

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. LANDASAN TEORI

1. Teh Hijau

Tanaman *Camellia Sinensis* O.K *Var.assamica* (Mast)

diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Ordo : Ericales

Familia : Camelliaceace (Tehaceace)

Genus : Camellia

Spesies : Camellia Sinensis

Camellia Sinensis merupakan tumbuhan teh hijau yang daunnya sering digunakan untuk membuat minuman teh. Tanaman ini berasal dari Asia tenggara dan selatan, namun saat ini telah dikembangkan di seluruh dunia, di daerah tropis maupun subtropis. Tanaman teh merupakan semak hijau atau pohon kecil yang biasa dipanen saat tinggi tanaman belum mencapai dua meter. Bunganya berwarna putih kuning, berdiameter 2,5-4 cm dengan 7-8 kelopak (Namita, et al, 2012).

Teh adalah tanaman yang sudah sangat dikenal dan disukai masyarakat dunia juga di Indonesia. Teh termasuk tanaman spesies *Camellia sinensis*. Teh mengandung berbagai elemen nutrien yang bermanfaat bagi kesehatan, antara lain berfungsi sebagai antioksidan, sebagai antiinflamasi, antikanker, juga sebagai antikolesterol, antiobesitas, dan antidiabetes. Terdapat bermacam jenis teh yaitu

teh hitam, teh merah (teh oolong), teh hijau, dan teh putih (Anggraini & Nanda, 2016).

Dalam teh terdapat 4000 kandungan bioaktif yang sepertiganya merupakan polifenol. Komponen lainnya meliputi alkaloid (kafein, teofilin dan teobromin, asam amino, karbohidrat, protein, klorofil, fluoride, aluminium, mineral dan *trace elements*. Polifenol yang ditemukan dalam teh kebanyakan dalam bentuk flavonoid. Polifenol merupakan kandungan kimia dalam tumbuhan, termasuk katekin, memiliki peran dalam kesehatan, khususnya teh hijau. Katekin yang ada dalam teh hijau yaitu epikatekin (EC), Epigallokatekin (EGC), epitekin-3-gallat (ECG), dan epigallokatekin gallat (EGCG). Katekin paling aktif pada teh hijau yaitu EGCG (Namita, et al, 2012).

Pemberian ekstrak teh hijau yang mengandung EGCG dan kafein dapat menurunkan TNF- α sehingga oksidasi asam lemak pada hepar meningkat, menghambat sintesis kolesterol oleh sel hepar serta meningkatkan sensitivitas insulin. Sensitivitas insulin yang meningkat akan meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase dan menurunkan FFA serta menghambat aktivitas *cholesteryl ester transfer protein* (CETP). *Cholesteryl ester transfer protein* (CETP) adalah protein plasma yang memediasi pertukaran *cholesteryl ester* dari HDL ditukar dengan molekul trigliserida dari LDL, VLDL maupun kilomikron, sehingga yang terjadi VLDL kaya akan kolesterol, sedangkan HDL menjadi kaya akan trigliserida atau dikenal sebagai lipoprotein kaya trigliserida. Apoprotein A-1 dapat memisahkan diri dari HDL kaya trigliserida. Apo A-1 bebas ini segera dibersihkan dari plasma, melalui ginjal, sehingga mengurangi kemampuan HDL

untuk melakukan *reverse cholesterol transport*. Akibatnya, kadar HDL dalam darah menurun. LDL kaya trigliserida dapat mengalami lipolisis menjadi *small dense* LDL. Dalam hal ini EGCG dan kafein secara sinergis bekerja menghambat CETP sehingga terjadi peningkatan kadar HDL kolesterol dan penurunan kadar LDL (Anggraini & Nanda, 2016).

Berdasarkan proses pengolahannya, teh dapat dibagi menjadi 3 jenis yaitu teh hijau (tidak difermentasi), teh oolong (semifermentasi), dan teh hitam (fermentasi penuh). Ketiga jenis teh ini berasal dari tanaman yang sama yakni *camellia sinensis*, namun ada perbedaan yang cukup berarti dalam kandungan polifenolnya karena perbedaan cara pengolahannya. Teh hijau dibuat dengan cara menginaktivasi enzim oksidase/fenolase yang ada dalam pucuk daun teh segar, yaitu dengan cara pemanasan atau penguapan menggunakan uap panas, sehingga oksidasi enzimatik terhadap katekin dalam daun teh dapat dicegah. Teh hijau memiliki kandungan flavonoid yang tinggi terutama katekin (20–30% dari berat kering), teh hitam memiliki kandungan flavonoid yang lebih rendah. Sekitar 20–22% teh dihasilkan dan dikonsumsi di seluruh dunia adalah teh hijau (Kusmiyati, et al, 2015).

