

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. PERLEMAKAN HATI

Penyakit perlemakan hati non alkohol (NAFLD) adalah istilah yang luas digunakan untuk mencakup seluruh spektrum penyakit hati mulai dari steatosis sederhana ke steatohepatitis alkohol (NASH), yang akhirnya dapat menyebabkan sirosis *noncholestatic* dan mungkin karsinoma hepatoseluler.²¹⁻²³ Histologis NAFLD menyerupai penyakit hati yang disebabkan oleh alkohol, menurut definisi NAFLD berkembang pada pasien yang mengkonsumsi alkohol sedikit atau tidak ada.

NAFLD berdasarkan etiologi dibagi menjadi primer dan sekunder. Jenis utama adalah umum ditemukan di antara orang dengan kondisi obesitas seperti, diabetes tipe 2, dan sindrom metabolik, dan dianggap penyebabnya adalah resistensi insulin. Jenis sekunder dapat dikaitkan dengan penggunaan obat tertentu dan berbagai gangguan lain-lain yang mencakup penyakit menular (hepatitis virus), kesalahan gizi, dan metabolisme bawaan selama bertahun-tahun, penyakit hati yang diinduksi alkohol dan virus hepatitis dianggap penyebab utama morbiditas dan mortalitas penyakit hati di Amerika Serikat dan tempat lain di dunia. Peningkatan dramatis dalam prevalensi obesitas, NAFLD telah menjadi penyakit hati kronis yang paling umum dan sekarang mendapat perhatian yang lebih besar secara global.²⁴

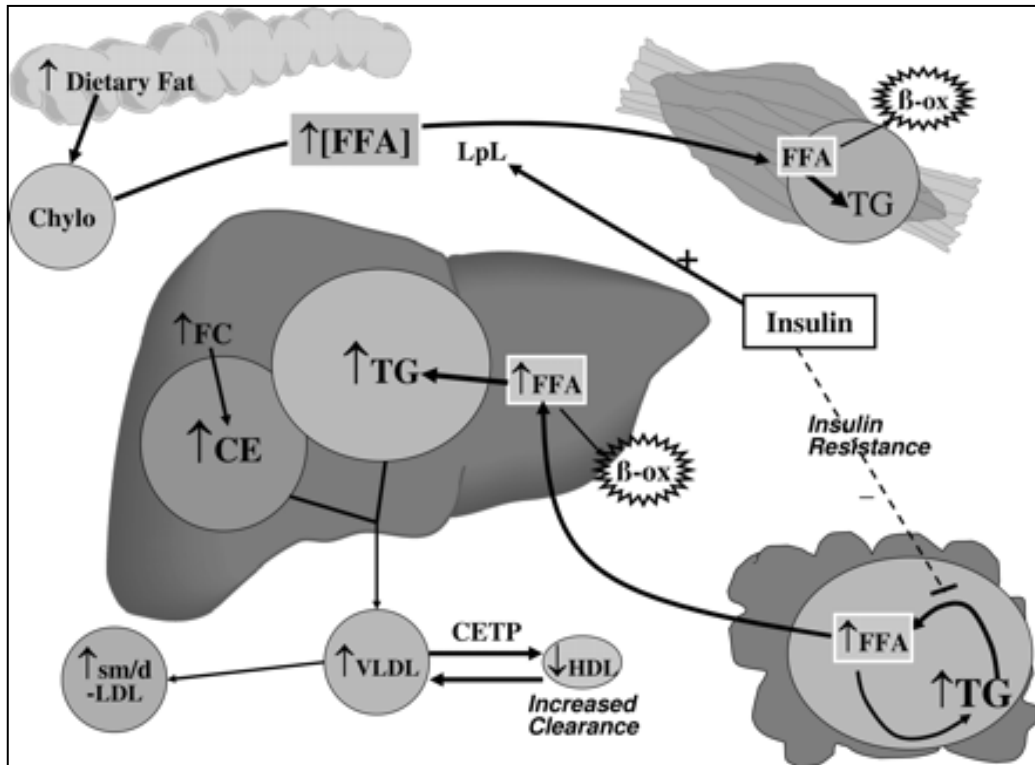
II.1.2. PATOGENESIS

Secara teoritis lemak dapat mengalami akumulasi di hati melalui beberapa mekanisme yaitu ²⁵⁻²⁶ :

- a. Peningkatan transpor lemak atau asam lemak dari usus ke hati. Makanan berlemak dikirim melalui sirkulasi terutama dalam bentuk kilomikron. Lipolisis pada jaringan adiposa melepaskan asam lemak kemudian bergabung dengan trigliserida didalam adiposit, tetapi beberapa asam lemak dilepaskan ke dalam sirkulasi dan diambil oleh hati, sisa kilomikron juga dikirim ke hati.
- b. Peningkatan sintesis asam lemak atau pengurangan oksidasi di mitokondria, keduanya akan meningkatkan sintesis trigliserida melalui proses esterifikasi
- c. Gangguan pengeluaran trigliserida keluar dari sel hati. Pengeluaran trigliserida dari sel hati tergantung ikatannya dengan apoprotein, fosfolipid dan kolesterol untuk membentuk VLDL.
- d. Kelebihan karbohidrat yang dikirim ke hati dapat dirubah menjadi asam lemak.

