

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Pada zaman modern ini, seluruh dunia mengalami pengaruh globalisasi dan hal ini menyebabkan banyak perubahan dalam hidup manusia, salah satunya adalah perubahan gaya hidup. Bertambahnya kesibukan cenderung membuat orang tidak punya waktu memasak makanan sendiri. Masyarakat sekarang lebih banyak mengonsumsi makanan siap saji yang tinggi lemak tanpa memperhatikan kandungan gizinya. Perubahan pola makan ini dapat mempengaruhi kesehatan seseorang, apalagi ditambah dengan pola hidup yang buruk seperti kurang olahraga, merokok, kurang tidur, dan lainnya. Jika pola hidup yang buruk ini terus dilakukan maka dapat terkena penyakit seperti perlemakan hati atau *non-alcoholic fatty liver disease*. Prevalensi perlemakan hati meningkat pada orang-orang yang mengalami obesitas dan diabetes, serta menjadi penyebab penyakit hati tersering di negara Eropa (Dowman, 2010).

Non-alcoholic fatty liver disease adalah penyakit hati yang paling umum di negara industri Barat, sekitar 20-40% dari populasi umum. Berdasarkan survei di China, Jepang, dan Korea menunjukkan bahwa prevalensi dari *non-alcoholic fatty liver disease* sekarang adalah 12%-24%. Hal ini tergantung dari usia, jenis kelamin, etnik, dan lokasi (Chitturi, 2007). *Non-alcoholic fatty liver disease* adalah penyakit hati yang memiliki spektrum luas yaitu meliputi *simple steatosis*, *nonalcoholic steatohepatitis*, sirosis hati, gagal hati, dan *hepatocellular cancer*. *Non-alcoholic fatty liver disease* ditandai dengan penimbunan lemak dalam hati yang tidak disebabkan karena konsumsi alkohol. *Nonalcoholic steatohepatitis* adalah tingkat lanjut yang lebih berat dari *simple steatosis*, berupa perlemakan hati yang terdiri dari steatosis, infiltrasi sel radang, fibrosis, *hepatocyte ballooning* dan nekrosis, *Mallory's hyaline*, dan nukleus glikogen (Schiff, 2007).

Non-alcoholic fatty liver disease merupakan salah satu penyakit kronis yang paling umum di Amerika dan saat ini belum ditemukan terapi farmakologis yang

tepat untuk mengobati penyakit ini. Sebuah obat yang efektif sangat diperlukan karena tanpa pengobatan penyakit ini dapat menjadi sirosis dan *liver failure* (Promrat, 2010). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui manfaat lain dari kalsium seperti potensi kalsium untuk mengobati *non-alcoholic fatty liver disease* setelah kalsium terbukti menurunkan berat badan (Tremblay, 2009), penurunan berat badan terbukti memperbaiki kondisi hati yang mengalami *non-alcoholic fatty liver disease* (Promrat, 2010).

Salah satu faktor risiko penyakit ini adalah obesitas, maka penurunan berat badan direkomendasikan sebagai langkah awal dalam pengobatan *non-alcoholic fatty liver disease*, tetapi manfaat pengurangan berat badan ini belum dievaluasi dengan baik (Promrat, 2010). Obesitas menjadi faktor resiko karena obesitas memicu peningkatan aktivasi sitokin inflamasi seperti *C- reactive protein*, IL-6, IL-8, IL-10, PAI-1, TNF- α , dan *hepatocyte growth factor*. Aktivasi sitokin inflamasi ini diduga berperan dalam patogenesis *non-alcoholic fatty liver disease* (Mullen, 2011).

Besarnya penurunan berat badan berperan penting dalam menentukan gambaran histopatologis menjadi baik atau memburuk. Penurunan berat badan yang terlalu cepat menyebabkan perburukan steatohepatitis pada pasien obesitas dan perburukan histopatologis terjadi jika penurunan berat badan lebih dari 1600 gram/minggu (Fujikawa, 2004).

Banyak penelitian telah menemukan rata-rata asupan kalsium pada orang di Amerika Serikat jauh lebih rendah daripada yang direkomendasikan. Kalsium penting dalam membangun massa tulang serta mencegah osteoporosis. Hanya 30% anak di Amerika Serikat memenuhi *recommended daily allowance* untuk kalsium. Mayoritas sumber kalsium yang dikonsumsi di Amerika Serikat berasal dari produk susu. Rendahnya tingkat kalsium dan produk susu meningkatkan risiko hipertensi dan *insulin resistance syndrome* (Ehrlich, 2011).

Kalsium adalah mineral terbanyak dalam tubuh manusia. Kalsium penting untuk pertumbuhan serta pemeliharaan tulang dan gigi serta juga membantu jantung, saraf, otot, dan sistem tubuh lainnya bekerja dengan baik. Di masyarakat kalsium dikenal sebagai mineral yang membantu mencegah osteoporosis. Agar

kalsium dapat diserap dan digunakan dengan benar oleh tubuh dibutuhkan nutrisi lain yaitu magnesium, fosfor, dan terutama vitamin D dan K (Ehrlich, 2011).

