong inflamasi dan fibrosis melalui sejumlah mekanisme (Gao B. et al. 2016). Efek hilir ini dianggap bertanggung jawab untuk perkembangan dari NAFLD menjadi NASH dan perkembangan fibrosis dan karsinoma hepatoseluler pada pasien NAFLD.

e. Inflamasi Kronis

Steatosis terkait erat dengan peradangan hati kronis. Hal ini dimediasi oleh aktivasi pensinyalan jalur Ikk-b/NF-kB. Pada model tikus diet tinggi lemak (HFD). peningkatan aktivitas NF-kB terkait dengan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF-alfa. Interleukin-6 (IL-6) dan interleukin 1b. dan aktivasi sel Kupffer. Jalur Ikk-b/NF-kB di hepatosit juga dapat diaktifkan secara langsung oleh asam lemak bebas yang selanjutnya menyebabkan obesitas sentral dan peningkatan asam lemak bebas di hati dan dapat berkontribusi pada peradangan. Nilai IL-6 di serum dan hepatosit meningkat pada pasien NASH dan semakin meningkat dengan progresifitas NASH. (Chai. et al. 2015).

f. Faktor Genetik

Bukti terbaru menunjukkan bahwa faktor genetik mempunyai resiko mempengaruhi perkembangan NAFLD. Misalnya polimorfisme PNPLA3. TM6SF2. Gen FTO. LIPA. IFN14 HFE. dan HMOX-1 telah dikaitkan dengan perkembangan penyakit NAFLD (Pappachan et al. 2017)

2.1.5. Diagnostik

a. Non Invasif

Diagnosis NAFLD didasarkan pada faktor klinis dan pencitraan hati. Penilaian klinis melibatkan anamnesis yang mencakup riwayat konsumsi alcohol. pengobatan. riwayat penyakit dahulu. riwayat penyakit di keluarga. serta uji serologi. Enzim hati bukan merupakan komponen kriteria diagnostic NAFLD. sebanyak 60% pasien NAFLD dengan ALT normal dapat mengalami NASH atau fibrosis lanjut. dan 53% pasien NAFLD dengan ALT tinggi tidak memiliki NASH atau fibrosis (Verma. et al. 2013)

Riwayat klinis dan tes serologi dikombinasikan dengan radiologi (USG. CT scan atau MRI) dapat menegakkan diagnostic NAFLD pada sebagian besar pasien. Kebanakan pasien didiagnosis dengan NAFLD karena temuan radiologi steatosis hati. Setidaknya temuan 30% steatosis hati dapat divisualkan lewat alat radiologi (Lee. et al. 2010). Tidak ada modalitas radiologis standar yang dapat mendeteksi steatohepatitis atau fibrosis dini (Saadeh. et al. 2002). Terdapat marker biokimia lainnya seperti TNF-alfa. IL-6. CRP dapat membantu untuk memprediksi keparahan NAFLD (Oh. et al. 2016)

b. Biopsi

Biopsi menjadi gold standard dalam diagnostic NAFLD. Namun dikarenakan prevalensi progresifitas NAFLD relative rendah pada sebagian besar pasien. kurangnya pilihan pengobatan. resiko biopsy. dan efektivitas biaya menghalangi biopsy hati direkomendasikan pada semua pasien. Dengan tindakan biopsy. dapat dilihat tingkat keparahan NAFLD. Gambaran histologi NAFLD yang terjadi yaitu

steatosis sederhana. steatohepatitis. fibrosis dan sirosis. Kriteria diagnostic steatohepatitis meliputi (1) ditemukan >5% steatosis makrovesikular. (2) penggelembungan sel hati. (3) inflamasi. dimana biasa paling sering ditemukan di sentrolobular.

2.2. High Fat High Fructose Diet (HFHFD)

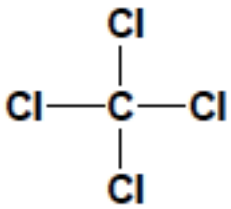
Asupan karbohidrat (fruktosa dan sukrosa) dan lemak (asam lemak dan kolesterol) memainkan peran penting dalam pembentukan dan progresifitas dari NAFLD melalui jalur aktifasi metabolism lemak. Asupan karbohidrat dan lemak berlebih juga terbukti meningkatkan konsentrasi guladarah serta asam lemak bebas. yang mengakibatkan akumulasi lemak di hepar. Hasil metabolit fruktosa di hepar yang dinamakan fructose-1-phosphate dan fructose-1.6-biphosphate. kemudian akan meningkatkan penyimpanan asam lemak bebas (FFA) di hepar yang kemudian akan menyebabkan tingginya degradasi ATP serta produksi asam urat pada pasien sirosis. Lipogenesis dari asam lemak bebas di hepar akan membuat kerusakan sintesis glikogen dan menyebabkan resistensi insulin pada hepatosit. selain dari itu adipositokain juga akan mengeluarkan senyawa yang menyebabkan lipotoksisitas. yang akan merusak hepatosit melalui induksi apoptosis dan keluarnya mediator inflamasi. Yang juga dapat meningkatkan reaksi oksigen spesies. (Jarukamjorn K. et al. 2016)

