

BADAN ANALISIS DAN PENGEMBANGAN ILMIAH NASIONAL

Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI)

JUARA 3

ESAI ILMIAH



14th IMSS
NATIONAL MEDICAL MEETING



Nano-Heparestore: Nanopartikel Berbasis Hesperetin sebagai Aktivator *Mitophagy* Melalui Optimalisasi Jalur Pink1–Parkin pada Penderita *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Penulis:

Muhammad Raffa Ramadhan Rahardian, Afyah Nahdah Khairunnisa, Rania Radfan Fuhaid

“Scientific Competition” — Lomba Ilmiah Nasional

14th Indonesian Medical Student Summit
Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta

2026



**Nano-Heparestore: Nanopartikel Berbasis Hesperetin sebagai
Aktivator *Mitophagy* Melalui Optimalisasi Jalur Pink1–
Parkin Pada Penderita *Non-Alcoholic
Fatty Liver Disease* (NAFLD)**

Muhammad Raffa Ramadhan Rahardian, Afiyah Nahdah Khairunnisa,
Rania Radfan Fuhaid

Dewasa ini, perkembangan pesat dalam ilmu kesehatan modern justru berjalan beriringan dengan anomali gaya hidup masyarakat yang semakin mengkhawatirkan. Dominasi pola hidup *sedentary lifestyle*, konsumsi makanan tinggi lemak dan gula, serta minimnya aktivitas fisik turut berkontribusi terhadap lonjakan prevalensi penyakit-penyakit metabolik, salah satunya *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD).

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan salah satu penyakit hati kronis yang prevalensinya meningkat secara signifikan, sejalan dengan peningkatan angka obesitas dan sindrom metabolik di seluruh dunia¹. Secara global, NAFLD diperkirakan mempengaruhi sekitar 32% populasi dewasa, dengan tren peningkatan yang konsisten terutama di negara berkembang seperti Indonesia dengan prevalensi sekitar 51,04%². Hal ini semakin mengkhawatirkan mengingat progresivitas dari penyakit ini yang bersifat “*silent but deadly*”, di mana sering tidak terdeteksi pada tahap awal, tetapi mampu berkembang menjadi penyakit kronis. NAFLD sendiri mampu berkembang dari steatosis sederhana menjadi *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH), kemudian berlanjut menjadi fibrosis hingga sirosis yang berpotensi menyebabkan gagal hati dan karsinoma hepatoseluler pada penderitanya³.



Patogenesis dari NAFLD berfokus pada disregulasi proses eliminasi mitokondria (*mitophagy*) yang berperan penting sebagai penghubung antara akumulasi lipid dan kerusakan hepatosit. Dalam konteks ini, *mitophagy* muncul sebagai mekanisme protektif seluler yang berfungsi untuk mengeliminasi mitokondria yang rusak guna menjaga homeostasis sel melalui jalur PINK1-Parkin sebagai mediator utama. Pada kondisi NAFLD, jalur ini terganggu akibat peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu stres oksidatif sebagai konsekuensi dari akumulasi lipid dan inflamasi kronis⁴. Akibatnya, mitokondria yang rusak tidak dapat dieliminasi secara efektif dan justru dapat mempercepat progresivitas penyakit.

Meskipun prevalensi dan kompleksitas NAFLD terus meningkat seiring waktu, hingga saat ini belum ada terapi farmakologis yang spesifik dan benar benar efektif, sehingga penatalaksanaan penyakit ini masih berfokus pada modifikasi gaya hidup seperti diet rendah lemak dan aktivitas fisik⁵. Pendekatan ini seringkali sulit dipertahankan dalam jangka panjang dan belum mampu menargetkan akar patogenesis penyakit, khususnya disfungsi mitokondria dan gangguan *mitophagy*. Selain itu, keterbatasan bioavailabilitas senyawa alami serta rendahnya spesifisitas penghantaran obat ke hati dan mitokondria menjadi hambatan utama dalam pengembangan terapi yang optimal. Akibatnya, proses stres oksidatif, inflamasi, dan akumulasi lipid terus berlanjut, sehingga mempercepat progresivitas NAFLD menuju tahap yang lebih berat.