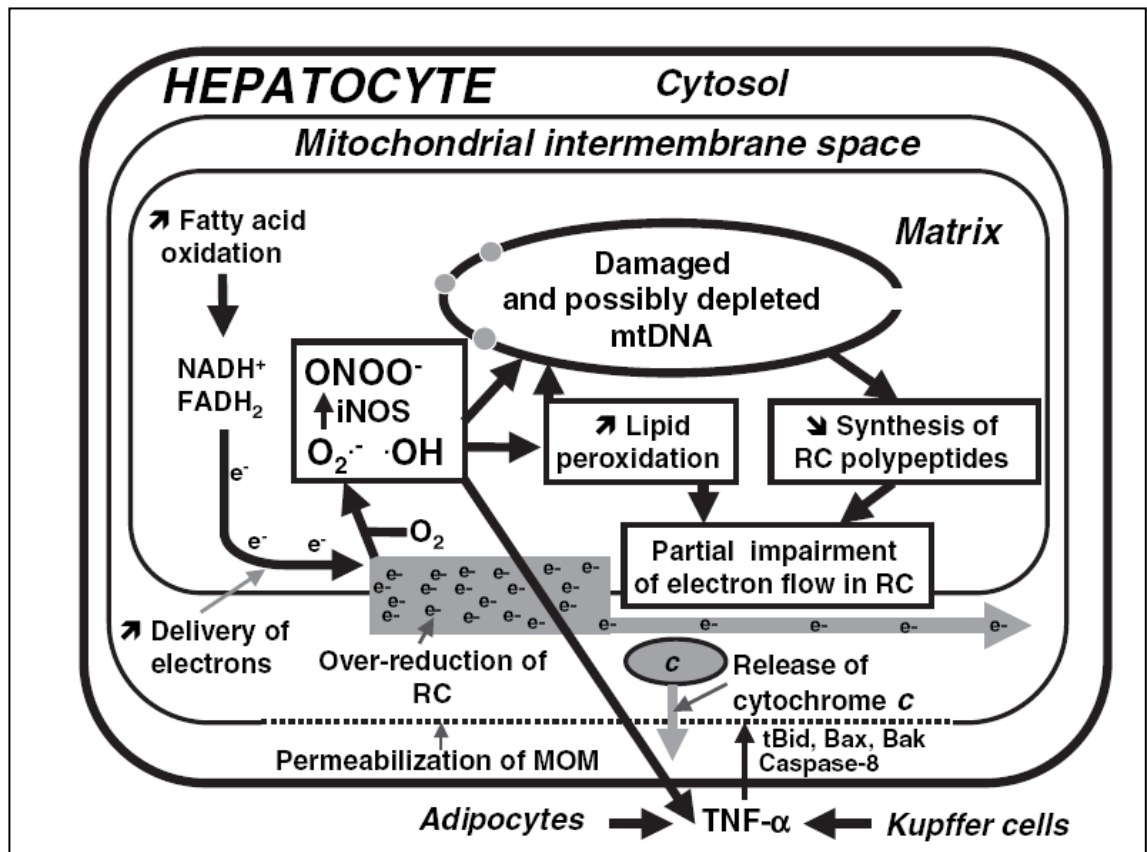
Patogenesis NAFLD belum banyak diketahui, namun saat ini hipotesis yang banyak diterima adalah '*the two hit theory*'. Bukti NAFLD erat berhubungan dengan resistensi insulin (RI) sudah banyak ditemukan. RI disertai dengan gangguan lipolisis perifer oleh insulin yang akan meningkatkan jumlah asam lemak bebas (*free fatty acid /FFA*) yang diangkut ke hati (*first hit*). Selanjutnya hati akan beradaptasi dengan cara *mitochondrial fatty acid β -oxidation*,

re-esterifikasi asam lemak bebas menjadi trigliserida dan dieksport sebagai *very low density protein* (VLDL). Steatosis hati terjadi bila keseimbangan antara hantaran atau sintesa FFA melebihi kapasitas hati mengoksidasinya atau mengekspornya sebagai VLDL.²⁷



Gambar.1. Patogenesis perlemakan hati dikutip dari Zivkovic²⁷

Percobaan pada hewan didapatkan stres oksidatif yang mampu memproduksi salah satu faktor yang berperan pada cedera hati (*liver injury*) adalah stres oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lipid dalam organel sel (*second hit*).