Berdasarkan penelitian sebelumnya yaitu penelitian yang dilakukan *The Coronary Artery Risk Development in Young Adults* ditemukan bahwa konsumsi kalsium berbanding terbalik dengan semua komponen *insulin resistance syndrome*, termasuk obesitas. Penelitian epidemiologi menemukan hubungan antara asupan kalsium dan obesitas. Penelitian pada hewan dan beberapa uji klinis manusia telah menunjukkan hasil yang signifikan. Perusahaan Nestle melakukan penelitian pada 10 orang diberi coklat berisi 900 mg kalsium dan hasil penelitian menunjukkan peningkatan lemak di feses (Schrager, 2005).

Penurunan berat badan dengan kalsium dilakukan oleh Tremblay *et al.* selama 15 minggu dan hasil penelitian menunjukkan kelompok perlakuan mengalami penurunan berat badan lebih baik dari kelompok kontrol (Tremblay, 2009).

Fujikawa *et al.* melaporkan seorang pasien wanita 65 tahun mengalami obesitas ringan dengan hiperlipidemia dan histopatologis hati menggambarkan NASH, setelah dilakukan pembatasan kalori dan olahraga teratur selama 12 bulan. Setelah 1 tahun, hasil biopsi hati menunjukkan perbaikan steatosis, nekroinflamasi, dan fibrosis (Fujikawa 2004).

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai manfaat kalsium dalam menurunkan berat badan sehingga memperbaiki perlemakan hati secara histopatologis, demi menemukan pengobatan yang lebih baik.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah pemberian kalsium memperbaiki gambaran histopatologis hati tikus *Wistar* jantan yang mengalami perlemakan hati.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kalsium terhadap perbaikan gambaran histopatologis perlemakan hati.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kalsium terhadap perbaikan gambaran histopatologis perlemakan hati pada tikus *Wistar* jantan yang diberi asupan pakan tinggi lemak.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis: diharapkan melalui penulisan karya tulis ilmiah ini dapat menambah pengetahuan dan wawasan tentang manfaat kalsium dalam bidang kesehatan.

Manfaat praktis: diharapkan melalui penulisan karya tulis ilmiah ini dapat memberi informasi kepada masyarakat mengenai pengaruh kalsium terhadap perbaikan gambaran histopatologis perlemakan hati sebagai pilihan pengobatan *non-alcoholic fatty liver disease*.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Penyebab utama pada *non-alcoholic fatty liver disease* adalah obesitas akibat terlalu banyak makan makanan tinggi lemak dan kurang olahraga. Penyebab lainnya karena gangguan metabolik dan obat-obatan tertentu (Dowman, 2010).

Obesitas memicu peningkatan aktivasi sitokin inflamasi seperti *C-reactive protein*, IL-6, IL-8, IL-10, PAI-1, TNF- α , dan *hepatocyte growth factor*. Aktivasi sitokin inflamasi ini diduga berperan dalam patogenesis *non-alcoholic fatty liver disease* (Mullen, 2011).

Sekitar 99% kalsium tubuh disimpan dalam ekstraseluler. Sebagian besar kalsium ekstraseluler disimpan dalam tulang dan gigi. Intraseluler kalsium sitosol sebagai penghubung jalur metabolik, termasuk agregasi trombosit dan resistensi insulin. Hormon kalsitropik, seperti hormon paratiroid dan *1,25-hydroxy* vitamin D mengatur kalsium intraseluler.

Asupan kalsium yang rendah merangsang kadar hormon paratiroid dan *1,25-hydroxy* vitamin D meningkat, yang akan menyebabkan kadar kalsium intraseluler tinggi dalam sel lemak yang merangsang lipogenesis dan menghambat lipolisis. Asupan kalsium tinggi menekan kadar PTH dan *1,25-hydroxy* vitamin D, sehingga menyebabkan kadar kalsium intraseluler yang lebih rendah dan lipogenesis dihambat sehingga merangsang lipolisis, maka asupan kalsium secara langsung dapat mempengaruhi kadar lemak. Mekanisme yang kedua yaitu asupan tinggi kalsium menyebabkan peningkatan pengikatan lemak di kolon sehingga absorpsi lemak dihambat lalu lemak diekskresi melalui feses (Schrager, 2005).

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Pemberian kalsium memperbaiki gambaran histopatologis hati tikus *Wistar* jantan yang mengalami perlemakan hati.

1.6 Metodologi Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratorium sungguhan yang bersifat komparatif dengan Rancang Acak Lengkap (RAL). Penelitian menggunakan tikus *Wistar* jantan sebanyak 25 ekor, yang akan dibagi menjadi kelompok perlakuan diberi pakan tinggi lemak dan kelompok kontrol diberi pakan standar lemak. Tikus tersebut akan diberi pakan tinggi lemak, lalu diberi perlakuan berupa kalsium. Pada akhir perlakuan tikus dikorbankan dan dibuat preparat histopatologis hati.

1.7 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Universitas Kedokteran Kristen Maranatha dan Laboratorium Histologi Universitas Kedokteran Kristen Maranatha, Bandung. Penelitian dimulai dari bulan Desember 2011 sampai Desember 2012.