Asupan tinggi lemak tinggi fruktosa dapat menyebabkan terjadinya perubahan mikrobiota di usus dan akumulasi asam lemak bebas pada sel usus. Perubahan mikrobiota usus ini akan meng-aktivasi jalur sinyal *Toll-like receptor (TLR)* yang menyebabkan peningkatan permeabilitas usus terhadap endotoksin seperti *lipopolysaccharides* (LPS) sehingga terjadi perpindahan LPS ke dalam sirkulasi sistemik. Peningkatan LPS dan/atau peningkatan FFA akan menstimulasi peningkatan sitokin pro-inflamsi seperti interleukin (IL)-1β. IL-6. dan *tumor necrosis factor* (TNF)-α di saluran cerna. Hal ini akan berlangsung secara terus menerus sehingga menyebabkan suatu keadaan inflamasi kronis derajat rendah.

HFHFD pada hewan coba

Tikus diketahui merupakan model hewan coba yang ideal dalam menginduksi obesitas dan melihat pengaruhnya terhadap morbiditas. Obesitas yang diinduksi dengan asupan tinggi lemak memberikan gambaran metabolik dan abnormalitas kardiovaskular seperti yang dialami pasien dengan obesitas dan atau sindroma metabolik. Fruktosa memperburuk metabolisme glukosa dan lipid. mengakibatkan peningkatan deposisi jaringan adiposa viseral. akumulasi trigliserida hati dan resistensi insulin. sehingga penggunaan gabungan diet tinggi lemak dan fruktosa diusulkan. Fruktosa dapat ditambahkan ke dalam air minum saat hewan diberi makan HFD atau dapat dimasukkan ke dalam makanan. Sellmann. et al. membandingkan diet tinggi lemak. tinggi fruktosa (HFHFD) dengan HFD dan minuman yang mengandung fruktosa air saja. Setelah 8 minggu. tikus yang diberi HFHFD menunjukkan pertambahan berat badan yang lebih besar dan steatosis lebih jelas dibandingkan dengan dua kelompok lainnya. Setelah 16 minggu. kelompok HFHFD menunjukkan tanda-tanda peradangan hati. yang tidak diamati pada kelompok lain. (Sellmann. et al. 2015)

2.3. Carbon tetrachloride (CCl4)



Gambar 2. Struktur carbon tetrachloride

Carbon tetrachloride dideskripsikan sebagai suatu senyawa kimia yang tidak berwarna. bening. tidak mudah terbakar. memiliki bau yang khas. (Budavari. 1996). Senyawa ini digunakan dalam sintesis senyawa organic terklorinasi. termasuk refrigerant klorofluorokarbon. Juga digunakan sebagai fumigant pertanian dan sebagai pelarut dalam produksi semikonduktor. dalam

pengolahan lemak. minyak dan karet dan dalam aplikasi laboratorium (Lewis. 1993; Kauppinen et al.. 1998).

Sumber utama karbon tetraklorida di udara adalah emisi industry. Karbon tetraklorida telah terdeteksi di air minum sebagai hasil dari kegiatan industri dan pertanian. Karbon tetraklorida juga telah ditemukan di air limbah dari manufaktur besi dan baja. pengecoran logam. finishing logam. cat dan tinta. penyulingan minyak bumi dan industry logam (*United States National Library of Medicine*. 1997).

Karbon tetraklorida merupakan racun hati yang terkenal dapat menyebabkan kerusakan langsung pada hepatosit. yang menyebabkan fibrosis hati serta hepatoselular karsinoma. Suatu studi oleh Zhang G. et al. pada tahun 2020 yang menggunakan CCl4 untuk mengakselerasi dan memperberat progress NAFLD/NASH pada tikus yang diberi diet western dan fruktosa 5%. Hasil penelitian mereka menyatakan bahwa CCl4 mengurangi waktu induksi dan memperburuk fibrosis pada tikus dengan diet western fruktosa. dan demikian menjadi model NASH superior dengan patologi hati yang lebih menonjol dan dapat digunakan baik dalam industry farmasi untuk menguji terapi baru yang menargetkan NASH ataupun penelitian lainnya. (Zhang G. et al. 2020)