Tabel 2. 1 Efek Samping Teh

KONTRA INDIKASI	MEKANISME
Ginjal Terganggu	Pasien yang fungsi ginjalnya tidak baik dan tidak dapat menahan kencing atau inkontinensia karena teh berfungsi melancarkan pembuangan kemih.
Wanita Hamil	Zat <i>tanin</i> dalam teh dapat bersenyawa dengan zat besi dalam makanan menjadi semacam komponen yang tidak diserap oleh tubuh sehingga dapat menyebabkan anemia dan kekurangan zat besi pada wanita hamil, maupun pada janin yang dikandungnya.
Ibu Menyusui	Salah satu zat dalam teh (kafein) dapat mempengaruhi pengeluaran Air Susu Ibu (ASI), sehingga ASI menjadi berkurang, selain itu kafein juga bisa masuk kedalam tubuh bayi melalui ASI yang dapat mengakibatkan usus bayi menjadi kejang sehingga bayi akan menangis tak henti-hentinya.
Demam	Untuk orang yang sedang menderita demam, minum teh tidak membantu menurunkan suhu tubuh melainkan meningkatkan suhu tubuhnya. Hal ini dikarenakan <i>teophiline</i> yang terkandung dalam teh dapat meningkatkan suhu badan, bahkan membuat fungsi obat penurun suhu badan menjadi hilang atau berkurang.
Insomnia	Hal ini disebabkan kandung kafein dalam teh dapat merangsang sistem saraf dan menaikkan metabolisme dasar, sehingga akan membuat semakin sulit tidur dan merasa gelisah.
Anemia	Zat besi dalam makanan memasuki saluran pencernaan dalam bentuk feros hidrosida koloid. Zat besi dalam bentuk koloid ini tidak dapat diserap tubuh secara langsung. Ia harus melalui peran getah lambung barulah dapat diserap melalui tubuh. Asam tanat dalam teh sangat mudah bersenyawa dengan zat besi dan membentuk asam tanat feros larut yang merintangai penyerapan zat besi bisa menyebabkan terjadinya anemia defisiensi besi.
Tekanan Darah Tinggi dan Jantung	Kafein dalam teh dapat merangsang saraf dan menaikkan tekanan darah. Bila mereka tetap mengkonsumsi teh maka jantung akan berdetak lebih cepat, merasa sangat gelisah bahkan mengalami aritmia atau tidak adanya irama jantung.

Untuk mendapatkan teh hijau dari daun teh segar, ternyata harus melalui beberapa proses, antara lain :

a. Proses pelayuan

- 1) Setelah penerimaan pucuk dari kebun, daun teh ditebar dan di aduk untuk mengurangi kandungan air yang terbawa pada daun.
- 2) Setelah itu daun teh dilayukan dengan melewati daun tersebut pada silinder panas sekitar 5 menit (*system panning*) atau dilewatkan

beberapa saat pada uap panas bertekanan tinggi (*system steaming*).

Proses pelayuan ini bertujuan untuk mematikan aktivasi enzim sehingga akan menghambat timbulnya proses fermentasi.

3) Menurunkan kadar air menjadi sekitar 60-70%.

b. Proses pendinginan

Bertujuan untuk mendinginkan daun setelah mengalami proses pelayuan.

c. Proses penggulungan daun

1) Bertujuan untuk memecah sel-sel daun sehingga teh yang dihasilkan akan mempunyai rasa yang lebih *sepet*.

2) Proses ini hampir sama dengan proses penggilingan pada proses pembuat teh hitam, tetapi untuk proses pembuatan teh hijau daun yang dihasilkan sedapat mungkin tidak remuk / hanya tergulung, dan mempunyai rasa yang lebih sepet. Proses penggulungan berkisar antara 15-30 menit.

d. Proses pengeringan

1) Proses pengeringan yang pertama dilakukan adalah dengan menggunakan ECP drier, kemudian setelah itu langsung dilanjutkan dengan pengeringan menggunakan rotary drier.

2) Proses pengeringan pertama akan menurunkan kadar air menjadi 30-35% dan akan memperpekat cairan sel. Proses ini dilakukan pada suhu sekitar 110° - 135° C selama sekitar 30 menit.

- 3) Proses pengeringan kedua akan memperbaiki bentuk gulungan daun, suhu yang dipergunakan sebesar antara $70^{\circ} - 90^{\circ} \text{ C}$ dengan waktu sekitar 60 – 90 menit.
- 4) Produk teh hijau yang dihasilkan memiliki kadar air 4 – 6 %
- 5) Proses sortasi

Proses ini bertujuan untuk mendapatkan teh hijau dengan berbagai kualitas mutu :

- a) Peko (daun pucuk)
- b) Jikeng (daun bawah / tua)
- c) Bubuk / Kempring (remukan daun)
- d) Tulang (Andi, 2006)

Katekin merupakan senyawa yang paling dominan dalam polifenol. Katekin adalah senyawa yang larut dalam air, tidak berwarna dan memberikan rasa pahit terdiri dari epikatekin (EC), epikatekin-3-gallat (ECG), epigalokatekin (EGC), dan epigallkatekin gallat (EGCG). Dari keempat senyawa EGCG merupakan antioksidan yang paling banyak dan mempunyai efek antioksidan terkuat. EGCG dapat melindungi sel hepar dari kerusakan dengan mengurangi perlemakan hepar, berperan sebagai antioksidan dan menstimulasi produksi dari antioksidan seperti *Gluthation-S-Tranferase* (Kusmiyati, et al, 2015).

Gluthation-S-Tranferase adalah enzim yang mengkatalisis reaksi konjugasi *glutation* dari beberapa *toxic electrophilic xenobiotic* yang potensial. Enzim ini banyak terdapat di sitosol hepar dan dalam jumlah yang lebih sedikit di jaringan lain. *Toxic electrophilic xenobiotic* tersebut harus dikonjugasi, sebab bila

tidak maka zat-zat ini akan bebas dan berikatan secara kovalen dengan DNA, RNA atau protein-protein sel yang akan menyebabkan kerusakan serius pada sel (Rodwell, et al, 2015).

Tabel 2. 2 Komponen utama katekin pada daun teh segar

KOMPONEN	KADAR KATEKIN (% BERAT KERING)
Katekin	1 – 2
Epikatekin	1 – 3
Epikatekin galat	3 – 6
Gallokatekin	1 – 3
Epigallokatekin	3 – 6
Epigallokatekin galat	7 – 13

Pemberian ekstrak daun teh hijau dapat menurunkan kadar SGOT/SGPT yang merupakan indikator adanya kerusakan sel hepar. Mekanisme penurunan SGPT didasarkan pada perannya sebagai hepatoprotektor dan aksi menstabilisasi membran. Pemberian ekstrak daun teh hijau dapat menurunkan kadar SGOT/SGPT secara bermakna sekitar 22-33% dan 30-41% (Anindita, et al, 2012).

2. Ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Dengan dilakukan proses ekstraksi maka akan diperoleh sari / hasil ekstrak yang mengandung zat aktif berkhasiat obat tanpa adanya zat yang tidak diinginkan dan ampas dari bahan baku obat tersebut. Proses ekstraksi khususnya untuk bahan yang berasal dari tumbuhan adalah sebagai berikut:

1. Pengelompokan bagian tumbuhan (daun, bunga dll), pengeringan dan penggilingan bagian tumbuhan.
 2. Pemilihan pelarut
 3. Pelarut polar: air, etanol, methanol dan sebagainya
 4. Pelarut semipolar: etil asetat, diklorometan, dan sebagainya
 5. Pelarut nonpolar: n-heksan, petroleum eter, kloroform dan sebagainya
- (Mukhriani, 2014)

Adapun metode dari ekstraksi dibagi menjadi dua yaitu cara dingin dan panas. Cara dingin terdiri dari dua metode yaitu maserasi dan perkolasi. Cara panas juga terdiri dari beberapa metode yaitu refluks, sokletasi, digesti, infundasi, dan dekok (Saraswati, 2015).

Pada penelitian ini dipilih metode ekstraksi dengan sokletasi. Pada metode sokletasi ini bahan yang akan diekstraksi berada pada sebuah kantung ekstraksi (kertas, karton, dan sebagainya). Di dalam sebuah alat ekstraksi dari gelas yang bekerja kontinu (percolator). Wadah gelas yang mengandung kantung diletakan diantara labu suling dan suatu aliran balik dan dihubungkan melalui pipa pipet. Labu tersebut berisi pelarut, yang menguap dan mencapai ke dalam pendingin aliran balik melalui pipa pipet, dia berkondensasi di dalamnya, menetes ke atas bahan yang diekstraksi dan membawa keluar bahan yang diekstraksi. Larutan terkumpul di dalam wadah gelas dan setelah mencapai tinggi maksimal secara otomatis ditarik ke dalam labu. Dengan demikian, zat yang terekstraksi tertimbun melalui penguapan kontinu dari bahan pelarut murni. Keuntungan dari metode ini

adalah proses ekstraksi yang kontinyu, sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu (Mukhriani, 2014).

3. Kolesterol

Kolesterol atau yang sering disebut lemak tak jenuh merupakan satu-satunya steroid yang ada dalam konsentrasi yang bisa dinilai diseluruh tubuh dan substansinya seperti lilin yang berwarna putih. Kolesterol secara alami sudah ada didalam tubuh kita. Hati adalah organ yang memproduksi kolestrol, dimana kolesterol berfungsi untuk membangun dinding sel dan juga untuk membuat hormon-hormon tertentu. Sebenarnya tubuh manusia sudah bisa menghasilkan kolesterol sendiri, namun karena manusia mengkonsumsi makanan-makanan yang mengandung lemak sehingga menyebabkan kadar lemak dalam tubuh sangat berlebih (Barret, et al, 2015)

Untuk mengetahui jenis kolesterol kita dapat membedakan menjadi dua, yaitu:

a. *Low Density Lipoprotein (LDL)*

LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat berbentuk lemak mirip dengan lilin. Tingginya kadar LDL akan berpotensi menumpuk/menempel di sepanjang dinding pembuluh nadi koroner. Penumpukan di pembuluh darah akan menyebabkan penyempitan dan penyumbatan aliran darah (aterosklerosis). Kolesterol diangkut oleh lipoprotein yang bernama LDL, untuk dibawa ke sel-sel tubuh yang

memerlukan. LDL mengandung lebih banyak lemak daripada HDL sehingga ia akan mengambang didalam darah. Protein utama yang membentuk LDL adalah Apo- β .

b. *High Density Lipoprotein* (HDL)

HDL kerap disebut lemak yang baik karena dalam operasinya ia membersihkan kelebihan kolesterol dari dinding pembuluh darah dengan mengangkutnya kembali ke hati. HDL ini mempunyai kandungan lemak lebih sedikit dan mempunyai kepadatan tinggi atau lebih berat. Protein utama yang membentuk HDL adalah Apo- α .

Kolesterol diabsorpsi oleh usus dan ditransportasi dalam bentuk kilomikron menuju hati. Dari hati, kolesterol dibawa oleh VLDL untuk membentuk LDL melalui perantara IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). LDL akan membawa kolesterol ke seluruh jaringan perifer sesuai dengan kebutuhan. Sisa kolesterol di perifer akan berikatan dengan HDL dan dibawa kembali ke hati agar tidak terjadi penumpukan di jaringan. Kolesterol yang ada di hati akan diekskresikan menjadi asam empedu yang sebagian dikeluarkan melalui feses. Sebagian asam empedu diabsorpsi oleh usus melalui vena porta hepatic yang disebut dengan siklus enterohepatik.

Lemak didalam plasma diangkut sebagai lipoprotein. Terdapat empat golongan lipoprotein yang penting dalam diagnosis klinis yang telah diidentifikasi sampai saat ini yaitu kilomikron, *very low density lipoproteins* (VLDL atau pre- β -lipoprotein), dan *high density*

lipoprotein (HDL atau α -lipoprotein). Lipoprotein tersusun dari inti nonpolar yang terdiri terutama dari triasilgolesterol dan ester kolesterol dan dikelilingi lapisan permukaan tunggal dari fosfolipid amfipatik dan molekul kolesterol. Penyusunan molekul yang bersifat hidrofobik di bagian dalam dan molekul hidrofilik di bagian luar memungkinkan lemak diangkut dalam darah.

Setengah bagian dari protein pada lipoprotein dikenal dengan nama apolipoprotein. Satu atau lebih apolipoprotein terdapat pada setiap lipoprotein. Apolipoprotein utama pada LDL adalah apolipoprotein B (B-100) yang juga terdapat pada VLDL. Hepar dan beberapa jaringan ekstrak hepatic mengekspresikan reseptor LDL (B-100, E). Reseptor ini didesain spesifik untuk apo B-100 namun juga dapat menangkap lipoprotein yang banyak mengandung apo E. kira-kira 30% LDL didegradasi pada jaringan ekstrahepatik dan 70% pada hepar.