Berdasarkan permasalahan tersebut, esai ini bertujuan untuk mengembangkan inovasi Nano-HepaRestore, yaitu nanopartikel berbasis hesperetin yang dirancang untuk mengoptimalkan aktivasi *mitophagy* melalui jalur PINK1–Parkin. Sistem ini mengadopsi pendekatan *targeted*, *responsive*, dan *synergistic*, sehingga mampu menghantarkan hesperetin secara spesifik ke hepatosit dan mitokondria serta melepaskan obat secara selektif pada kondisi stres oksidatif. Dengan demikian, Nano-HepaRestore diharapkan dapat meningkatkan efektivitas terapi dalam menurunkan stres oksidatif, memperbaiki fungsi mitokondria, serta menghambat progresivitas NAFLD secara efektif dan efisien.



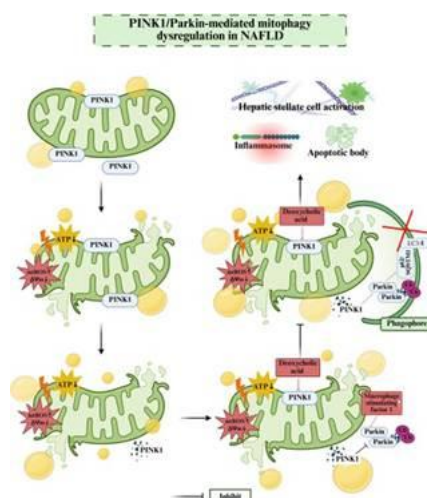
Sindrom metabolik merupakan kondisi yang ditandai oleh kombinasi obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi, dan hiperglikemia yang pada dasarnya berakar pada resistensi insulin sebagai mekanisme utama⁶. Dalam keadaan ini, jaringan adiposa, terutama lemak *visceral* yang menjadi sangat aktif secara metabolik dan melepaskan asam lemak bebas serta sitokin proinflamasi yang memicu inflamasi kronis derajat rendah. Peningkatan asam lemak bebas dalam sirkulasi kemudian berperan penting dalam mengganggu homeostasis metabolik, termasuk meningkatkan produksi glukosa di hati dan menurunkan sensitivitas insulin lebih lanjut. Kondisi ini tidak hanya memperburuk kontrol glikemik, tetapi juga menciptakan lingkungan metabolik yang mendukung akumulasi lemak di berbagai organ, termasuk hati.

Dalam konteks tersebut, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) muncul sebagai manifestasi hepatis dari sindrom metabolik. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan lipolisis di jaringan adiposa sehingga terjadi peningkatan aliran asam lemak bebas ke hati⁷. Hati kemudian mengakumulasi asam lemak tersebut dalam bentuk trigliserida, yang mengakibatkan terjadinya steatosis hepatis. Selain itu, resistensi insulin juga merangsang lipogenesis *de novo* dan menghambat oksidasi asam lemak, sehingga memperparah penumpukan lemak di hepatosit. Seiring waktu, akumulasi lipid ini dapat memicu stres oksidatif dan pelepasan mediator inflamasi yang menyebabkan kerusakan sel hati, yang pada tahap lanjut akan berkembang menjadi *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH), fibrosis, hingga sirosis.

Hubungan antara sindrom metabolik dan NAFLD bersifat dua arah dan saling memperburuk. NAFLD tidak hanya merupakan akibat dari gangguan metabolik, tetapi juga berkontribusi dalam memperparah resistensi insulin dan disfungsi metabolik secara sistemik. Hal ini terjadi karena hati yang mengalami steatosis dan inflamasi akan melepaskan berbagai faktor proinflamasi dan hepatokinik yang semakin mengganggu regulasi metabolisme glukosa dan lipid. Akibatnya, terbentuk suatu siklus patologi yang mempercepat progresivitas penyakit. Dalam kondisi ini, disfungsi mitokondria mulai berperan penting, terutama karena akumulasi lemak dan stres oksidatif dapat merusak fungsi mitokondria hepatosit. Oleh karena itu,

mekanisme kontrol kualitas mitokondria seperti *mitophagy* menjadi krusial untuk menjaga homeostasis seluler, dan gangguan pada proses ini diduga berkontribusi terhadap progresivitas NAFLD.