Gambar.2. Disfungsi mitokondria pada hepatosit.
dikutip dari Pessayre²⁸

Disfungsi mitokondria juga memegang peranan terhadap kerusakan hati (*second hit*).²⁸⁻²⁹ Mitokondria pada penyakit perlemakan hati non alkohol mengalami penurunan kecepatan resintesis *ATP* setelah pertukaran fruktosa, yang menurunkan *ATP* hati sementara. Mitokondria pada penyakit perlemakan hati non alkohol mengalami lesi struktural dengan adanya benda inklusi parakristalin didalam megamitokondria. Mitokondria ini mengalami penurunan kadar *mtDNA*. Pada penyakit perlemakan hati menyebabkan adiposit, sel Kupffer dan hepatosit mensekresi *TNF-α* .

TNF- α bekerja pada reseptornya untuk memacu aktivasi *caspase-8*, *tBid*, *translokasi Bax*. *Bax* menuju mitokondria untuk membuat *mitochondria outer membran (MOM)* menjadi permeabel dan melepaskan *cytochrome c* secara parsial dari mitokondria sehingga menghambat sebagian aliran elektron pada rantai respirasi. Secara bersamaan, peningkatan β -*oxidation* meningkatkan pembentukan *nicotinamide-adenine dinucleotide (NADH)*, *flavine-adenine dinucleotide (FADH₂)* dan pengiriman elektron menuju rantai respirasi. Ketidakseimbangan antara peningkatan pengiriman elektron menuju rantai respirasi dan blokade parsial aliran elektron keluar dari rantai respirasi menyebabkan akumulasi elektron dalam rantai respirasi. Komponen rantai respirasi tereduksi dengan oksigen membentuk *superoxide anion radical*, *hydrogen peroxide*, *hydroxyl radical* dan *peroxynitrite (ONOO⁻)* dengan adanya kadar *inducible nitric oxide synthase (iNOS)* tereduksi. *Species – species* reaktif ini dapat menyebabkan lesi oksidatif pada *mtDNA* yang dapat menurunkan sintesis polipeptida rantai respirasi yang dikodekan *mtDNA* sehingga selanjutnya memblokir aliran elektron didalam rantai respirasi dan selanjutnya meningkatkan pembentukan *ROS* mitokondria. *ROS* mitokondria dapat merusak *cardiolipin* mitokondria dan dapat melepaskan produk *reactive lipidperoxidation* yang bereaksi dengan *mtDNA* dan *cytochrome c oxidase* untuk selanjutnya meningkatkan pembentukan *ROS* mitokondria. Obesitas menyebabkan resistensi insulin, meskipun pada awalnya masih dapat dikompensasi oleh sel β pancreas. Kadar insulin yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan sintesis lemak hati dan menyebabkan perlemakan hati.²⁷⁻²⁸

Peningkatan bakteri di usus halus dan defisiensi beberapa nutrisi seperti asam lemak esensial, kolin dan asam amino juga dapat berperan terhadap perkembangan penyakit perlemakan hati. Meskipun teori *two-hit* sangat populer dan dapat diterima, namun penyempurnaan terus dilakukan karena makin banyak yang berpendapat bahwa yang terjadi sesungguhnya lebih dari dua hit³⁰⁻³²

II.1.3. Faktor- faktor yang mempengaruhi NAFLD

Patogenesis dari NAFLD bersifat multifaktoral yang dapat disebabkan stres oksidatif hati, peroksidasi lemak, ketidak seimbangan asam amino, hiperglikemia, hiperinsulinemia, ketidakseimbangan hormon ketogenik dengan anti ketogenik, endotoksinemia, serta regulasi sitokin karena endotoksinemia, peningkatan aktivasi sistem *innate immune hepatic* dan peningkatan ekspresi sitokin hepatic.³³⁻³⁴

Faktor-faktor yang dapat menyebabkan NAFLD adalah sebagai berikut³⁵ :

a. Sitokin

Tumor necrosis factor $-\alpha$ (TNF- α) merupakan sitokin yang penting dalam perkembangan penyakit hati. TNF- α memanggil sel inflamasi dan merangsang produksi sitokin lainnya yang bertujuan untuk penyembuhan proses fibrogenesis. Sitokin proinflamasi yang dirangsang oleh TNF- α seperti IL-1, IL-6, IL-8 memiliki peranan dalam patogenesis NAFLD.³⁶

b. Obesitas

Obesitas memiliki hubungan yang sangat kuat dengan kejadian NAFLD yang tidak tergantung dengan konsumsi alkohol dan telah dijumpai

hampir 30-95 % penderita NAFLD . Indeks massa tubuh merupakan salah satu prediktor terhadap derajat infiltrasi lemak pada hati, perkembangan NASH meningkat dengan adanya obesitas

c. Dislipidemia

Hipertrigliseridemia dilaporkan pada pasien NAFLD sebesar 20-81 % yang tergantung dengan kondisi obesitas. Penurunan kolesterol HDL dan ekspresi resistensi insulin dapat menjadi risiko ganda terhadap NAFLD.

d. DM Tipe 2

DM tipe 2 merupakan faktor yang lebih umum menyebabkan NAFLD dan telah dilaporkan prevalensi sebanyak 10-55 %. Metode HOMA mengatakan bahwa pasien NAFLD mengalami penurunan sensitivitas insulin endogenous dan exogenous.

