

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan merupakan salah satu faktor yang sangat mempengaruhi kehidupan manusia. Kesehatan sangat dipengaruhi oleh gaya hidup, yaitu cara hidup berdasarkan pola perilaku yang dipengaruhi oleh karakter individual, interaksi sosial, sosial ekonomi dan kondisi lingkungan.¹ Pergeseran gaya hidup pada masyarakat golongan menengah ke atas ditandai oleh aktivitas fisik yang rendah (*sedentary lifestyle*) disertai oleh diet barat (*western diet*) yang terdiri atas makanan rendah karbohidrat, tinggi lemak, tinggi protein, serta rendah mikronutrien. Perubahan gaya hidup tersebut menimbulkan berbagai dampak negatif terhadap kesehatan, dan telah menyebabkan peningkatan angka kejadian berbagai penyakit tidak menular terkait kelebihan nutrisi (*overnutrition*), antara lain obesitas, sindrom metabolik, *diabetes mellitus*, penyakit kardiovaskular, *stroke*, dan perlemakan hati.²

Perlemakan hati nonalkoholik (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) merupakan suatu kelainan histopatologis pada hati yang ditandai oleh akumulasi lemak dalam sel-sel hati, dan memiliki hubungan erat dengan obesitas serta gangguan metabolisme terkait nutrisi, seperti dislipidemia dan hiperglikemia. Secara umum, NAFLD bersifat asimtomatis, namun dapat mengalami progresi menjadi *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH), kemudian menimbulkan berbagai komplikasi termasuk kanker hati, sirosis, penyakit jantung koroner, dan dekompensasi fungsi hati.³ Di Amerika Serikat, NAFLD dapat ditemukan pada sekitar 20% populasi dewasa, sedangkan prevalensi di negara-negara lain berkisar antara 10% hingga 24%. NAFLD dapat ditemukan pada 57% hingga 74% pasien dengan obesitas, dan 25% hingga 75% pada pasien obesitas dengan diabetes. Prevalensi ini kemungkinan akan meningkat seiring pertambahan waktu, karena adanya peningkatan prevalensi *overweight* dan obesitas.⁴

Di Indonesia, penelitian yang dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang, menunjukkan bahwa 80,6% pasien dengan NAFLD menderita dislipidemia, dan

hingga 91,7% pasien dengan NAFLD menderita hipertrigliseridemia. Selain itu, penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Sardjito, Yogyakarta menyatakan bahwa kadar HDL yang rendah merupakan salah satu faktor risiko terjadinya NAFLD.⁴ Prevalensi perlemakan hati di Jakarta tahun 2001 sebesar 30,6 persen. Perlemakan hati dapat terjadi pada semua usia, termasuk anak-anak, namun paling banyak ditemukan pada usia 40-50 tahun dan cenderung terjadi pada perempuan.⁴

Karena hubungannya yang erat dengan obesitas dan dislipidemia, terapi NAFLD didasarkan pada modifikasi gaya hidup yang secara umum bertujuan untuk mengurangi konsentrasi lipid serum. Penurunan berat badan, diet rendah kalori, serta peningkatan aktivitas fisik terbukti dapat mencegah progresi NAFLD serta mengembalikan perubahan histopatologi hati terkait NAFLD menjadi normal. Apabila modifikasi gaya hidup tunggal tidak mencukupi, penggunaan agen antidiabetik serta agen hipolipidemik dapat membantu penurunan berat badan dan kontrol lipid serum.⁵

Agen hipolipidemik, terutama dari golongan *HMG-CoA reductase inhibitor* (statin) merupakan golongan obat yang paling banyak digunakan dalam terapi NAFLD.⁶ Meskipun demikian, penggunaan statin dapat menimbulkan beberapa efek samping, termasuk peningkatan transaminase serum, nyeri otot, gagal ginjal, hingga *rhabdomyolysis*, sehingga penggunaannya tidak dapat diterapkan pada seluruh pasien.⁵

Akibat adanya efek samping tersebut memicu kebutuhan agen farmakologis alternatif yang dapat digunakan pada pasien NAFLD. Penggunaan obat tradisional serta komplementer semakin diminati untuk terapi berbagai kondisi medis, termasuk pemanfaatan *bee pollen* sebagai obat herbal yang efektif.