Jalur metabolisme lipoprotein dibagi menjadi 3 yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Jalur metabolisme endogen inilah yang berhubungan dengan kolesterol LDL. Triglisierid dan kolesterol yang disintesis di hati disekresi ke dalam sirkulasi dengan VLDL. Dalam sirkulasi, triglisierid dalam VLDL akan terhidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL), dan VLDL berubah menjadi *intermediate density lipoprotein* (IDL) yang juga akan mengalami hidrolisis dan

berubah menjadi LDL. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium. Sebagian lagi dari kolesterol LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Semakin banyak kolesterol LDL dalam plasma semakin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag (Feingold & Grunfeld, 2018)

Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi lima tahap, yaitu :

- a. Sintesis mevalonat dari asetil Ko-A.
- b. Unit isoprenoid dibentuk untuk mevalonat melalui pelepasan CO₂
- c. Enam unit isoprenoid mengadakan kondensasi untuk membentuk senyawa antara skualen.
- d. Skualen mengalami siklisasi untuk menghasilkan senyawa steroid induk, yaitu lanosterol
- e. Kolesterol dibentuk dari lamosterol setelah melewati beberapa tahap lebih lanjut, termasuk pelepasan tiga gugus metal (Rodwell, et al, 2015).

Pemeriksaan konsentrasi kolesterol plasma bervariasi sesuai dengan spesifikasi metodenya. Nilai rujukan yang dapat diterima oleh semua pihak yang menggunakan prosedur enzim untuk orang dewasa adalah 4,0-6,5 mmol/l, yang sesuai dengan populasi yang dijadikan sampel, meningkat dengan bertambahnya

usia, dan sampai usia 50 tahun lebih tinggi pada laki-laki. Ester kolesterol adalah 65-75% dari kolesterol plasma total (Feingold & Grunfeld, 2018)

4. Perlemakan Hati Non-Alkoholik

Non-alcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD) adalah kelainan hati mirip dengan penyakit hati alkoholik yang terjadi pada seseorang yang bukan peminum alkohol, dengan spektrum kelainan hati meliputi perlemakan hati saja (*simple steatosis*). Dalam bahasa Indonesia istilah NAFLD diterjemahkan sebagai penyakit perlemakan hati non-alkoholik. Batas nilai atas dari non-alkoholik adalah jumlah konsumsi alkohol untuk wanita 20 gram/hari dan untuk laki-laki 30 gram/hari (Soegondo & Gustaviani, 2016)

Menurut pedoman AASLD tahun 2012, definisi NAFLD memerlukan persyaratan adanya bukti steatosis dengan pencitraan atau histologi hati dan tidak ada penyebab sekunder akumulasi lemak pada hati seperti konsumsi alkohol yang bermakna, penggunaan obat yang sistogenik atau penyakit herediter (Chalasan, et al, 2012).

Telah diketahui banyak kondisi atau penyakit lain yang menyebabkan steatosis tanpa atau dengan hepatitis (steatohepatitis), selain akibat alkohol dan non-alkoholik. Dikenal 4 golongan penyebab penyakit tersebut, yaitu : nutrisi, obat-obatan, kelainan metabolik atau genetik, dan penyebab lain-lain.

Tabel 2. 3 Penyebab Perlemakan Hati

Nutrisi	Protein Kalori Malnutrisi (PKM)
	Kelaparan
	Nutrisi Parenteral Total
	Berat badan turun cepat
	Operasi bedah pintas untuk kegemukan

Obat	Glukokortikoid	Asam Valproic
	Estrogen sintesis	Cocain
	<i>Calcium blocker</i>	Obat anti-virus
	Amidarone	Zidofudin
	Taxomifen	Didanosin
	Tetrasiklin	Fialudin
	Metrotreksat	Perheksilinmaleat
Metabolik / Genetik	Disbetalipoproteinemia	Kolesterol ester <i>Storage</i>
	Penyakit Weber-Christian	Perlemakan hati akut pada kehamilan
	Penyakit Wolman	
Lain-lain	Penyakit peradangan usus	
	Disvertikulusis usus halus + <i>bacterial overgrowth</i>	
	Infeksi HIV	
	Lingkungan : Fosfor, Petrokemikal, Jamur beracun, bahan organik. Toksin <i>Bacillus cereus</i>	

Terdapat prevalensi NAFLD diseluruh dunia yang meningkat dengan pesat. Hal ini berhubungan dengan meningkatnya kasus obesitas dan DM tipe 2. NAFLD merupakan penyakit hati yang banyak dijumpai di negara-negara industri di barat yakni mengenai 20%-40% dari populasi umum. Belakangan ini prevalensi NAFLD di Negara Asia juga menunjukkan peningkatan. Berdasarkan survey dengan USG hati didapatkan sekitar 5%-40% prevalensi NAFLD dari populasi umum penduduk asia. Dilaporkan prevalensi NAFLD pada populasi umum di Korea 18%, di Taiwan 11,5-41%, di Singapura diperkirakan 5%. Prevalensi NAFLD di Cina Timur dan Cina Selatan sebesar 17% dan 15%. Studi pada suatu populasi urban di Indonesia didapatkan prevalensi NAFLD sebanyak 30% dengan faktor risiko terbesar yaitu obesitas (Dowman, et al, 2011).