Mitophagy merupakan bentuk spesifik dari autofagi yang bertujuan untuk menandai, menghilangkan, dan mendaur ulang mitokondria yang rusak dan mengalami depolarisasi⁸. Mitokondria memiliki peran penting dalam pengaturan pemanfaatan lipid, proses pembelahan sel dan keseimbangan redoks dalam sel hati, sehingga gangguan fungsi mitokondria dianggap sebagai salah satu ciri khas dalam patogenesis NAFLD⁹. Oleh karena itu, pemeliharaan kualitas mitokondria melalui *mitophagy* menjadi mekanisme penting dalam menjaga homeostasis sel hati.



Gambar 1. Mekanisme molekuler *mitophagy* yang dimediasi jalur PINK1-Parkin pada NAFLD¹⁰.

Ketika mitokondria mengalami kerusakan, terjadi depolarisasi yang menjadi sinyal awal gangguan fungsi mitokondria. Dalam kondisi ini, PINK1 akan terakumulasi pada membran luar mitokondria dan bertindak sebagai sensor kerusakan. Selanjutnya, PINK1 merekrut Parkin, suatu ligase ubiquitin E3 yang dikodekan oleh gen PARK2, untuk memberi label ubiquitin pada mitokondria yang rusak. Penandaan ini memungkinkan mitokondria dikenali oleh sistem autofagi, di mana LC3 akan terakumulasi membentuk autofagosom yang kemudian membungkus dan mengarahkan mitokondria rusak ke lisosom untuk didegradasi.

Namun, pada kondisi NAFLD, jalur ini akan mengalami gangguan. Asam deoksikolat yang meningkat pada hati berlemak terbukti menghambat *mitophagy* yang dimediasi PINK1, sehingga proses penambahan Parkin dan pembentukan autofagosom menjadi tidak optimal. Selain itu, *Macrophage Stimulating Protein 1* (MSP1) sebagai regulator hulu juga meningkat dan menghambat aktivitas Parkin. Akibatnya, mitokondria yang rusak tidak dapat dieliminasi dan justru menumpuk dalam sel. Penumpukan mitokondria yang rusak ini menyebabkan peningkatan produksi ROS dan penurunan ATP, yang kemudian memicu aktivasi *inflammasome* NLRP3 serta apoptosis hepatosit. Dampak lanjutannya adalah aktivasi sel stellata hati yang berkontribusi terhadap fibrosis dan progresi NAFLD. Studi eksperimental juga menunjukkan bahwa penurunan ekspresi PINK1 atau Parkin memperburuk kerusakan mitokondria, sedangkan peningkatan *mitophagy* dapat menghambat perkembangan penyakit. Oleh karena itu, jalur PINK1-Parkin memiliki peran kunci dalam menjaga kesehatan hati, dan disfungsi jalur ini sangat berkaitan dengan patogenesis NAFLD (Gambar 1)¹⁰.

Dalam upaya untuk mengembangkan terapi berbasis biomolekuler pada penderita NAFLD, perhatian peneliti mulai diarahkan pada pemanfaatan senyawa bioaktif yang memiliki efek protektif terhadap sel hati. Salah satu kandidat yang menjanjikan adalah hesperetin, flavonoid aglikon turunan hesperidin yang memiliki bioaktivitas tinggi, terutama sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan modulator fungsi mitokondria¹¹. Secara biomolekuler, hesperetin bekerja dengan menurunkan produksi ROS melalui peningkatan aktivitas enzim antioksidan endogen, seperti *superoxide dismutase* (SOD), katalase (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx) pada membran sel¹². Selain itu, hesperetin juga dapat menekan jalur inflamasi dengan menghambat aktivasi faktor transkripsi seperti *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), sehingga dapat menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang berkontribusi terhadap progresivitas NAFLD.