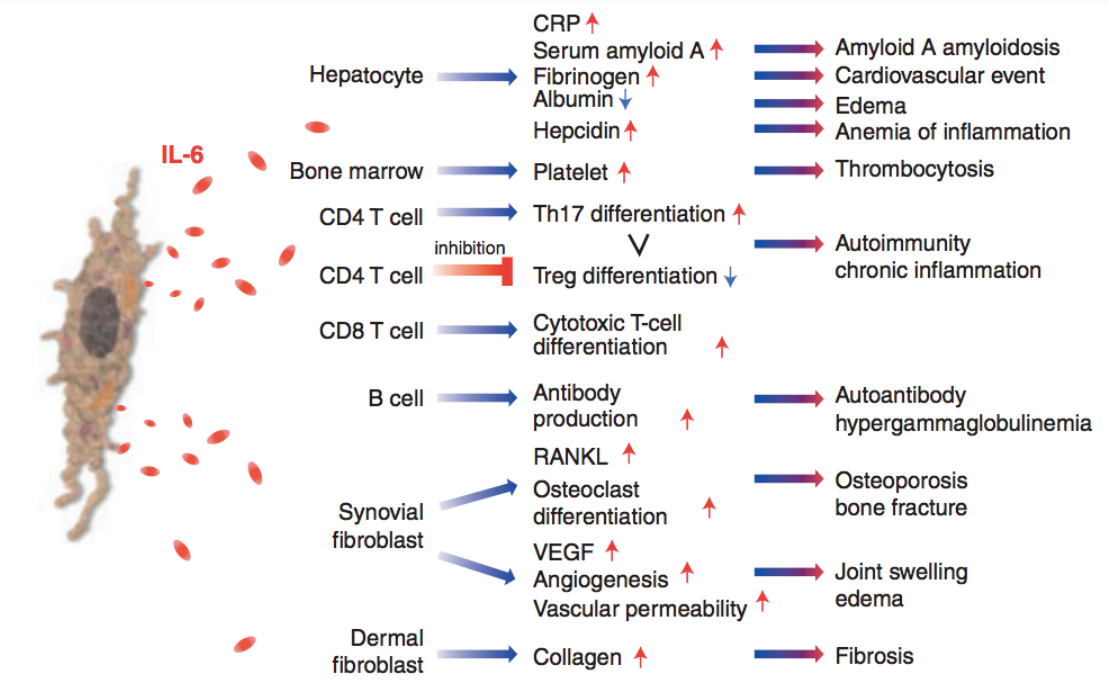
2.4. Interleukin-6

2.4.1. Definisi

Interleukin-6 merupakan mediator yang memiliki efek pleiotropic pada proses inflamasi. respon imun. serta hematopoiesis. IL-6 manusia terdiri dari 212 asam amino. termasuk 28 sinyal peptida asam amino. dan gen yang terpetakan pada kromosom 7p21. (Tanaka T. et al. 2014)

2.4.2. Sintesis

Setelah IL-6 di sintesis di lesi lokal pada inflamasi tahap awal. molekul ini kemudian berpindah ke hepar melalui aliran pembuluh darah. diikuti dengan induksi cepat dari berbagai protein fase akut seperti CRP. amyloid A Serum. fibrinogen. haptoglobin. dan a1-antikemotripsin. (Heinrich et al. 1990). Di lain sisi. IL-6 mengurangi produksi fibronektin. albumin. dan transferrin. (Tanaka T. et al. 2014)



Gambar 3. Peran IL-6 dalam proses inflamasi. respon imun. dan berbagai penyakit. Oleh karena peran IL-6 yang terlibat dalam banyak proses inflamasi dalam tubuh. disregulasi dari produksi IL-6 dapat menyebabkan timbulnya berbagai macam penyakit. (Tanaka T. et al. 2014)

Aktivitas biologis IL-6 dimediasi oleh sistem reseptor IL-6 yang terdiri dari dua protein membrane. reseptor subunit pengikat ligan (IL-6R) dan sinyal transduksi p. subunit. gp130. IL-6 yang berikatan dengan soluble receptor interleukin-6 (sIL-6Ra). akan mengalami perubahan dari inflamasi akut ke kronis dengan mengubah sifat infiltrate leukosit. dari neutrophil polimorfonuklear menjadi monosit ata makrofag. Selain itu. IL-6 memberikan efek stimulasi pada sel T dan B sehingga mendukung respons inflamasi kronis. Beberapa sel mengekspresikan reseptor interleukin-6 (IL-6R. gp80). Reseptor ini diekspresikan pada hepatosit. monosit. sel B. sel T dan neutrophil pada manusia (Naseem. et al. 2016)

2.4.3. Fungsi

IL-6 terlibat dalam regulasi berbagai fungsi seluler. diantaranya proliferasi. apoptosis. angiogenesis. diferensiasi. dan regulasi respon imun (Culig Z. et al. 2005).