Pengetahuan tentang patogenesis NAFLD masih belum seluruhnya terungkap dengan jelas. Hipotesis yang umumnya diterima adalah “*two hit tehory*” yang dikemukakan oleh Day dan James pada tahun 1998. *Hit* pertama

adalah terbentuknya perlemakan hati atau *steatosis*, kemudian terjadi peningkatan sensitifitas hati terhadap '*hit*' kedua, dimana terjadi inflamasi dan kerusakan sel hati, yang selanjutnya terjadi fibrosis hati. '*first hit*' pada jaringan hati adalah penumpukan lemak di hepatosit yang disebabkan oleh beberapa keadaan seperti dislipidemia, diabetes, dan obesitas. Dalam keadaan normal, asam lemak bebas masuk ke hati melalui sirkulasi darah, kemudian dalam hati akan dimetabolisir lebih lanjut seperti re-esterifikasi menjadi trigliserid atau digunakan untuk pembentukan lemak lainnya. Adanya lemak dalam tubuh yang berlebihan, misalkan peningkatan jaringan lemak tubuh, khususnya obesitas sentral akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas yang kemudian menumpuk dalam hepatosit. Hal ini akan diikuti peningkatan oksidasi dan esterifikasi lemak. Proses ini terfokus pada mitokondria sel hati sehingga akhirnya terjadi kerusakan mitokondria. Proses tersebut merupakan '*second hit*'. Peningkatan stress oksidatif sendiri dapat juga terjadi karena resistensi insulin, serta terjadi peningkatan antara lain : kadar endotoksin dihati, aktifitas *un-coupling protein* mitokondria, aktifitas sitokrom P-450 2E1, dan cadangan besi. Disamping itu juga melebihi kemampuan perlawanan dari anti-oksidan, sehingga terjadi aktivasi sel stelata dan sitokinin pro-inflamasi yang akan berlanjut dengan inflamasi yang progresif, pembengkakan sel hati dan kematian sel, pembentukan badan Mallory, serta fibrosis.

Perjalanan alamiah dari NAFLD dimulai dari perlemakan hati sederhana (steatosis), kemudian berkembang menjadi steatohepatitis (NASH), selanjutnya terjadi peningkatan peradangan dan fibrosis kemudian menjadi sirosis hati.

Pada pantauan biopsi hati serial pada penderita NAFLD, pada sebagian kasus terlihat jelas perkembangannya mulai steatosis menuju steatohepatitis, sampai akhirnya menjadi sirosis hati. Pada studi dengan pantauan biopsi hati secara serial selama 3,5 tahun sampai 1 tahun terhadap 257 penderita PPHNA, didapatkan 28% kasus mengalami kerusakan hati progresif, 59% kasus tidak terjadi perubahan dan 19% kasus membaik. Penelitian lain mendapatkan hasil biopsi pada 37% kasus berkembang menjadi fibrosis, 34% kasus tidak berubah, dan 29% terjadi perbaikan (Hasan, 2016).

5. Hepar

Hepar merupakan organ terbesar yang penting dalam tubuh, beratnya rata-rata 1500 gram atau 2,5% berat badan orang dewasa (Price & Wilson, 2015). Hepar merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi sangat kompleks yang menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen. Fungsi hati dapat dilihat sebagai organ keseluruhannya dan dapat dilihat dari sel-sel dalam hati.

Fungsi hati sebagai organ keseluruhan diantaranya ialah :

- a. Ikut mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit karena semua cairan dan garam akan melewati hati sebelum ke jaringan ekstraseluler lainnya.
- b. Hati bersifat sebagai spons yang akan ikut mengatur volume darah, misalnya pada dekompensasio kordis kanan maka hati akan membesar.
- c. Sebagai alat saringan (filter) semua makanan dan berbagai substansia yang telah diserap oleh intestin akan melalui hati melalui sistema portal.

Fungsi dari sel-sel hati :

- a. Fungsi sel epitel diantaranya adalah
 - 1) Sebagai pusat metabolisme di antaranya metabolisme hidrat arang, protein, lemak, dan empedu.
 - 2) Sebagai alat penyimpan vitamin dan bahan makanan hasil metabolisme.
 - 3) Sebagai alat sekresi untuk keperluan badan kita, di antaranya akan mengeluarkan glukosa protein, faktor koagulasi, enzim, empedu.
 - 4) Proses detoksifikasi terhadap obat-obatan pada umumnya diubah menjadi suatu zat yang dapat larut dalam air dan dikeluarkan melalui urine.
- b. Fungsi sel Kupfer sebagai sel endotel mempunyai fungsi sebagai sistem retikuloendotelial
 - 1) Sel ini akan menguraikan Hb menjadi bilirubin
 - 2) Membentuk α -globulin dan imun *bodies*
 - 3) Sebagai alat fagositosis terhadap bakteri dan elemen korpuskuler atau makromolekuler (Amirudin, 2016)

Hati juga terlibat dalam metabolisme zat-zat xenobiotik (senyawa asing bagi tubuh seperti obat-obatan, senyawa karsinogen kimia, insektisida) dalam tubuh. Senyawa ini mengalami metabolisme di hati melalui hidroksilasi yang dikatalis sitokrom P450 sehingga menjadi metabolik reaktif. Zat yang dihidroksilasi ini selanjutnya mengalami konjugasi menjadi metabolik polar non toksik oleh enzim glutathion (Rodwell, et al, 2015).

Berbeda dengan organ padat lainnya, hati orang dewasa tetap mempunyai kemampuan untuk beregenerasi. Ketika kemampuan hepatosit untuk beregenerasi sudah terbatas, maka sekelompok sel pluripotensial oval yang berasal dari ductus-ductus empedu akan berproliferasi sehingga terbentuk kembali sel-sel hepatosit dan sel-sel bilier yang tetap mempunyai kemampuan untuk beregenerasi. Kemampuan hati untuk beregenerasi setelah perlukaan jaringan atau reaksi bedah sangat mencengangkan. Dari penelitian pada model binatang ditemukan bahwa hepatosit tunggal dan tikus dapat mengalami pembelahan hingga 34 kali atau memproduksi jumlah sel yang mencukupi sel-sel untuk membentuk 50 hati tikus.