e. Sindrom metabolik dan resistensi insulin

Sindrom metabolik merupakan kombinasi 5 faktor risiko yaitu :

- 1) Obesitas visera (lingkaran perut perempuan > 88 cm dan laki-laki >102 cm
- 2) Hipertensi (> 10/85 mmHg)
- 3) Hipertrigliserid (> 150 mg/dl)
- 4) Penurunan HDL kolesterol (Laki-laki < 40 mg/dl : Perempuan <50 mg/dl)
- 5) Peningkatan glukosa (>110 mg/dl)

Sindrom metabolik merupakan prediktor terhadap derajat steatosis hepatic. Patogenesis NAFLD dengan resistensi insulin merupakan awal perlemakan hati dan perkembangannya. Timbulnya sindrom metabolik, terutama adanya kombinasi obesitas dengan diabetes atau gangguan metabolisme lemak dihubungkan dengan peningkatan prevalensi fibrosis, aktivitas nekroinflamasi dan peningkatan risiko penyakit hati stadium lanjut.

f. Hipertensi

Hubungan NAFLD dengan hipertensi belum diketahui secara jelas, namun hipertensi biasanya dihubungkan dengan obesitas dan DM tipe 2

II.1.4. Gambaran Histologi NAFLD

NAFLD terdiri dari beberapa spektrum histologis. Kriteria histologi untuk diagnosis NAFLD adalah bila lemak dalam hepatosit lebih dari 5 % dan biasanya dimulai dari zona 3 dan akan berlanjut pada rongga asinus.⁸⁻⁹

Minimal kriteria histopatologi digunakan untuk mendiagnosis NAFLD. Pengkajian steatosis dengan metode semikuantitatif dengan tiga stadium untuk mengevaluasi persentasi parenkim hati seperti pada tabel berikut ⁹ :

Tabel 2. Skoring penyakit perlemakan hati non alkoholik
Dikutip dari Brunt dan Tiniakos ⁹

Derajat teatosis (S)	Inflamasi lobular (L)	<i>Ballooning</i> hepatosit (B)
0= < 5 %	0 = Tidak ada	0 = Tidak ada
1= 5 % - 33 %	1 = < 2	1 = sel balon sedikit
2 = 34 % - 66 %	2 = 2 - 4	2 = Sel Balon banyak
3 = > 66 %	3 = > 4	

Pada awal penyakit ini didapatkan steatosis makrovesikular denganendorongan 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 dibawa ke hepar. Kerusakan sel-sel hati menyebabkan peradangan (steatohepatitis) yang diperantarai berbagai sitokin, derajat peradangan biasanya sedang dengan sebaran sel inflamasi campuran seperti limfosit, beberapa eosinofil, dan terkadang neutrofil dengan jumlah sedikit. Stres oksidatif dipercaya sebagai pencetus steatohepatitis.³⁶⁻³⁷ Secara histologis terlihat pembengkakan hepatosit (*ballooning*), sebaran sel neutrofil dan limfosit, dan kadang-kadang tampak badan inklusi dalam sitoplasma, yaitu badan *Mallory*. Steatohepatitis dapat diikuti dengan fibrosis perisinusoidal, yang kemudian dapat meluas dan menjadi sirosis.

Perubahan histologis yang serupa didapatkan pada perlemakan hati alkoholik. Bila NAFLD berlanjut ke sirosis, maka steatosis berkurang, bahkan menghilang, sehingga pada biopsi hati yang mengalami sirosis ini tidak tampak lagi perlemakan hati. Sebagian besar sirosis kriptogenik diduga berasal dari NAFLD ini. Beberapa penelitian akhir-akhir ini mengindikasikan bahwa NAFLD dan resistensi insulin dapat meningkatkan risiko karsinoma hepatoselular.³⁸

II.2. Asam Lemak *Trans*

II.2.1. Struktur, Sifat Fisika dan Kimia Asam Lemak *Trans*

Asam lemak *trans* merupakan lemak tak jenuh dengan *trans*-isomer karena istilah ini mengacu pada konfigurasi ikatan rangkap karbon yang berasal dari minyak nabati yang mengalami proses pematatan dengan menggunakan teknik hidrogenasi parsial. Asam lemak tak jenuh adalah asam monokarboksilat berantai lurus yang terdapat di alam sebagai ester di dalam molekul lemak atau trigliserida.³⁹

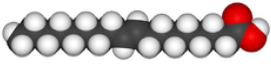
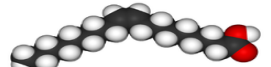
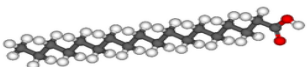
Asam lemak tak jenuh memiliki sifat yang khas dan penting yaitu ikatan rangkap yang sangat mudah dipengaruhi oleh perubahan kimia, misalnya oksidasi, polimerasi dan reaksi lainnya, sehingga menyebabkan asam lemak tak jenuh akan mudah mengalami perubahan fisik dan kimia selama proses pengolahan. Ikatan ganda pada lemak tak jenuh mudah mengalami proses oksidasi sehingga membuat lemak tersebut menjadi mudah tengik dan jarang digunakan. Perusahaan yang menggunakan lemak tersebut tidak mau mengalami kerugian, sehingga dibuat suatu usaha yang membuat lemak tersebut menjadi tahan lama dengan cara asam lemak tersebut direaksikan dengan hidrogen agar asam lemak itu tidak jenuh lagi, yang disebut dengan reaksi hidrogenasi.