2.4.4. Hubungan IL-6 Dengan Resistensi Insulin. Obesitas Dan Sindrom Metabolik

Obesitas merupakan epidemik yang berkembang tiap tahun nya di seluruh dunia. prevalensi nya semakin meningkat dalam 30 tahun terakhir (WHO. 2013). Kelebihan jaringan adipose merupakan salah satu faktor resiko untuk penyakit metabolic seperti resistensi insulin. diabetes tipe 2. hipertensi. NAFLD. dan berbagai tipe kanker. Obesitas merupakan kondisi proinflamasi dimana adiposit yang mengalami hipertrofi serta sel imun yang berhubungan dengan jaringan adiposa (limfosit primer dan makrofrag). keduanya berkontribusi dalam peningkatan sitokain proinflamasi dalam sirkulasi. Inflamasi sistemik derajat rendah yang berhubungan dengan obesitas. disebut juga inflamasi metabolik. merupakan salah satu poin utama patogenesis resistensi insulin serta DM Tipe 2 pada manusia serta model hewan coba. Hati dan otot dapat memperlihatkan reaksi inflamasi yang disebabkan oleh obesitas. namun kunci utama inflamasi sistemik bersumber dari *white adipose tissue* (WAT) atau jaringan lemak putih. (Makki. K. et al. 2013)

Fungsi utama jaringan adiposa sebagai tempat menyimpan kelebihan nutrisi sebagai triasilglierol dan untuk melepaskan asam lemak bebas selama puasa. Jaringan adipose juga mengeluarkan lebih dari 50 hormon dan molekul pensinyalan. secara kolektif disebut adipokin. yang menggunakan peran biologisnya dalam autokrin. parakrin. ataupun sistemik dan mempengaruhi beberapa proses fisiologis tentang energy. meabolisme glukosa dan imunitas. Secara spesifik. adipokin dapat merangsang baik molekul proinflamasi maupun anti-inflamasi yang juga berkontribusi pada resistensi insulin. (Makki. K. et al. 2013)

IL-6 disebut juga sebagai adipokin. oleh karena 1/3 dari IL-6 yang bersirkulasi dalam tubuh orang sehat diperkirakan berasal dari jaringan

adipose. Pada WAT. hanya sebagian kecil dari IL-6 di sekresikan oleh adiposit. sisanya diproduksi oleh sel lain. seperti makrofag. Sama halnya dengan TNF-a. ekspresi WAT dan plasma IL-6 berkorelasi dengan peningkatan massa tubuh . lingkar panggul. dan level asam lemak bebas. dengan pengurangan pada IL-6 yang bersirkulasi pada keadaan penurunan berat badan.

2.4.5. IL-6 sebagai biomarker inflammaging

Peningkatan kadar sirkulasi factor proinflamasi seperti IL-6. TNF-a. IL-1Ra. dan CRP. merupakan hallmark dari inflammaging dan telah dikaitkan dengan perkembangan berbagai patologi terkait usia dan dengan risiko kematian lebih tinggi. (Franchesci. et al. 2018). Sehingga adanya peningkatan IL-6 dapat mencerminkan adanya kerusakan sel serta kerusakan sitokin lainnya. Pengukuran kadar IL-6 dapat dilakukan melalui beberapa cara yaitu deteksi respon biologis atau bioassays dan deteksi imunologis atau immunoassays. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) merupakan pengukuran yang mudah dan cepat dengan tingkat spesifisitas yang tinggi.

Peningkatan marker inflamasi pada sirkulasi sistemik erat kaitan nya dengan kejadian NAFLD. Level IL-6 dilaporkan meningkat pada NAFLD. (Francque SM. et al. 2016)

Studi yang dilakukan oleh Mohamed AA. et al. pada tahun 2014. dengan tujuan untuk mengevaluasi level adiponektin. IL-6 dan CRP pada pasien NAFLD di Mesir. membagi 2 grup. 104 nafld pasien yang didiagnosis dengan pemeriksaan Ultrasound. serta 21 individu sehat sebagai grup kontrol. Semua subjek diperiksa USG abdomen. pemeriksaan enzim hati. profil lipid (trigliserid. HDL. LDL. kolesterol. CRP. IL-6 dan Adiponektin). Hasil dari studi menyatakan bahwa nilai IL-6 lebih tinggi pada kelompok NAFLD daripada kelompok kontrol tapi tidak signifikan. Nilai CRP lebih tinggi secara signifikan pada kelompok NAFLD daripada kelompok kontrol. (Mohamed AA. et al. 2014)