Bee pollen diteliti memiliki efek anti jamur, anti mikroba, antivirus, anti inflamasi, hepatoproteksi, anti kanker, meningkatkan sistem imun, dan analgesik lokal. Uji klinis membuktikan efek hipolipidemik *bee pollen* dapat menurunkan kadar kolesterol mencapai 20-35, *bee pollen* dapat menurunkan kadar kolesterol 20-30% dan menurunkan penggumpalan dalam darah sebesar 30%.⁷ Penurunan trigliserida serta kolesterol serum kemungkinan terkait dengan kandungan asam lemak tidak jenuh dalam *bee pollen*, yaitu asam oleat, linoleat, dan linolenat, yang

berkontribusi terhadap sekitar 40% asam lemak dalam *bee pollen*.⁸ Asam lemak *monounsaturated* efektif dalam menurunkan konsentrasi kolesterol serum dan bersifat protektif terhadap kelainan kardiovaskular terkait aterosklerosis, meskipun efek hipolipidemik tersebut terjadi melalui mekanisme yang belum diketahui.⁹

Berdasarkan permasalahan tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti bagaimanakah gambaran histopatologis hepar tikus setelah pemberian *bee pollen* pada tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah pemberian *bee pollen* memperbaiki gambaran histopatologis hepar pada tikus jantan galur *wistar* yang diinduksi pakan tinggi lemak.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian:

Menganalisis efek *bee pollen* dalam memperbaiki histopatologis hepar tikus jantan galur *wistar* yang diinduksi pakan tinggi lemak.

Tujuan penelitian:

Mengetahui apakah *bee pollen* dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek pemberian *bee pollen* sebagai hepatoproteksi yang dapat digunakan untuk pengembangan ilmu pengetahuan dan dorongan agar dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai *bee pollen*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat menjadi pengetahuan untuk masyarakat luas, bahwa *bee pollen* dapat menjadi alternatif dalam hal mencegah atau mengatasi perlemakan hati.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) merupakan suatu spektrum penyakit hepatic yang ditandai oleh infiltrasi makrovesikel lemak, inflamasi, serta pembesaran pada hepatosit. Mekanisme yang mendasari patogenesis serta progresi NAFLD belum diketahui secara pasti. Meskipun demikian, *steatosis hepar* terjadi pada seluruh kasus, yang disebabkan oleh sintesis trigliserida (*uptake* lipid serta sintesis lipid *de novo*) yang melebihi eliminasi trigliserida (metabolisme degradasi serta pengeluaran lipoprotein), yang menimbulkan akumulasi trigliserida dalam *hepatocyte*. Secara teoritis, patogenesis NAFLD didasarkan pada “*two-hit hypothesis*”, yaitu tahap pertama berupa akumulasi trigliserida hepatic (*steatosis*), yang meningkatkan kerentanan *hepar* terhadap jejas yang dimediasi oleh *second hit* berupa produksi sitokin proinflamasi, disfungsi mitokondria dan jejas oksidatif, yang menimbulkan *steatohepatitis* serta *fibrosis*.¹⁰

Statin merupakan analog *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A* (HMG-CoA) yang efektif dalam mengurangi LDL serum. Efek lain *simvastatin* adalah mengurangi jejas oksidatif serta inflamasi vaskular serta meningkatkan stabilitas lesi aterosklerosis. Penggunaan statin direkomendasikan pada pasien NAFLD karena dapat mengurangi risiko kardiovaskular pada kelompok pasien tersebut. Meskipun demikian, statin tidak dapat digunakan pada seluruh pasien karena terdapatnya beberapa efek samping yang dikhawatirkan, antara lain peningkatan transaminase serum, nyeri otot, gagal ginjal, hingga *rhabdomyolisis*.