Hepar sendiri mampu mensekresikan enzim-enzim transaminase disaat sel-selnya mengalami gangguan. Kadar transaminase yang tinggi biasanya menunjukkan kelainan dan nekrosis hati. Serum transaminase merupakan indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hati (Amirudin, 2016). Enzim-enzim itu adalah :

- a. SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase / Aspartat Transaminase*).

SGOT adalah enzim yang banyak ditemukan di hepar dan jantung, selain itu juga ditemukan di otot, sel darah merah, pancreas, ginjal dan otak. Bila jaringan tersebut mengalami kerusakan yang akut, kadarnya dalam serum meningkat. Diduga hal ini disebabkan karena bebasnya enzim intraseluler dari sel-sel yang rusak ke dalam sirkulasi. Kadar yang sangat meningkat terdapat pada hepatoseluler nekrosis atau *myocardial infarction*. SGOT berada dalam sel parenkim hati. SGOT meningkat pada kerusakan hati akut, tetapi juga terdapat dalam

sel darah merah dan otot skelet. Oleh karena itu, tidak spesifik untuk hati. SGOT berfungsi untuk mengubah aspartat dan α -ketoglutarat menjadi oxaloasetat dan glutamat. Terdapat dua isoenzim, yaitu GOT 1 merupakan isoenzim sitosol yang terutama berada dalam sel darah merah dan jantung. Kemudian GOT 2 merupakan isoenzim mitokondria yang predominan dalam sel hati. Kadar normal SGOT pada pria 6 – 34 IU/L dan wanita 8 – 40 IU/L (Wheeler, 2015)

b. SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase / Alanin Transaminase*)

SGPT adalah enzim yang terutama ditemukan dalam hepar dan ginjal. Dalam keadaan normal SGPT kadarnya rendah dalam darah dan akan meningkat ketika terjadi kerusakan hepar. Kadarnya dalam serum meningkat lebih banyak daripada SGOT pada saat kerusakan hati. Selain itu pemeriksaan kadar SGPT lebih spesifik dibandingkan SGOT karena SGOT dapat ditemukan di beberapa organ lain. SGPT berfungsi untuk mengkatalis pemindahan amino dari alanin ke α -ketoglutarat. Produksi dari reaksi transaminase reversibel adalah piruvat dan glutamat (Wheeler, 2014) Kenaikan kadar serum transaminase tersebut akibat adanya kerusakan sel-sel hati oleh karena virus, obat-obatan, atau toksin yang menyebabkan hepatitis, karsinoma metastatik, kegagalan jantung, dan penyakit hati granulomatous dan yang disebabkan oleh alkohol. Kenaikan kembali atau bertahannya enzim transaminase yang tinggi menunjukkan berkembangnya kelainan dan nekrosis hati (Amirudin, 2016).

Kadar SGPT merupakan ukuran nekrosis hepatoseluler yang paling spesifik dan banyak digunakan. Pada seseorang dengan zat gizi dan simpanan enzim intraselnya baik, kerusakan 1% sel hati akan meningkatkan kadarnya dalam serum. Pada kerusakan hati akut, peningkatan SGPT lebih besar dari SGOT sehingga SGPT dapat digunakan sebagai indikator untuk melihat kerusakan sel. Kadar normal SGPT adalah 5 - 12 IU/100cc (Apriana, 2015).

6. Gambaran Histologis Perlemakan Hepar Non Alkoholik

Steatosis hepatic bisa *reversible* atau berkembang menjadi steatohepatitis tergantung penyebabnya persisten atau tidak. Steatohepatitis berupa steatosis makrovesikular, glikogenasi nuklear, inflamasi portal dan lobular, fibrosis, hepatosit menggelembung, sel apoptotik dan hialin Mallory. Keperahan inflamasi tidak selalu berhubungan dengan derajat steatosis. Hepatosit yang menggelembung dan hialin Mallory bisa jadi pertanda awal steatohepatitis.

Kematian dan peradangan sel hepar mengaktifkan sel stelata yang memicu perkembangan fibrosis hepar, dengan manifestasi fibrosis perisinusoidal, perivenular (di sekitar vena hepatica terminal), dan periseluler. Steatosis hepatic, inflamasi, dan fibrogenesis berperan dalam perkembangan sirosis hepar.

Secara histologis, pada prinsipnya perlemakan hepar non alkoholik ditandai dengan adanya perubahan bentuk lipid dalam hepatosit. Walaupun tidak selalu jelas, perubahan ini dapat dibedakan menjadi dua subkategori berdasarkan ukuran vakuola lipid di dalam sel yaitu makrovesikular dan mikrovesikular.

Pada awal penyakit ini didapatkan steatosis makrovesikular dengan pendorongan nukleus dan sitoplasma ke perifer sel hepatosit. Lokasi lipid bervariasi, pada umumnya berdifusi namun lebih sering ditemukan di zona 1 atau zona 3 (Sanyal, 2002).

Steatosis makrovesikular ini sering didapatkan pada obesitas, malnutrisi, malabsorpsi, diabetes mellitus, penyakit metabolik tertentu, terapi dengan kortikosteroid, dan paparan terhadap toksin ataupun obat yang lain.

Pada umumnya mikrovesikular menandakan kerusakan yang lebih parah daripada steatosis makrovesikular. Pada steatosis makrovesikular, nucleus inti sel hepatosit dikelilingi oleh vakuola kecil berbentuk jelas (Schiff, et al, 2006).

Sumber asam lemak bebas hepar berasal dari trigliserida makanan sebagai partikel kilomikron dari usus, sintesis *de novo* hepar, asam lemak bebas yang masuk ke hepar dari hasil lipolisis jaringan lemak, kegagalan pengeluaran lipid dari hepar, dan berkurangnya oksidasi asam lemak. Ketidakseimbangan dalam proses metabolisme tersebut di atas dapat meningkatkan akumulasi trigliserida dalam sitoplasma hepatosit (Wei, et al, 2008).

