

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) adalah penyakit hati yang paling sering dijumpai secara global. NAFLD adalah penyakit perlemakan hati yang bukan disebabkan karena toksisitas alkohol, tetapi memiliki manifestasi klinik dan gambaran histopatologi mirip dengan peminum alkohol. NAFLD diawali dengan *simple steatosis* biasa juga disebut *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) yang berlanjut menjadi nekrosis inflamatorik dan fibrosis hati. Penderita NAFLD 20% diantaranya akan mengalami sirosis hati yang dapat berlanjut menjadi karsinoma hepatoseluler.<sup>1,2,3</sup> NAFLD telah dikaitkan dengan beberapa faktor risiko kardiovaskular yaitu obesitas, dislipidemia, hiperglikemia akibat resistensi insulin, hipertensi, dan merokok.<sup>3</sup> NAFLD juga khas ditandai oleh dislipidemia aterogenik, lipemia postprandial, dan disfungsi *high density lipoprotein* (HDL). Maka morbiditas dan mortalitas penderita NAFLD akan meningkat akibat penyakit hati dan penyakit kardiovaskular (CVD).<sup>4</sup> NAFLD dapat menyebabkan gangguan fungsi hepar hingga nekrosis hepatosit yang ditandai dengan peningkatan aktivitas enzim transaminase hepar. Kerusakan hepatosit dapat meningkatkan aktivitas enzim-enzim transaminase penanda gangguan fungsi hepar.<sup>5</sup> Parameter laboratorium yang sering digunakan sebagai penanda apakah sel-sel hepar normal atau mengalami perlemakan hati adalah enzim *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT), *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), dan *gamma glutamic transferase* (GGT).<sup>6</sup> Enzim SGPT normal ada di dalam serum darah dalam jumlah rendah. Enzim SGPT lebih spesifik untuk penyakit hati dibanding *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT). Enzim GGT terletak di Retikulum Endoplasma dan di sel epitel empedu. Peningkatan aktivitas GGT serum dapat menunjukkan nekrosis hepatosit.<sup>7,8</sup>

Akhir-akhir ini insidensi dislipidemia semakin meningkat, maka masyarakat menggunakan obat golongan statin. Obat ini bekerja menghambat kerja enzim HMG-CoA reduktase. Efek samping statin salah satunya adalah hepatotoksik. Statin yang paling banyak menyebabkan gangguan hepar adalah Simvastatin. Golongan statin yang baru jarang menyebabkan hepatotoksik. Salah satu contoh obat dari golongan statin yang baru adalah Rosuvastatin. Rosuvastatin diketahui menurunkan sintesis kolesterol pada hepar.<sup>9</sup>

Alternatif penatalaksanaan dislipidemia dapat dengan tumbuhan herbal merupakan salah satu alternatif bahan terapi yang saat ini sedang banyak diteliti karena relatif aman. Terapi herbal komplementari populer di kalangan masyarakat. Salah satu tanaman di Indonesia yang memiliki kemampuan sebagai agen antihiperlipidemik dan hipolipidemik adalah ekstrak daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*).<sup>10</sup> Daun yakon juga disebut sebagai daun insulin.<sup>11</sup> Daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*) memiliki banyak kandungan yaitu FOS (*fructooligosaccharides*), komponen *phenolic (polyphenol)*, *flavonoid*, *tryptophan*, inulin, vitamin, dan mineral (kalium dan kalsium), *enhydrin*, *sesquiterpene lactone*. Salah satu kandungan yang banyak diteliti adalah *chlorogenic acid (CGA)*, yang memiliki fungsi sebagai antioksidan, antibakteri, antihiperlipidemik, dan hipolipidemik.<sup>10,12,13</sup> Fungsi CGA sebagai hipolipidemik adalah sebagai agen penurun LDL yaitu bekerja menghambat aktivitas enzim HMG Co-A reduktase yang berperan dalam sintesis kolesterol di hepar, jika aktivitas enzim HMG Co-A reduktase dihambat menyebabkan kerja hepar tidak meningkat sehingga fungsi hepar tidak terganggu.<sup>10,13,14</sup> Kandungan antioksidan daun yakon juga mempunyai peran penting dalam mencegah kerusakan hepar.<sup>12</sup> Antioksidan utama yang dimiliki daun yakon adalah CGA, selain itu juga terdapat *tryptophan* dan derivat *caffeic acid*.<sup>15,16</sup>