Poin utama dari hesperetin terletak pada kemampuannya untuk mengoptimalkan proses *mitophagy* yang terganggu akibat NAFLD melalui aktivasi jalur PINK1-Parkin¹¹. Dalam kondisi stres seluler, hesperetin membantu mempertahankan stabilitas protein PINK1 pada membran luar



mitokondria yang mengalami depolarisasi, sehingga memungkinkan terjadinya rekrutmen dan aktivasi Parkin sebagai E3 ubiquitin ligase. Parkin kemudian akan melakukan ubiquitinasi protein pada membran mitokondria, yang berfungsi sebagai sinyal untuk pembentukan autofagosom dan degradasi mitokondria yang rusak. Selain itu, hesperetin juga dilaporkan mampu meningkatkan ekspresi gen-gen terkait autofagi seperti LC3-II dan Beclin-1, yang mampu memperkuat proses *mitophagy* secara keseluruhan¹¹. Namun, dari banyaknya kelebihan tersebut, hesperetin memiliki sejumlah kelemahan, yaitu bioavailabilitas yang rendah, cepat dimetabolisme, dan sukar larut dalam air. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu zat yang mampu menjadi *carrier* agar dapat mengoptimalkan efek terapeutik dari hesperetin, salah satunya adalah nanopartikel.

Nanopartikel merupakan sistem penghantaran obat berukuran sangat kecil (1–100 nm) yang dirancang untuk membawa senyawa terapeutik secara lebih efektif ke target tertentu¹³. Dalam konteks NAFLD, nanopartikel berkembang sebagai solusi inovatif karena mampu mengatasi berbagai keterbatasan terapi konvensional, khususnya pemberian oral biasa yang sering mengalami degradasi di saluran cerna, kelarutan rendah, serta bioavailabilitas yang terbatas. Melalui proses enkapsulasi, nanopartikel dapat melindungi obat dari degradasi enzimatik dan lingkungan asam, sehingga meningkatkan stabilitas senyawa serta memperpanjang waktu sirkulasi dalam tubuh. Selain itu, sistem ini juga mampu meningkatkan bioavailabilitas melalui peningkatan kelarutan, absorpsi, dan retensi obat dalam tubuh, sehingga konsentrasi terapeutik yang dicapai menjadi lebih optimal dibandingkan terapi konvensional.

Keunggulan lain yang menjadi nilai utama nanopartikel adalah kemampuannya dalam melakukan *targeted drug delivery*, khususnya ke organ hati. Struktur unik hati dengan sinusoid berpenestrasi memungkinkan nanopartikel untuk lebih mudah terakumulasi di jaringan hepatic, bahkan hingga puluhan kali lebih tinggi dibandingkan obat bebas dalam sirkulasi¹³. Selain itu, modifikasi permukaan nanopartikel dengan ligan spesifik, seperti galaktosa atau manosa, memungkinkan pengikatan selektif pada reseptor

hepatosit maupun sel hati lainnya, sehingga meningkatkan spesifisitas penghantaran obat dan mengurangi efek samping sistemik. Mekanisme ini tidak hanya meningkatkan efikasi terapi, tetapi juga memungkinkan penggunaan dosis yang lebih rendah karena obat langsung mencapai target utama.