2.5. Sistem Kardiovaskular

2.5.1. Penyakit Kardiovaskular

Menurut WHO. penyakit kardiovaskular adalah penyakit yang disebabkan oleh gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah. Sistem cardiovascular disebut juga sistem sirkulasi yang kompleks meliputi jantung. pembuluh darah. pembuluh limfe. dan darah sebagai komponennya. Penyebab penyakit jantung terbagi dua. ada yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Menurut pusat data dan informasi kementrian RI (Info DATIN). penyebab yang tidak dapat dimodifikasi seperti riwayat keluarga. umur. jenis kelamin. dan obesitas. Sedangkan penyebab yang dapat dimodifikasi yaitu hipertensi. diabetes mellitus. dyslipidemia. kurang aktivitas fisik. diet tidak sehat dan stress. Aterosklerosis adalah penyebab umum dari penyakit kardiovaskular. Aterosklerosis adalah gambaran pembuluh darah yang kaku akibat proses inflamasi. Faktor resiko terjadinya aterosklerosis antara lain adalah faktor genetik. obesitas. usia lanjut. merokok. infeksi. diet yang banyak mengandung kolesterol terutama dan kurang olahraga sehingga dapat menyebabkan obesitas.

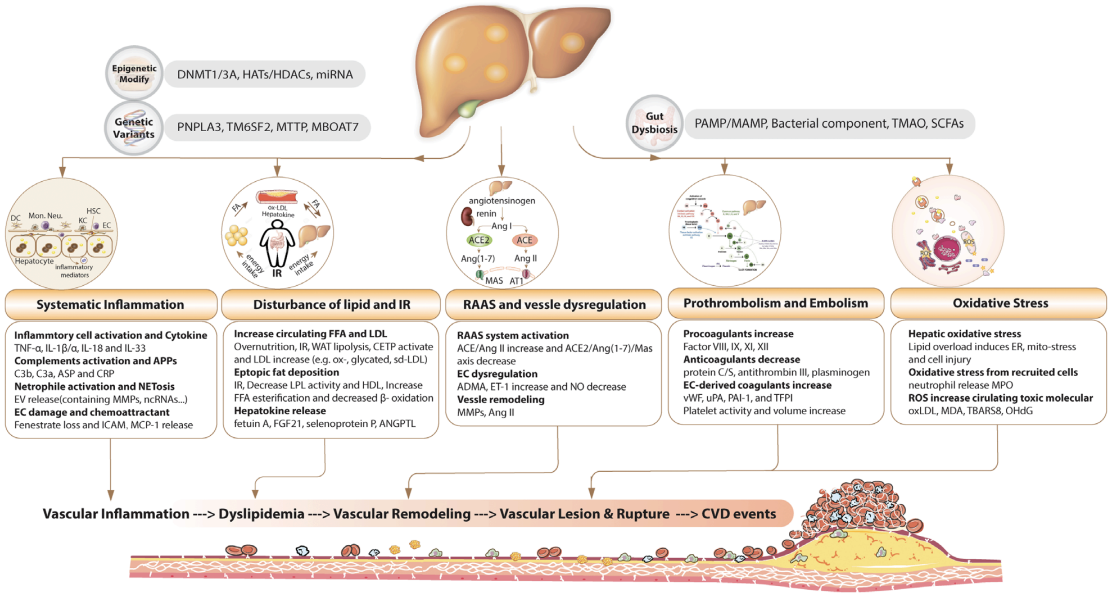
2.5.2. Hubungan antara NAFLD dengan Penyakit *cardiovascular*

Sebuah meta-analisis terbaru dari studi observasional dan retrospektif yang melibatkan 34.043 individu dewasa telah menunjukkan bahwa hasil akhir dari pasien NAFLD sebagian besar dipengaruhi oleh kejadian kardiovaskular yang melebihi komplikasi hati. dan pasien dengan NAFLD memiliki peningkatan risiko CV fatal dibandingkan dengan pasien tanpa NAFLD. Temuan lain diamati dalam studi tersebut (di mana diagnosis NAFLD diperoleh dengan biopsy). yaitu ada korelasi yang signifikan antara adanya bentuk hisotolgi yang lebih parah dan risiko kematian akibat penyakit cardiovascular yang lebih tinggi. Pasien dengan fibrosis hati stadium 3-4 menunjukkan peningkatan mortalitas terlepas dari skor aktivitas NAFLD. (Tana C. et al. 2019)

Mekanisme NAFLD meningkatkan risiko CV sangat kompleks dan melibatkan jalur yang berbeda pada tingkat fungsional dan structural secara