Derajat perlemakan hepar non alkoholik:

- a. Derajat 0 : Normal
- b. Derajat 1 : Didapatkan 33% sel hepatosit yang terisi lemak
- c. Derajat 2 : Didapatkan 33% - 60% sel hepatosit yang terisi lemak
- d. Derajat 3 : Didapatkan >60% sel hepatosit yang terisi lemak

Perlemakan hepar adalah gambaran perubahan ekogenitas parenkim hepar yang fokal atau difus, dilihat dengan menggunakan alat *ultrasound gray scale* yang dapat dibagi menjadi 3 derajat, yaitu:

- a. Derajat ringan (*mild*): ditandai ekogenitas parenkim hepar sedikit meningkat terhadap lien namun gambaran diafragma dan dinding vaskular intrahepatik masih terlihat jelas.
- b. Derajat sedang (*moderat*): ditandai dengan peningkatan ekogenitas parenkim hepar dengan gambaran diafragma dan dinding vaskular intrahepatik yang samar-samar.
- c. Derajat berat (*severe*): ditandai peningkatan ekogenitas parenkim hepar hampir menyeluruh disertai dengan hilangnya gambaran diafragma, dinding vaskuler intrahepatik dan bagian posterior lobus kanan hepar.

Derajat Stadium NAFLD menurut sistem Brunt, 2009 (Brunt, 2009)

Derajat NAFLD

1. Steatosis Makrovesikular

Derajat 0 : tidak ada

Derajat 1 : Sampai dengan 33%

Derajat 2 : 33%-66%

Derajat 3 : > 66%

2. Aktivitas Nekrosis dan Inflamasi

Derajat 1 (ringan)	Terdapat steatosis hingga 66% kadang terdapat hepatosit yang membesar (terutama di zona 3), intra-acinar neutrophils (PMN) ± limfosit yang tersebar, dengan atau tanpa inflamasi ringan portal.
Derajat 2 (sedang)	Terdapat steatosis, degenerasi disertai pembengkakan yang nyata di zona III, intra-acinar PMNs, fibrosis perisinusoidal zone III sapat ditemukan, ringan hingga sedang inflamasi portal dan intra-acinar.
Derajat 3 (berat)	Steatosis panacinar steatosis, pembengkakan yang tersebar luas, inflamasi intra-acinar, PMNs yang berhubungan dengan pembengkakan hepatosit, inflamasi portal berat ringan hingga sedang

3. Stadium NAFLD

Stadium 1	Fibrosis perisinusoidal/pericellular zone III: terdapat secara fokal atau meluas
Stadium 2	Fibrosis perisinusoidal/pericellular zone III dengan fibrosis periportal fokal atau meluas
Stadium 3	Fibrosis perisinusoidal/pericellular zone III dan fibrosis portal dengan fibrosis penghubung yang lokal maupun luas
Stadium 4	Sirosis

7. Mekanisme kerja teh hijau untuk pencegahan dan pengobatan penyakit perlemakan hepar non alkoholik.

Sampai saat ini belum ditemukan terapi obat yang efektif untuk pencegahan ataupun terapi penyembuhan penyakit perlemakan hepar non-

alkoholik, walaupun olahraga dan penurunan berat badan untuk mengurangi obesitas dianggap sebagai salah satu alternatif terbaik mengatasi hal ini.

Katekin dilaporkan mempunyai efek yang menguntungkan terhadap komposisi tubuh, pengaturan berat badan dan profil lipid. Beberapa penelitian yang dilakukan pada populasi di Asia menunjukkan penurunan berat badan dan lemak visceral dengan pengkonsumsian teh hijau tinggi katekin, selain itu diperkirakan katekin lebih berpengaruh pada komposisi tubuh dan distribusi lemak daripada berat badan (Anonim, 2009). Interaksi kandungan katekin dengan kafein dalam teh hijau juga dipercaya meningkatkan stimulasi termogenesis dan mengurangi penyerapan lemak dengan menghambat aktivitas enzim pencernaan tertentu sehingga diduga katekin dapat bermanfaat sebagai pengobatan untuk gangguan kesehatan yang disebabkan pola hidup yang sedentari (Anonim, 2002).

Katekin juga berpengaruh terhadap metabolisme lemak dan karbohidrat. Pemberian ekstrak teh hijau menurunkan absorpsi trigliserida dan kolesterol walaupun mekanismenya masih belum jelas. Diperkirakan EGCG mempengaruhi metabolisme lemak dengan menghalangi solubilitas tetes lemak yang teremulsi (*micelles*) dalam traktus digestifus yang mengakibatkan penurunan absorpsi kolesterol (Cabrera, et al, 2006).

Teh hijau mencegah peningkatan lipid serum dan hepar pada studi hewan yang diberi diet tinggi lemak dan kolesterol. Kolesterol serum total dan triasilgliserol lebih rendah dan ekskresi lemak fekal lebih tinggi dibandingkan kontrol. Teh hijau dapat menghambat absorpsi lemak di usus (Yang & Landau, 2000)

Penelitian yang dilakukan Dulloo et al. terhadap sekelompok pria dewasa muda membuktikan dengan pemberian ekstrak teh hijau dapat meningkatkan pengeluaran energi dan oksidasi lipid. Hal ini mengilhami penelitian-penelitian tentang pemberian ekstrak teh hijau dan dilaporkan terjadi penurunan kenaikan berat badan dan penurunan lemak tubuh serta berkurangnya kelaian metabolisme yang terjadi akibat obesitas (Bose, et al, 2008).

Dari beberapa pengamatan klinis, menunjukkan teh hijau dapat mengurangi glukosa darah puasa dan meningkatkan toleransi glukosa baik pada individu yang sehat maupun penderita diabetes. Dilaporkan pemberian ekstrak teh hijau, mengandung EGCG, selama 3 minggu secara oral terhadap tikus yang dikondisikan hipertensi, diabetes, selama dapat menurunkan tekanan darah, meningkatkan toleransi glukosa dan memperbaiki sensitivitas insulin (Wu, et al, 2004).