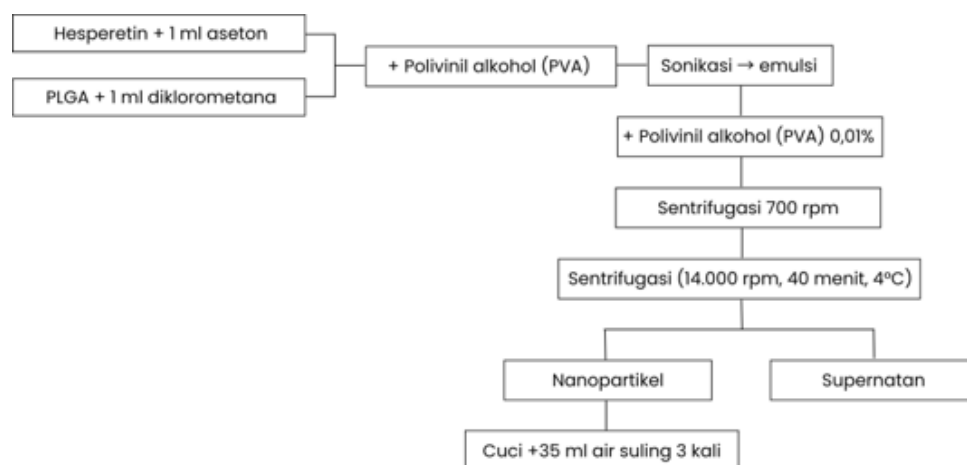
Jika dibandingkan dengan terapi konvensional, nanopartikel menawarkan pendekatan yang lebih presisi dan efisien. Pada terapi oral konvensional, obat sering kali mengalami *first-pass metabolism*, degradasi sebelum mencapai target, serta distribusi yang tidak spesifik sehingga menimbulkan efek samping pada organ lain. Sebaliknya, nanopartikel mampu memberikan pelepasan obat secara terkontrol, meningkatkan penetrasi ke dalam sel melalui mekanisme seperti endositosis, serta mempertahankan konsentrasi obat pada jaringan target dalam jangka waktu lebih lama. Dalam konteks NAFLD, pendekatan ini terbukti berpotensi mengurangi akumulasi lipid dan memperbaiki fungsi metabolik hepatosit, sehingga menjadi strategi terapi yang menjanjikan di masa depan¹³. Dengan berbagai keunggulan tersebut, nanopartikel tidak hanya berfungsi sebagai sistem penghantaran obat, tetapi juga membuka peluang untuk terapi yang lebih terarah dan berbasis mekanisme penyakit, termasuk dalam kaitannya dengan disfungsi seluler seperti gangguan mitokondria dan proses *mitophagy* pada NAFLD.

Hesperetin yang diformulasikan dalam bentuk nanopartikel bertujuan untuk mengatasi keterbatasan utamanya, yaitu kelarutan yang rendah, bioavailabilitas yang buruk, dan metabolisme yang cepat di dalam tubuh¹⁶. Dengan menggunakan sistem nanopartikel berbasis PLGA, liposom, kitosan, maupun nanosuspensi, hesperetin dapat dilindungi dari degradasi serta dihantarkan secara lebih efisien ke organ target, terutama hati¹⁷. Selain itu, nanopartikel dapat dimodifikasi dengan ligan tertentu, seperti galaktosa untuk menargetkan hepatosit atau triphenyl phosphonium (TPP) untuk menargetkan mitokondria, sehingga memungkinkan penghantaran yang lebih spesifik hingga ke tingkat subseluler¹⁸.

Lebih lanjut, nanopartikel hesperetin dapat dirancang responsif terhadap kondisi patologis pada NAFLD, seperti peningkatan kadar ROS atau *glutathione* (GSH), sehingga pelepasan obat terjadi secara selektif di area

yang mengalami kerusakan²⁰. Menggunakan pendekatan ini, hesperetin dapat bekerja lebih optimal dalam menurunkan stres oksidatif, mengurangi inflamasi, serta memperbaiki metabolisme lipid di hati.

Dalam terapi NAFLD, pengembangan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat molekul kecil umumnya mengikuti prinsip “*targeted + responsive + synergistic*”²¹. Prinsip ini bertujuan agar obat dapat terakumulasi secara spesifik di jaringan hati dan dilepaskan secara efisien di lokasi lesi. Nanopartikel dapat dimodifikasi dengan ligan tertentu, seperti galaktosa (Gal), *lipoic acid* (LA), atau *triphenylphosphonium* (TPP), sehingga mampu melakukan penargetan ganda ke hepatosit maupun mitokondria²². Selain itu, nanopartikel juga dapat dirancang responsif terhadap kondisi lingkungan mikro patologis, seperti peningkatan kadar ROS atau *glutathione* (GSH), sehingga obat hanya dilepaskan pada kondisi patologis. Pendekatan ini dapat meningkatkan efektivitas terapi sekaligus mengurangi efek samping pada jaringan nontarget²².