Proses hidrogenasi menambahkan atom hidrogen untuk lemak tak jenuh, menghilangkan ikatan ganda dan membuat mereka menjadi lemak jenuh sebagian atau seluruhnya. Proses hidrogenasi parsial ini menyebabkan perubahan konfigurasi sebagian ikatan rangkap dari bentuk *cis* (alaminya) menjadi bentuk

trans. Asam lemak *trans* juga terjadi secara alami sampai batas tertentu yang dapat ditemui dalam jumlah tetap dalam daging dan susu dari ruminansia.

Isomer geometris asam lemak tidak jenuh sering disebut dengan isomer *cis* atau *trans*. Asam lemak tak jenuh *cis* merupakan isomer alami, contohnya asam oleat, linoleat, dan linolenat. Minyak sayur (kedelai, jagung, biji bunga matahari, dan kanola) mengandung sekitar 87-93% asam lemak tak jenuh dalam konfigurasi *cis*. Asam lemak *trans* terbentuk ketika ikatan rangkap asam lemak tidak jenuh konfigurasi *cis* terisomerisasi menjadi konfigurasi *trans* (struktur lebih linier), yang lebih menyerupai asam lemak jenuh dibandingkan asam lemak tidak jenuh.³⁹

Asam lemak *trans* memiliki isomer geometris yang terbentuk apabila ikatan rangkap *cis* (struktur bengkok) terisomerisasi menjadi konfigurasi *trans* (struktur lebih linier) yang secara termodinamik sifatnya lebih stabil daripada *cis*, seperti asam oleat menjadi asam elaidat. Bentuk isomer *trans* lebih menyerupai asam lemak jenuh daripada asam lemak tak jenuh. Secara kimiawi, konfigurasi asam lemak tak jenuh *trans* mengikat atom hidrogen secara berseberangan (*opposite*), sedangkan bentuk *cis* sebaliknya.⁴⁰⁻⁴³ (Gambar 3.)

	<i>Trans</i> (Elaidic acid)
	<i>Cis</i> (Oleic acid)
	Saturated (Stearic acid)

Gambar 3.

Struktur Kimia dari *Cis*-Asam Lemak Tak Jenuh (Asam Oleat), *Trans*-Asam Lemak Tak Jenuh (Asam Elaidat) Dibandingkan dengan Asam Lemak Jenuh (Asam Stearat)

Dikutip dari Dijkstra, at.al.⁴⁴

II.2.2. Sumber asam lemak *trans*

Asam lemak *trans* bukan merupakan produk alami, namun asam lemak *trans* dapat terjadi secara alami pada tingkat yang relatif rendah dalam daging dan produk susu sebagai produk sampingan dari hasil fermentasi hewan ruminansia,⁴⁵ asam lemak *trans* juga dapat dijumpai dalam jaringan-jaringan individu yang mengkonsumsi makanan normal dan konsumsi lemak ruminansia yang mengandung sedikit asam lemak *trans*, asam lemak ini timbul sebagai hasil kerja mikroorganisme yang ada di dalam usus hewan pemamah biak. Mikroorganisme yang terdapat di dalam rumen hewan tersebut menghidrogenase sebagian dari asam lemak tidak jenuh *cis* yang berasal dari pakan, sehingga daging sapi, daging kambing dan susu sapi mengandung asam lemak *trans*. Berbagai macam asam lemak *trans* terdapat di dalam makanan, dan yang paling banyak dijumpai adalah isomer 18:2.⁴¹

Asam lemak *trans* juga dijumpai dalam kehidupan sehari-hari dalam berbagai produk pangan lemak nabati yang dihidrogenasi seperti margarin, *shortening*, biskuit atau kue-kue, *HVO* (*hydrogenated vegetable oil*). Proses hidrogenasi yang terjadi selain menghasilkan jumlah lemak jenuh lebih banyak, juga akan mengubah bentuk *cis* menjadi *trans*, asam lemak *trans* (elaidat) juga terbentuk setelah proses menggoreng (*deep frying*) pengulangan ke-2, dan kadarnya meningkat sejalan dengan pengulangan penggunaan minyak, pembentukan asam lemak *trans* dalam makanan diperoleh pada saat pemanasan selama pengolahan minyak (*refinery*).⁴⁶

II.2.3. Konsumsi asam lemak *trans*

Asam lemak *trans* banyak dijumpai dalam bentuk mentega dan margarine. Produknya bervariasi dari yang sangat lunak sampai keras. Penggunaan asam lemak *trans* banyak dipakai oleh industri pangan seperti biskuit, *snack*, *crackers*, dan *fast food* karena memiliki keuntungan membuat makanan lebih renyah, gurih, tidak mudah meleleh dan terasa enak di lidah.¹³