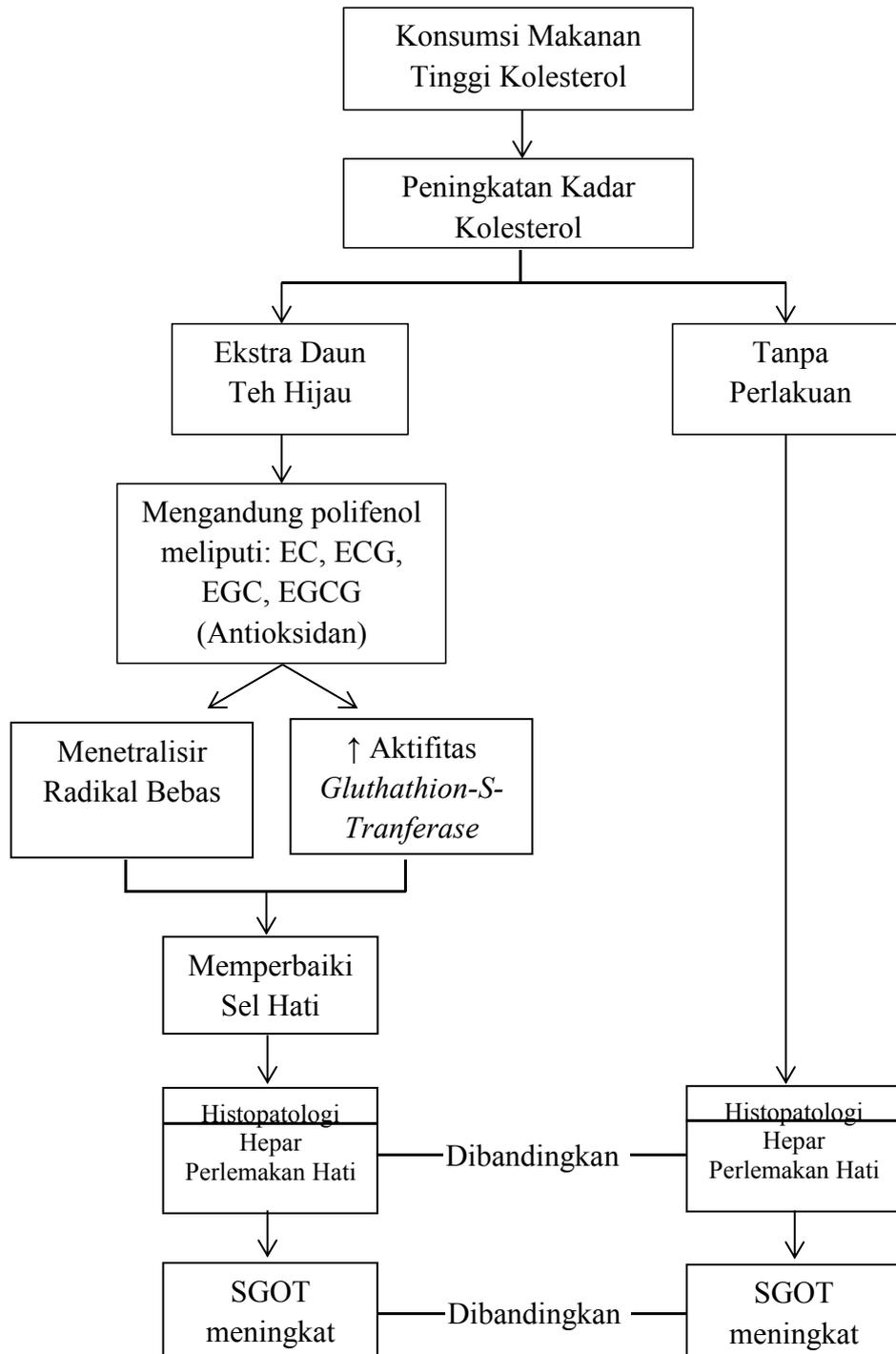
Teh hijau mempunyai efek protektif terhadap jejas hepar (*liver injury*). Studi pada tikus Wistar dengan jejas hepar terinduksi stress oksidatif melaporkan bahwa teh hijau menurunkan kadar *alanine aminotransferase* (SGPT) dan *aspartate aminotransferase* (SGOT) plasma. SGPT dan SGOT adalah enzim hepar yang meningkat bila terjadi jejas hepar (Nakamoto, et al., 2009)

Walaupun teh hijau bermanfaat terhadap kesehatan, namun perlu diingat bahwa teh hijau juga mengandung berbagai zat aktif yang dapat memicu efek samping dan mempunyai efek sinergis. Dengan demikian konsumsi teh hijau harus dilakukan dengan hati-hati. Ilmuwan menyimpulkan bahwa teh hijau lebih baik dikonsumsi disela waktu makan untuk menghindari penurunan absorbs zat

besi. Konsumsi teh hijau yang mengandung kafein secara berlebihan akan menjadi pro-oksidan yang akan merusak DNA.

Terdapat penelitian yang menyebutkan ekstrak EGCG dari teh hijau bersifat sitotoksik. Yun et al. menyebutkan bahwa EGCG justru bersifat sebagai pro-oksidan dan bukan sebagai antioksidan pada sel beta pankreas in vivo. Mengingat hal tersebut konsumsi teh hijau secara berlebihan dapat berbahaya bagi kesehatan (Chacko, et al, 2010).

B. KERANGKA KONSEP



Gambar 2. 1 Kerangka Konsep

C. HIPOTESIS

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun teh hijau terhadap kadar SGOT dan gambaran histopatologi hepar tikus putih yang diinduksi kolesterol.