Gambar 2. Diagram Pembuatan Nano-HepaRestore

Nanopartikel diformulasikan menggunakan polimer *biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid)* (PLGA) sebagai matriks pembawa obat melalui metode *single emulsion-solvent evaporation*. Pada tahap awal, hesperetin dilarutkan dalam 1 mL aseton, sedangkan PLGA dilarutkan dalam 1 mL diklorometana (DCM), kemudian kedua larutan dicampur hingga membentuk fase organik homogen. Campuran ini selanjutnya ditambahkan ke dalam

larutan polivinil alkohol (PVA) sebagai penstabil dan disonikasi untuk membentuk emulsi, sehingga fase organik terdispersi dalam fase air. Emulsi yang terbentuk kemudian ditambahkan ke dalam larutan PVA 0,01% dan diaduk pada kecepatan 700 rpm pada suhu ruang untuk menguapkan pelarut organik, sehingga terbentuk suspensi nanopartikel yang stabil. Suspensi tersebut selanjutnya disentrifugasi pada kecepatan tinggi (14.000 rpm) selama 40 menit pada suhu 4°C untuk memisahkan nanopartikel dari supernatan. Endapan berupa nanopartikel kemudian dicuci menggunakan air suling sebanyak tiga kali untuk menghilangkan sisa reagen yang tidak terikat, sedangkan supernatan yang diperoleh digunakan untuk menentukan efisiensi enkapsulasi¹⁷ (Gambar 2).

Karakter nanopartikel yang optimal dapat diperoleh melalui optimasi proses menggunakan pendekatan desain eksperimen. Tahap awal dilakukan dengan metode Plackett-Burman untuk mengidentifikasi faktor yang paling berpengaruh, kemudian dilanjutkan dengan Box-Behnken Design untuk menentukan kondisi optimal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rasio air terhadap fase organik merupakan faktor yang paling dominan dalam mempengaruhi ukuran partikel dan efisiensi enkapsulasi, sementara peningkatan *flow rate* dan konsentrasi PVA cenderung menurunkan efisiensi enkapsulasi meskipun dapat memperkecil ukuran partikel¹⁷. Melalui optimasi ini, diperoleh nanopartikel dengan ukuran yang relatif kecil dan efisiensi enkapsulasi yang tinggi, serta menunjukkan peningkatan aktivitas biologis dibandingkan bentuk bebasnya dan bersifat biokompatibel.

Untuk meningkatkan spesifisitas, permukaan nanopartikel dimodifikasi dengan galaktosa (Gal) untuk penargetan hepatosit melalui reseptor asialoglikoprotein (ASGPR), dan *triphenylphosphonium* (TPP) untuk penargetan mitokondria²¹. Selanjutnya, nanopartikel dirancang responsif terhadap ROS, dengan memasukkan *linker* sensitif, sehingga hesperetin dapat dilepaskan secara selektif pada lingkungan hati yang mengalami stres oksidatif tinggi²³. Nanopartikel yang terbentuk kemudian dimurnikan melalui sentrifugasi, dicuci untuk menghilangkan sisa reagen, dan dikeringkan menggunakan *freeze drying* untuk mendapatkan produk akhir yang stabil²⁴.



Setelah diberikan ke dalam tubuh, Nano-HepaRestore akan terdistribusi dalam sirkulasi dan secara pasif maupun aktif terakumulasi di hati. Modifikasi galaktosa memungkinkan nanopartikel dikenali oleh reseptor ASGPR pada hepatosit, sehingga meningkatkan internalisasi ke dalam sel hati melalui endositosis²⁵. Di dalam sel, kondisi stres oksidatif yang tinggi akan memicu pelepasan hesperetin dari nanopartikel²⁶. Selanjutnya, keberadaan TPP akan mengarahkan hesperetin menuju mitokondria dengan memanfaatkan perbedaan potensial membran²⁷.

Hesperetin yang terakumulasi di mitokondria akan menurunkan produksi ROS, memperbaiki keseimbangan redoks, serta mencegah kerusakan lebih lanjut pada mitokondria. Perbaikan kondisi mitokondria ini akan mengaktifkan jalur PINK1–Parkin, di mana PINK1 terakumulasi pada membran mitokondria yang rusak dan merekrut Parkin untuk menandai mitokondria tersebut dengan ubiquitin. Proses ini memicu pembentukan autofagosom yang ditandai oleh LC3 dan eliminasi mitokondria yang rusak melalui *mitophagy*²⁸. Aktivasi *mitophagy* yang optimal akan mengurangi akumulasi mitokondria disfungsional, menurunkan stres oksidatif, serta memperbaiki metabolisme energi sel.