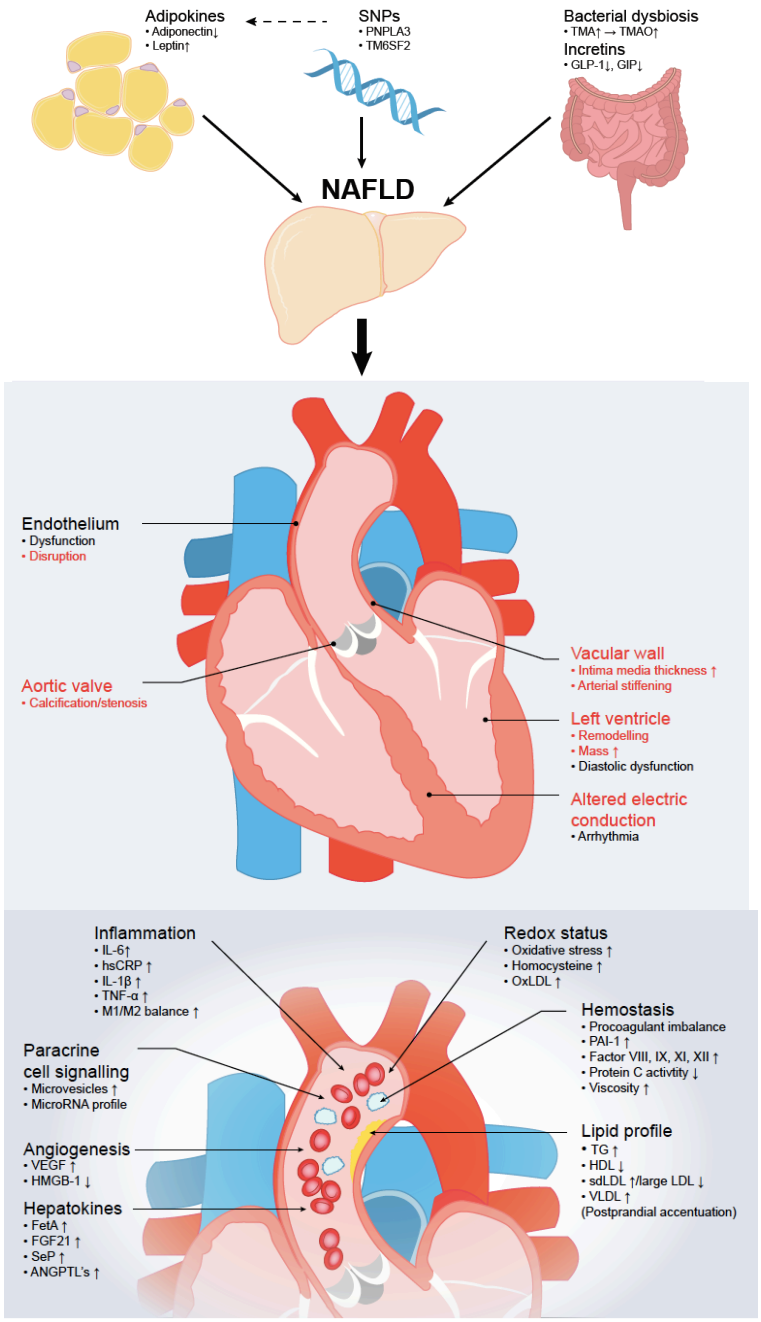
bersamaan. yaitu metabolism. sistem kardiovaskular. dan fungsi hati. Resistensi insulin diakui sebagai penentu utama NAFLD. tetapi bagaimana NAFLD bertanggung jawab atas kejadian percepatan aterosklerosis masih belum jelas. Mungkin peradangan hati akibat adanya sitokin dan kemokin sistemik menyebabkan kerusakan vascular dan kelainan sistem koagulasi. Mungkin juga penyakit NAFLD dan CV memliki kesamaan dalam faktor predisposisinya. yang selanjutnya mempengaruhi resiko cardiovascular secara langsung. (Tana C. et al. 2019)

NAFLD berperan dalam pembentukan penyakit kardiovaskular melalui berbagai macam mekanisme. termasuk diantaranya mengganggu metabolism lipid dan glukosa. imunologis homeostasis dan mengaktifkan jalur renin-angiotensin. stress oksidatif dan sistem protrombotik. serta disbiosis usus. Seperti pada gambar (Cai J. et al. 2020)



Gambar 4. Mekanisme kompleks dalam NAFLD yang meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular

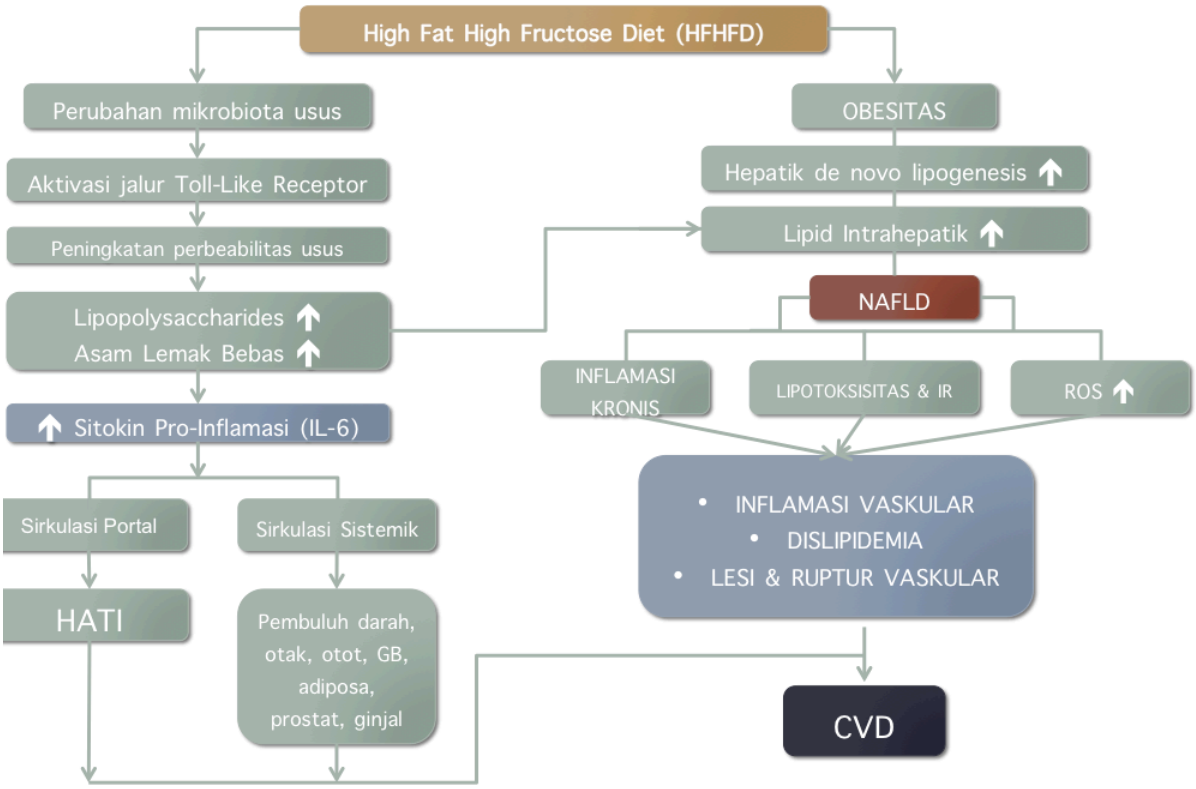
Disfungsi endotel pada sirkulasi sistemik juga terdapat pada NAFLD. lebih jelas di NASH. Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) merupakan suatu antagonis endogen dari sintesis nitrit oksida diyakini sangat berpengaruh pada sistem kardiovaskular. Pada saat terjadinya kerusakan sel menyebabkan aktifnya aktivitas hepatik yang menyebabkan meningkatnya ADMA di sirkulasi sistemik. (Francque SM. et al. 2016).



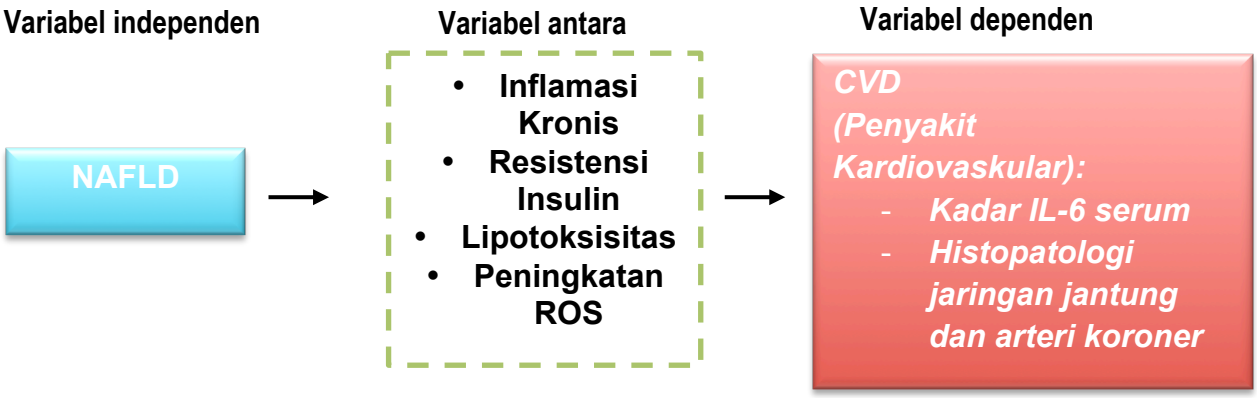
Gambar 5. Patofisiologi yang berpotensi menjadi mekanisme yang meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular pada NAFLD.