Latar belakang di atas menarik minat penulis untuk melakukan penelitian tentang efek pemberian ekstrak etanol daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*) terhadap tes fungsi hepar (*liver function test*) yaitu SGPT dan GGT sebelum dan setelah pemberian ekstrak etanol daun yakon (EEDY) pada populasi tikus *Wistar* jantan model dislipidemia dengan Rosuvastatin sebagai pembanding.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah berdasarkan latar belakang penelitian tentang efek ekstrak etanol daun yakon (EEDY) terhadap aktivitas enzim *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) dan GGT tikus *Wistar* jantan model dislipidemia, yaitu:

- Apakah efek EEDY terhadap aktivitas SGPT.
- Apakah efek EEDY terhadap aktivitas GGT.

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu melakukan pengukuran aktivitas enzim SGPT dan GGT sebelum dan sesudah pemberian EEDY dan dibandingkan dengan Rosuvastatin.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis yang diharapkan dari penelitian ini, yaitu hasil penelitian ini dapat memperkaya wacana dan perkembangan ilmu di bidang terapi herbal dan ilmu penyakit dalam khususnya hepatologi. Bila hasil suplementasi EEDY terbukti tidak meningkatkan aktivitas enzim transaminase hepat SGPT dan GGT maka terbukti suplementasi EEDY tidak mengganggu fungsi hepar. Bila pasca suplementasi EEDY menunjukkan penurunan aktivitas enzim transaminase hepar SGPT dan GGT, maka terbukti bahwa EEDY dapat memperbaiki fungsi hepar dan aman bagi hepatosit. Suplementasi EEDY dapat dinyatakan memiliki efek hepatoprotektor dan tidak hepatotoksik, maka EEDY dapat diusulkan sebagai terapi komplementer sebagai hepatoprotektor.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini dapat memberikan informasi kepada para klinisi dan masyarakat bahwa konsumsi suplemen EEDY secara rutin dapat

mempertahankan kesehatan organ hati. Suplementasi EEDY efektif untuk memperbaiki fungsi organ hati khususnya bagi penderita yang mengalami gangguan fungsi hati antara lain akibat NAFLD dan sebagai terapi ajuvan pemakaian obat-obat yang bersifat hepatotoksik.

## 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

Dislipidemia dapat mengakibatkan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). NAFLD adalah penyakit perlemakan hati yang bukan disebabkan karena toksisitas alkohol, tetapi memiliki manifestasi klinik dan gambaran histopatologi mirip dengan perlemakan hati akibat toksisitas alkohol. Akumulasi lemak dalam hepatosit pada perlemakan hati akan diawali dengan *simple steatosis* biasa juga disebut *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) yang dapat berlanjut menjadi nekrosis inflamatorik dan fibrosis hati. NASH dapat meningkatkan aktivitas SGPT dan SGOT, pada keadaan lebih lanjut dimana telah terjadi nekroinflamatori maka akan meningkatkan aktivitas GGT.<sup>1,2,3,4</sup>

Obat hipolipidemik seperti golongan statin dan fibrat yang menghambat metabolisme lipid endogen di hepar dapat mengakibatkan gangguan fungsi hepar. Golongan statin adalah obat hipolipidemik pilihan untuk penderita dislipidemia. Obat golongan statin terdiri dari Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin. Statin bekerja menghambat HMG-CoA reduktase pada metabolisme lipid di hepar.<sup>17</sup> Statin juga menghambat kerja koenzim Q10. Koenzim Q10 terbentuk dari metabolisme lemak, sedangkan statin bekerja menghambat HMG CoA reduktase dimana akan menghambat metabolisme lemak sehingga koenzim Q10 tidak terbentuk. Koenzim Q10 ikut berpartisipasi dalam proses oksidatif fosforilasi di mitokondria, dimana koenzim Q10 berfungsi mengubah FADH<sub>2</sub> menjadi FAD begitu juga sebaliknya. Mitokondria mempunyai fungsi menghasilkan ATP, jadi karena koenzim Q10 tidak terbentuk menyebabkan penurunan ATP hingga tidak terbentuknya ATP sehingga menyebabkan disfungsi mitokondria bahkan sampai nekrosis mitokondria. Mitokondria mempunyai fungsi