II.2.4. Efek asam lemak *trans* terhadap steatosis hepatosit

Pengaruh asam lemak *trans* terhadap tubuh tergantung jumlah asupan, Konsumsi asam lemak *trans* dengan dosis 2-4,5% dari energi total tidak berbahaya apabila dikonsumsi bersamaan dengan asam lemak esensial seperti asam lemak tak jenuh ganda (PUFA), karena asam lemak *trans* dapat menurunkan pengaruh dari asam lemak jenuh ganda, hal ini sesuai dengan penelitian yang menggunakan asam lemak *trans* diberikan bersamaan dengan minyak ikan tidak menimbulkan efek negatif dimana hasil lipid darah menurun.⁴⁶ Pengaruh negatif asam lemak *trans* masih dipengaruhi asam lemak jenuh ganda, asupan tinggi asam lemak *trans* dan asam lemak esensial linoleat rendah akan menghambat biosintesis asam lemak arakhidonat yang sangat diperlukan untuk pertumbuhan jaringan.⁴⁷

Asam lemak *trans* merupakan modulator yang kuat terhadap fungsi sel, mengubah cairan membran dan memberikan respon terhadap reseptor membran dengan cara bergabung dengan fosfolipid membran sel dan dapat mengikat dan memodulasi *nuclear receptor* yang mengatur transkripsi gen. Asam lemak juga

dapat langsung atau tidak langsung memodulasi respon metabolik dan inflamasi dari retikulum endoplasma dengan bermacam efek.

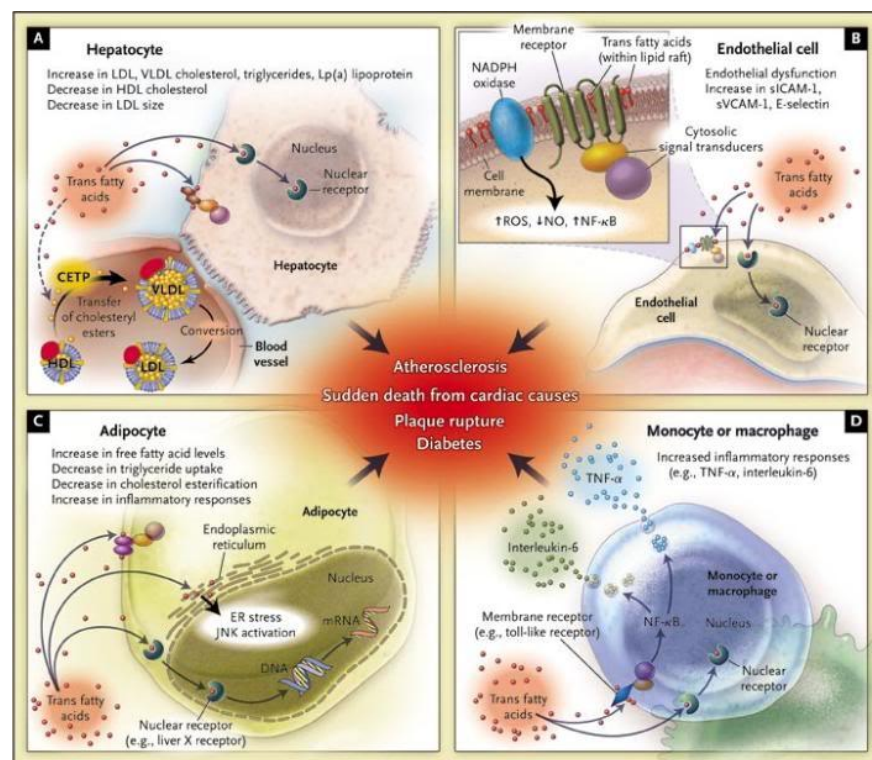
Asam lemak *trans* mempengaruhi metabolisme lipid melalui jalur metabolik dan jalur inflamasi. Secara *in vitro*, asam lemak *trans* mengubah sekresi, komposisi lipid, dan ukuran dari apolipoprotein B-100 (apoB-100) yaitu partikel yang dihasilkan oleh sel hati, perubahan semacam ini sejalan dengan studi pada manusia dimana asam lemak *trans* dapat menurunkan katabolisme LDL apoB-100, membuat ukuran partikel LDL kolesterol berkurang, meningkatkan katabolisme apoA-i dan merubah kadar lipid serum.⁴⁹

Asam lemak *trans* juga meningkatkan akumulasi selular dan sekresi kolesterol bebas dan ester kolesterol oleh *hepatocytes in vitro*. Pada manusia, konsumsi asam lemak *trans* dapat meningkatkan aktivitas *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) plasma yaitu enzim utama untuk mengantar ester kolesterol dari HDL ke LDL dan VLDL kolesterol, menghambat aktivitas *fatty acid desaturase elongase* dan enzim *lecithin cholesterol acyl transferase* (*LCAT*) yang berperan dalam metabolisme lipid yakni berfungsi mengeluarkan kolesterol dari jaringan dan lipoprotein. Mekanisme ini menyebabkan pembentukan HDL terhambat dan kolesterol yang berlebihan tidak dapat diangkut kembali ke hati meningkatkan kadar LDL dan VLDL (Gambar 4, panel A).