Secara keseluruhan, mekanisme ini berkontribusi pada penurunan inflamasi, pengurangan akumulasi lipid, dan pencegahan progresi NAFLD²⁹. Sebagai terapi berbasis biomolekuler, Nano-HepaRestore tidak hanya menghadirkan pendekatan terapeutik yang inovatif, tetapi juga mampu mengatasi inti permasalahan NAFLD pada tingkat seluler melalui pengoptimalan jalur PINK1-Parkin. Kombinasi antara hesperetin dan teknologi nanopartikel memungkinkan penghantaran senyawa yang lebih presisi menuju hepatosit, sekaligus mampu meningkatkan stabilitas dan efektivitasnya.

Integrasi nanoteknologi dalam terapi NAFLD tidak hanya menawarkan solusi, tetapi juga merepresentasikan evolusi pendekatan medis menuju pengobatan yang lebih terarah dan berbasis pada mekanisme penyakit. Melalui sistem penghantaran berbasis nanopartikel, hesperetin dapat bekerja lebih optimal dalam meningkatkan proses *mitophagy* melalui jalur PINK1–



Parkin, yang berperan penting dalam menjaga kualitas dan fungsi mitokondria. Aktivasi jalur ini tidak hanya membantu memperbaiki disfungsi mitokondria, tetapi juga berkontribusi dalam menurunkan akumulasi lipid di hepatosit serta menekan respons inflamasi yang menjadi kunci progresivitas penyakit. Dengan demikian, pendekatan ini tidak hanya bersifat simptomatik, tetapi juga menargetkan mekanisme dasar patogenesis NAFLD secara lebih spesifik.

Sebagai upaya untuk memastikan efektivitas dan keamanan inovasi ini secara klinis, diperlukan penelitian lanjutan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya, khususnya melalui studi *in vivo* dan uji klinis pada manusia. Selain itu, pengembangan sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel yang lebih spesifik dan selektif terhadap sel target di hati juga menjadi langkah penting guna meningkatkan efikasi sekaligus meminimalkan efek samping. Ke depannya, integrasi teknologi nanopartikel dengan pendekatan *precision medicine* diharapkan dapat menghasilkan strategi terapi yang lebih personal, efektif, dan berkelanjutan dalam mengatasi NAFLD sebagai bagian dari gangguan metabolik yang kompleks.

DAFTAR PUSTAKA

55. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347.
56. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2022;29(Suppl):S32.
57. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):377–386.
58. Huang Y, Xia X, Xu J, Wang Z, You Y, Du Q. Mitophagy as a pivotal axis in non-alcoholic fatty liver disease: from pathogenic mechanisms to therapeutic strategies. *Mol Med Rep*. 2025;32(5):299.



59. Lauschke VM. Practice guidance documents for the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease—recent updates and open questions. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023;12(5):780.
60. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, et al. Metabolic syndrome. *Arterial Hypertension.* 2022;26(3):99–122.
61. Adiwinata R, Kristanto A, Christianty F, Richard T, Edbert D. Current management of non-alcoholic fatty liver disease. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 2015;2(1):53–60.
62. Picca A, Faltg J, Auwerx J, Ferrucci L, D'Amico D. Mitophagy in human health, ageing and disease. *Nat Metab.* 2023 Nov 30;5(12):2047–2061.
63. García-Ruiz C, Baulies A, Mari M, García-Rovés PM, Fernandez-Checa JC. Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: Cause or consequence? *J Physiol Biochem.* 2013;69(4):854–868.
64. Huang Y, Xia X, Xu J, Wang Z, You Y, Du Q. Mitophagy as a pivotal axis in non-alcoholic fatty liver disease: From pathogenic mechanisms to therapeutic strategies (review). *Mol Med Rep.* 2025 Nov;32(5):299.
65. Chen S, Lu H, Yin G, Zhang X, Meng D, Yu W, et al. Hesperitin prevents non-alcoholic steatohepatitis by modulating mitochondrial dynamics and mitophagy via the AMPK α -Drp1/PINK1-Parkin signaling pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2025;1870(1):159570.
66. Shaernejad S, Nosrat A, Baeeri M, Hashemi Goradel N, SeyedSadeghi M, Akbariani M, et al. Role of hesperidin/hesperetin against chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review of non-clinical studies. *Cancer Cell Int.* 2025;25(1):186.
67. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres MP, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnology.* 2018;16(1):71.
68. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in NAFLD. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(18):3313–27.
69. Kulkarni JA, Witzigmann D, Chen S, Cullis PR, van der Meel R. Lipid nanoparticle technology for clinical translation of siRNA therapeutics. *Acc Chem Res.* 2019;52(9):2435–44.