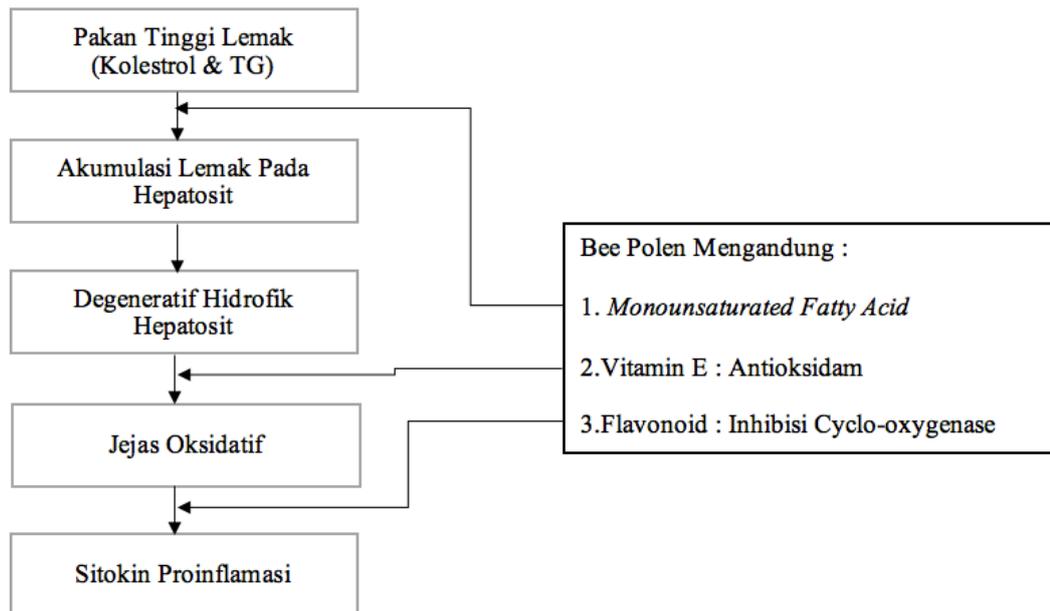
Bee pollen merupakan bahan mentah yang digunakan oleh lebah untuk memproduksi *bee bread*, suatu agregat yang terdiri atas serbuk sari, madu, serta

sekret lebah pekerja yang berfungsi sebagai sumber nutrisi bagi *larva* lebah. *Bee pollen* merupakan produk yang mengandung sejumlah besar senyawa aktif. Sekitar 200 senyawa telah diidentifikasi dalam *bee pollen* yang berasal dari berbagai spesies tanaman.⁷

Uji farmakologis eksperimental pada hewan coba tikus dan kelinci menunjukkan bahwa *bee pollen* memiliki aktivitas hipolipidemik, menurunkan konsentrasi total lipid serta triasilgliserol plasma. Selain itu, penurunan konsentrasi lipid dalam serum juga disertai dengan peningkatan konsentrasi hormon insulin, testosteron, dan tirosin, yang berkontribusi terhadap metabolisme lipid yang lebih tinggi.⁷

Pada *hepar*, *bee pollen* menunjukkan aktivitas hepatoprotektif kuat. Pemberian *bee pollen* sebelum induksi toksik dapat melindungi sel-sel *hepar* dari kerusakan yang signifikan. Selain itu, *bee pollen* juga memiliki aktivitas antiinflamasi kuat, melalui inhibisi aktivitas *cyclooxygenase* dan *lipoxygenase* oleh flavonoid dan asam fenolat serta fitosterol. Pemberian *bee pollen* dapat mengurangi inflamasi pada kondisi inflamasi akut dan kronis serta kelainan hepatic kolestatik serta pada kerusakan toksik dan pascatrauma pada *hepar*.⁷

Beberapa mekanisme yang telah dijabarkan di atas memiliki potensi dalam terapi NAFLD/NASH terkait hubungannya dengan proses patogenesis NAFLD. Penurunan trigliserida serta kolesterol serum merupakan salah satu dasar terapeutik NAFLD, di mana penurunan konsentrasi LDL dan trigliserida dihubungkan dengan perbaikan fungsi *hepar*, yang ditandai dengan penurunan konsentrasi AST dan ALT serta perbaikan kelainan histopatologi *hepar*. Vitamin E yang terkandung dalam *bee pollen* secara teori dapat berfungsi sebagai antioksidan, yang berperan dalam mencegah kerusakan jaringan *hepar* terkait NAFLD akibat jejas oksidatif dari *reactive oxygen species*. Selain itu, efek antiinflamasi serta hepatoprotektif *bee pollen* juga dapat berperan dalam mencegah kerusakan jaringan *hepar* akibat *steatohepatitis*. *Bee pollen* juga tinggi kandungan *monounsaturated fatty acid* dimana Asam lemak ini dapat menurunkan kadar kolesterol LDL tanpa mempengaruhi kadar kolesterol HDL darah.¹¹



Gambar 1.1 Patogenesis dan Mekanisme Kerja *Bee Pollen*

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Pemberian *bee pollen* memperbaiki gambaran histopatologis hepar tikus jantan galur *wistar* yang diinduksi pakan tinggi lemak.