menghasilkan ATP, jadi karena koenzim Q10 tidak terbentuk menyebabkan penurunan ATP hingga terbentuknya ATP sehingga menyebabkan disfungsi mitokondria bahkan sampai nekrosis mitokondria. Q10. Kerusakan mitokondria menyebabkan kerusakan hepatosit sehingga menyebabkan peningkatan enzim transaminase hepar.<sup>18</sup> Rosuvastatin dilaporkan memiliki efek hepatotoksik lebih ringan dibandingkan golongan statin lainnya serta kasusnya jarang ditemukan.<sup>19</sup> Rosuvastatin memiliki efek hepatotoksik lebih ringan karena bersifat hepatoselektif dan merupakan statin hidrofilik. Rosuvastatin dimetabolisme minimal (10%) di hepar lewat CYP2C9. Rosuvastatin dianggap hepatotoksik kalau meningkat 3 kali dari normal.<sup>20,21</sup>

Gangguan fungsi hepar dapat mengakibatkan peningkatan enzim transaminase hepar. Aktivitas enzim SGPT adalah salah satu parameter laboratorium spesifik untuk mengetahui adanya destruksi hepatoseluler. SGPT merupakan enzim untuk mengevaluasi fungsi hepar, dimana jika terjadi peningkatan aktivitasnya menunjukkan adanya kerusakan parenkim hepar akut. Sedangkan enzim GGT digunakan pada penelitian ini karena lebih spesifik sebagai penanda kerusakan hepar daripada SGOT. GGT akan meningkat pada kerusakan hepar akut, obstruksi biliaris, dan keganasan/ metastase ke hepar.<sup>6,7,8</sup>

Daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*) dikenal sebagai tanaman insulin.<sup>10</sup> Beberapa penelitian memaparkan bahwa daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*) memiliki banyak kandungan yaitu *fructooligosaccharides* (FOS), komponen *phenolic (polyphenol)*, *flavonoid*, *tryptophan*, inulin, vitamin, dan mineral (kalium dan kalsium), *enhydrin*, *sesquiterpene lactone*. Salah satu kandungan yang banyak diteliti adalah CGA (*chlorogenic acid*), yang memiliki fungsi sebagai antioksidan, antibakteri, antihiperglikemik, dan hipolipidemik. CGA sebagai antioksidan dapat menghambat teroksidasinya LDL menjadi LDL teroksidasi yang bersifat aterogenik. LDL teroksidasi merupakan faktor pencetus inflamasi baik di hepar maupun pembuluh darah. Inflamasi di hepar dan pembuluh darah dapat dicegah dengan antioksidan dimiliki daun yakon yaitu CGA, *tryptophan*, dan derivat *caffeic acid*.<sup>15,19</sup> CGA juga memiliki fungsi hipolipidemik, dengan cara menurunkan LDL yaitu bekerja menghambat aktivitas enzim HMG Co-A reduktase yang berperan

dalam sintesis kolesterol di hepar, jika aktivitas enzim HMG Co-A reduktase dihambat menyebabkan kerja hepar tidak meningkat sehingga fungsi hepar tidak terganggu.<sup>10,13,14,22,23</sup> Kandungan antioksidan daun yakon juga mempunyai peran penting dalam mencegah kerusakan hepar.<sup>12</sup> Antioksidan utama yang dimiliki daun yakon adalah CGA, selain itu juga terdapat *tryptophan* dan derivat *caffeic acid*.<sup>16,24</sup> Antioksidan daun yakon tersebut menghambat lipoperoksidasi membran subseluler hepar dan memproteksi hepatosit.<sup>25</sup> Pada daun yakon juga terdapat komponen *phenolic* yang berfungsi untuk melindungi sel hepatosit dari radikal bebas (ROS) sehingga tidak terjadi kerusakan hepar.<sup>22,24</sup>

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian yang dapat disusun berdasarkan latar belakang dan kerangka pemikiran penelitian tentang efek EEDY terhadap aktivitas enzim *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) dan *gamma glutamic transferase* (GGT) yaitu :

- EEDY berefek menurunkan aktivitas SGPT.
- EEDY berefek menurunkan aktivitas GGT.