70. Wu TH, Lan YY, Hsu HE, So PB, Chen YY, Yen FL. Hesperetin nanoparticle powder as a potential antioxidant nutraceutical ingredient: Fabrication, characterization, and comparative dissolution in vegetarian and non-vegetarian capsules. *Pharmaceutics*. 2025 Dec 3;17(12):1558.
71. Duranoğlu D, Uzunoğlu D, Mansuroğlu B, Arasoglu T, Derman S. Synthesis of hesperetin-loaded PLGA nanoparticles by two different experimental design methods and biological evaluation of optimized nanoparticles. *Nanotechnology*. 2018;29(39):395603.
72. Mundekkad D, Cho WC. Mitophagy induced by metal nanoparticles for cancer treatment. *Pharmaceutics*. 2022 Oct 24;14(11):2275.
73. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules*. 2022 Jun 13;12(6):824.
74. K.Xu, L.Wang, T.Lv, et al. Nanomedicines Against Mitochondrial Dysfunction-Induced Metabolic Diseases. *Adv. Sci.*12, no. 48 (2025): e14522.
75. Huang KW, Lai YT, Chern GJ, Huang SF, Tsai CL, Sung YC, et al. Galactose derivative-modified nanoparticles for efficient siRNA delivery to hepatocellular carcinoma. *Biomacromolecules*. 2018 Jun 11;19(6):2330–2339.
76. Liu Z, Yao Z, Yang H, Wu S, Tang Z. Leveraging the dual role of ROS in liver diseases with nanomaterials: Clearing and amplifying for therapy. *Nanoscale*. 2025;17:3688–3697.
77. Rinaldi A, Caraffi R, Grazioli MV, Oddone N, Giardino L, Tosi G, et al. Applications of the ROS-responsive thioketal linker for the production of smart nanomedicines. *Polymers (Basel)*. 2022 Feb 11;14(4):687.
78. Yati SR. Pengaruh ukuran partikel terhadap profil pelepasan obat nanopartikel berbasis poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) yang mengandung zerumbon = The influence of particle size on the drug release profile of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-based nanoparticles containing zerumbone [skripsi]. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2025
79. Song J, Zhang H, Zhang X, Liu M, Peng D, Ren Y, et al. Galactose-modified erythrocyte membrane fusion liposomes enable the targeted delivery of drug nanoparticles to the liver. *RSC Adv*. 2025;15:17781–17794.



80. Xin X, Li J, Wu W, Zhao P, Yang Y, Zhu Y, et al. ROS-scavenging nanomedicine for “multiple crosstalk” modulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Biomater Sci.* 2023;11:3709–3725.
81. Zhang Y, Yang H, Wei D, Zhang X, Wang J, Wu X, et al. Mitochondria-targeted nanoparticles in treatment of neurodegenerative diseases. *Exploration (Beijing)*. 2021 Dec 28;[Epub ahead of print].
82. Li W, Cai Z, Schindler F, Afjehi-Sadat L, Montsch B, Heffeter P, et al. Elevated PINK1/Parkin-dependent mitophagy and boosted mitochondrial function mediate protection of HepG2 cells from excess palmitic acid by hesperetin. *J Agric Food Chem.* 2024 May 29;72(23):13039–13053.
83. Li J, Wang T, Liu P, Yang F, Wang X, Zheng W, et al. Hesperetin ameliorates hepatic oxidative stress and inflammation via the PI3K/AKT-Nrf2-ARE pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and a rat model of high-fat diet-induced NAFLD. *Food Funct.* 2021 May 11;12(9):3898–3918.