Asam lemak *trans* juga mempengaruhi metabolisme asam lemak dari adiposit, sehingga mengurangi penyerapan trigliserida, mengurangi esterifikasi kolesterol yang baru disintesis, dan peningkatan produksi asam lemak bebas dan

menstimulus sistem oksidasi dengan meningkatkan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel hati.(Gambar 4. Panel C)

Metabolisme asam lemak dalam jaringan tubuh merupakan proses yang dinamis, artinya penggabungan asam lemak ke dalam jaringan lemak tidak bersifat permanen. Hal yang sama terjadi pada asam lemak *trans*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa minggu setelah perubahan diet dari tinggi kandungan asam lemak *trans* ke tanpa asam lemak *trans*, hanya sedikit sekali asam lemak *trans* yang tertinggal di dalam jaringan tubuh tikus percobaan. Hal ini memperlihatkan katabolisme asam lemak *trans* sangat cepat. dan dapat dihidrolisis sama cepatnya dengan asam lemak *cis* oleh enzim lipase dan dapat mengurangi kerusakan di hepar.⁵⁰



Gambar 4.
Efek asam lemak *trans* terhadap metabolisme.
Dikutip dari Mozzafarian⁴⁹

II.2.5. Efek Asam lemak *trans* terhadap inflamasi hati

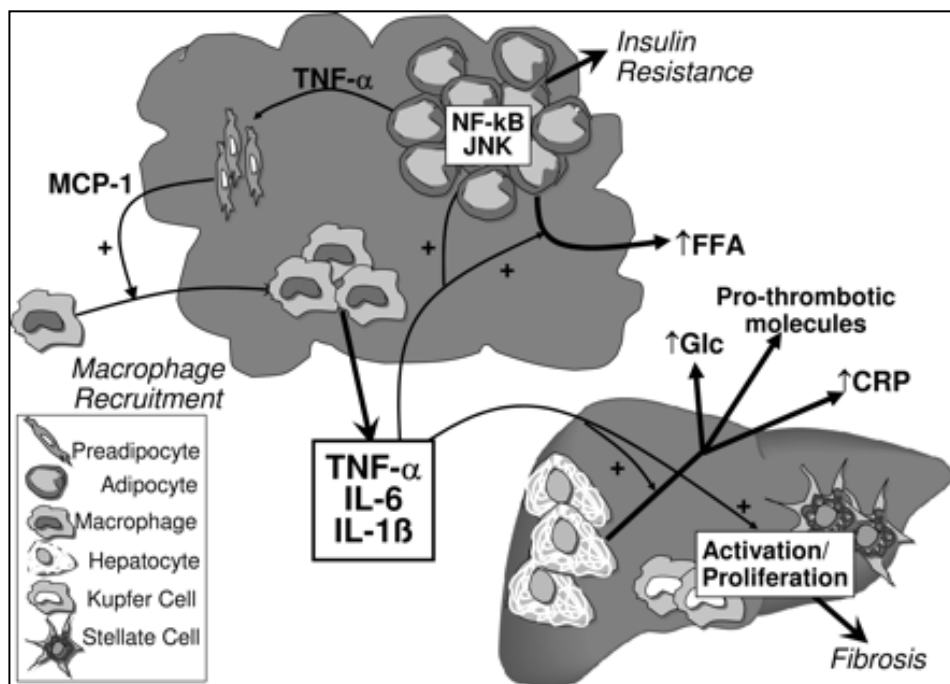
Efek asam lemak *trans* melalui jalur inflamasi diperankan oleh monosit, makrofag, sel endotel dan adiposit, dimana asam lemak *trans* secara langsung dapat merangsang signal inflamasi dengan cara asam lemak *trans* berikatan dengan *toll like receptor* (TLR4) dan mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B dan menghasilkan sitokin peradangan akut seperti IL 1 β , TNF- α , *interleukin-6*, CRP dan kemoatraktan⁵¹

Gangguan metabolisme asam lemak dapat merubah respon imun dan inflamasi. Hiperkolesteremia dapat dihubungkan dengan penurunan respon antibodi. Asam lemak *trans* dapat memicu proses peradangan (inflamasi). Penelitian yang dilakukan pada wanita yang memiliki peningkatan massa indeks tubuh yang diberi asam lemak *trans* dapat meningkatkan aktivitas *tumor necrosis factor* (TNF), konsumsi asam lemak *trans* juga dapat dihubungkan dengan peningkatan kadar IL-6 dan CRP, didukung oleh studi pada wanita yang mengalami kegemukan (obesitas) yang mengkonsumsi asam lemak *trans* dosis tinggi dapat meningkatkan aktivitas TNF, dan meningkatkan kadar IL-6 dan CRP.