Hepar merupakan organ utama yang menangani asam amino. termasuk homosistein. Serum homosistein yang meningkat sering dilaporkan pada kasus NAFLD. Satu studi melihat adanya hubungan langsung antara NAFLD dengan kadar homosistein serum dan insidensi penyakit kardiovaskular praklinis menunjukkan peningkatan kadar homosistein. terkait dengan peningkatan stress oksidatif di NAFLD. (Francque SM. et al. 2016)

2.6. KERANGKA TEORI

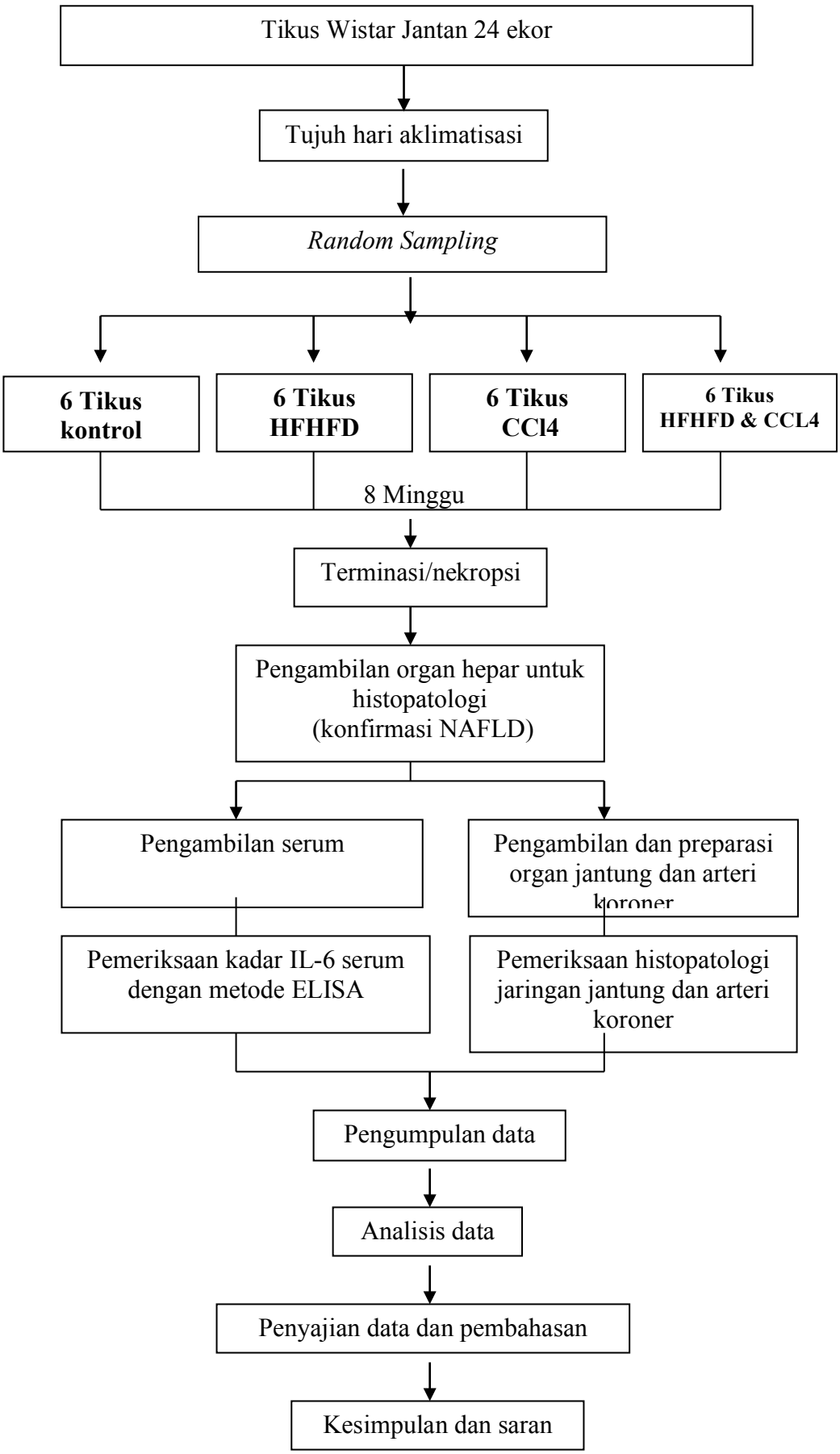


2.7. KERANGKA KONSEP



2.8. HIPOTESIS

Berdasarkan uraian diatas. maka diajukan hipotesis pada penelitian ini. yaitu :

1. Kadar IL-6 serum lebih tinggi pada tikus dengan NAFLD
2. Terdapat perubahan pada gambaran histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner pada tikus dengan NAFLD
3. Terdapat perbedaan pada kadar IL-6 serum dan gambaran histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner terhadap derajat NAFLD
4. Terdapat korelasi antara kadar IL-6 serum dan gambaran histopatologi jaringan jantung dan arteri koroner pada tikus model NAFLD

2.9. ALUR PENELITIAN