Peningkatan TNF dan sitokin proinflamasi lainnya yang dihasilkan adiposit dan makrofag juga berperan dalam inflamasi sistemik kronik sama dengan resistensi insulin. Peningkatan konsentrasi TNF di sirkulasi akan menstimulasi sekresi *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) oleh preadiposit dan merangsang perekrutan makrofag. *Cascade* proinflamasi ini akan dilanjutkan oleh sekresi TNF, IL 6 dan IL 1- β oleh aktivasi makrofag. Sitokin ini akan memberikan efek kepada adiposit dan hati. Sitokin di adiposit akan menstimulus

nuclear factor B (NF-kB) dan *Jun N-terminal kinase* (JNK) yang menyebabkan resisten insulin. JNK memiliki efek sebagai signal proinflamasi, menyebabkan inflamasi dengan membantu pembentukan faktor transkripsi AP-1 dan NF-kB.

Sitokin di hati akan menstimulus hepatosit untuk memproduksi molekul *prototrombotic* seperti fibrinogen, molekul inflamasi seperti CRP, peningkatan produksi dan sekresi glukosa ke dalam aliran darah dan aktivasi dan proliferasi stella dan sel Kupffer akan menyebabkan fibrosis.^{27, 52-53} (Gambar 5)



Gambar 5. Peran sitokin proinflamasi terhadap perlemakan hati. dikutip dari Zivkovic²⁷

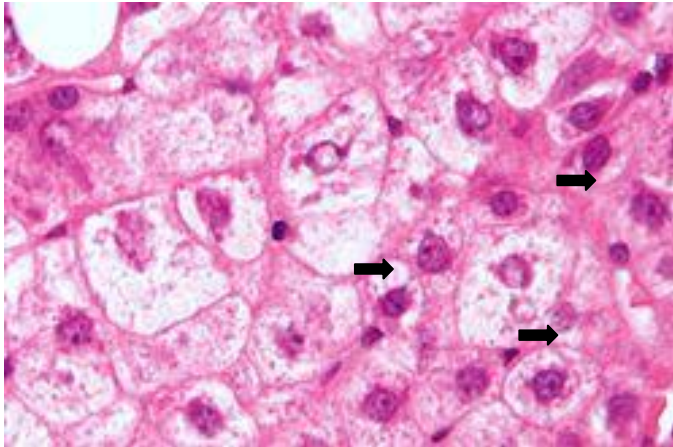
II.2.6. Efek Asam lemak *trans* terhadap degenerasi *ballooning* hepatosit

Degenerasi *ballooning* terdiri dari sel parenkim hepatosit, penamaan ini dibuat sesuai dengan fakta adanya kematian hepatosit dengan pembesaran ukuran (pembengkakan sel). Hal ini terjadi akibat adanya nekrosis atau apoptosis.

Asam lemak *trans* dapat mempengaruhi fungsi hati dan stres oksidatif . Oksigen reaktif dapat dibuang dari tubuh dengan mekanisme biologi melalui reaksi enzim . Enzim *superoxide dismutase* (SOD) merubah *anion superoxid* menjadi *hydrogen peroksidasi* (H_2O_2) selanjutnya akan didegradasi dengan cepat oleh CAT dan GPx menjadi H_2O . Pemberian asam lemak *trans* menyebabkan penurunan efisiensi sistem enzim antioksidan (SOD dan CAT) . Asam lemak dosis tinggi menyebabkan pembentukan toksik intermediet dan menghambat aktivitas enzim oksidasi dan akumulasi radikal O_2^- dan H_2O_2 akan membentuk radikal hidroksil. Asam lemak *trans* memiliki hubungan yang kuat terhadap peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah proses degradasi dari PUFA dan terjadi di membran biologis yang menyebabkan gangguan fungsi membran, integritas struktur, penurunan fluiditas dan menonaktifkan beberapa enzim. Membran biologi yaitu rakit lipid sebagai tempat *docking* untuk reseptor, ko-reseptor dan mediator untuk melakukan signal transduksi.⁵⁴

Oksidasi lemak terjadi di dalam mitokondria hati. Konsumsi asam lemak *trans* dapat merusak mitokondria dan menghambat aliran elektron dan peningkatan jumlah ROS yang dapat meninduksi biomolekul oksidasi yang lebih berat dan mengganggu signal transduksi dan ekspresi gen dan menyebabkan kematian sel dengan cara nekrosis atau apoptosis.^{36,55}

Gambaran histopatologi hati akibat pemberian asam lemak *trans* menunjukkan adanya akumulasi lemak yang berlebihan dan jumlah *ballooning* pada hepatosit yang menandakan adanya inflamasi dan perlemakan hati.¹
(Gambar 6)



Gambar. 6. Histopatologi hepar akibat konsumsi asam lemak *trans*, dengan sel *ballooning* dikutip dari Madiha D¹