

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) adalah penyakit hati yang ditandai dengan adanya steatosis hati pada pencitraan atau *steatosis mikro-vesikuler* pada histologi, dan tidak adanya penyebab sekunder *steatosis* hati seperti konsumsi alkohol, dan penggunaan obat-obatan kronis. NAFLD merupakan manifestasi klinik dari sindrom metabolik. Beberapa faktor risiko terjadinya NAFLD adalah obesitas, diabetes melitus tipe dua, dan dislipidemia. NAFLD memiliki beberapa fase perkembangan, yakni *steatosis* sederhana, *steatohepatosis*, *fibrosis*, dan akhirnya menjadi *karsinoma hepatoseluler*.¹

NAFLD merupakan penyakit hati kronis yang paling umum di Amerika dengan prevalensi 26,3%. Dalam dua dekade terakhir, terjadi peningkatan pandemi obesitas di Amerika yang mengakibatkan prevalensi NAFLD meningkat dua kali lipat.² Data Observatory Kesehatan Global WHO pada tahun 2014 menunjukkan bahwa obesitas global terjadi pada 15% wanita dan 11% pria yang berusia lebih dari 18 tahun.³ Pada populasi urban di Jakarta, didapatkan prevalensi NAFLD 30% dari hasil USG hati.⁴

Salah satu cara untuk menurunkan faktor risiko NAFLD adalah dengan memodifikasi gaya hidup sehat seperti melakukan latihan fisik rutin.⁵ Latihan fisik dapat meningkatkan produksi enzim, serta menurunkan kadar lemak dalam hati.⁶ Latihan fisik dapat pula meningkatkan ekspresi gen yang berhubungan dengan metabolisme tubuh. Keseimbangan metabolisme tubuh dapat mencegah berbagai macam penyakit tidak menular dan dapat menurunkan faktor risiko kematian di seluruh dunia.⁷

World Health Organization (WHO, 2018) mendefinisikan aktivitas fisik sebagai setiap gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot rangka dan membutuhkan pengeluaran energi, termasuk aktivitas yang dilakukan saat bekerja, bermain, melakukan pekerjaan rumah tangga, bepergian, dan melakukan kegiatan rekreasi.⁸

Latihan fisik menghasilkan stimulus stres yang dapat menginduksi sinyal seluler untuk meningkatkan adaptasi metabolik.⁹ Peningkatan adaptasi metabolik dapat mengganggu keseimbangan homeostasis dalam tubuh. Kondisi homeostasis dipertahankan dengan cara penyesuaian tubuh terhadap segala perubahan dan pemberian respon yang tepat pada perubahan tersebut. Salah satu hal yang dapat menjaga keseimbangan homeostasis adalah proses autofagi.¹⁰ Wu *et al.* (2019) mengemukakan bahwa latihan fisik memiliki peran dalam peningkatan aktivitas autofagi.¹¹

Autofagi merupakan proses katabolik yang berperan dalam degradasi protein dan regenerasi organel yang rusak melalui fusi antar autofagosom dan lisosom.^{12,13} Autofagi berperan penting dalam proses seleksi mitokondria, yaitu dengan menghilangkan mitokondria yang rusak. Seleksi mitokondria tersebut merupakan mekanisme perlindungan sel terhadap berbagai tekanan seperti hipoksia, stress oksidatif, maupun invasi patogen interseluler.¹²

NAFLD dapat pula dicegah dengan menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh. Penurunan kadar kolesterol dapat mengurangi stress oksidatif dan inflamasi pada hati.¹⁴ Moringa atau biasa disebut sebagai daun kelor, mengandung senyawa antioksidan seperti flavonoid dan antosianidin yang berperan sebagai sistem pertahanan tubuh untuk melawan radikal bebas. Flavonoid mampu menurunkan penyerapan kolesterol dengan menghambat kelarutan kolesterol.¹⁵ Aktivitas antioksidan dievaluasi dengan aktivitas pembersihan radikal bebas oleh 2-*Diphenyl-1-picrylhydrazyl* (DPPH).¹⁶ Moringa memiliki manfaat lain yaitu efek hepatoprotektor terhadap karbon tetraklorida dan toksisitas hati yang diinduksi oleh *acetaminophene*.^{17,18}

He *et al* (2017) mengemukakan bahwa aktivitas fisik merangsang autofagi di berbagai jaringan, termasuk otot rangka. Mekanisme transduksi sinyal inisiasi autofagi dari otot ke hati sampai saat ini belum diketahui.¹⁹ Autofagi berperan dalam proses lipofagi yang penting dalam metabolisme trigliserida dan katabolisme kolesterol.²⁰ Kadar kolesterol total dan trigliserida dapat pula diturunkan oleh senyawa flavonoid yang ada dalam moringa.^{15,17} Berdasarkan latar belakang tersebut maka akan dilakukan penelitian mengenai pengaruh moringa dan latihan

fisik intensitas sedang terhadap ekspresi gen autofagi pada hepar tikus galur Wistar. Latihan fisik intensitas sedang dipilih berdasarkan rekomendasi dari *American Heart Association* (AHA), yakni latihan fisik 150 menit intensitas sedang setiap minggu.²¹

1.2. Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah penelitian ini adalah:

- Apakah terdapat peningkatan ekspresi gen autofagi pada hepar tikus galur Wistar yang diberikan moringa.
- Apakah terdapat peningkatan ekspresi gen autofagi pada hepar tikus galur Wistar yang diberikan latihan fisik intensitas sedang.
- Apakah terdapat peningkatan ekspresi gen autofagi pada hepar tikus galur Wistar yang diberikan moringa dan latihan fisik intensitas sedang.

1.3. Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah moringa dan latihan fisik intensitas sedang akan meningkatkan ekspresi gen autofagi pada hepar tikus galur Wistar.

1.4. Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Penelitian ini dapat memberi manfaat akademis yaitu untuk menambah pengetahuan di bidang biologi molekuler mengenai pengaruh moringa dan latihan fisik intensitas sedang terhadap ekspresi gen autofagi pada hepar tikus galur Wistar.

Penelitian ini juga memberi manfaat praktis yaitu untuk memberi informasi kepada dokter, tenaga kesehatan, dan masyarakat mengenai pengaruh moringa dan latihan fisik intensitas sedang terhadap kesehatan.

1.5. Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

NAFLD disebabkan oleh akumulasi trigliserida atau *steatosis* yang meningkatkan faktor risiko inflamasi pada hati. Inflamasi tersebut menyebabkan disfungsi mitokondria dan stress oksidatif yang akan menyebabkan fibrosis. Akumulasi trigliserida terbentuk dari esterifikasi *free fatty acid* (FFA) dan gliserol dalam sel hati. FFA diperoleh dari tiga sumber yaitu, lipolisis dalam jaringan adiposa, makanan, dan de novo lipogenesis (DNL). FFA dapat diubah menjadi trigliserida melalui proses re-esterifikasi yang selanjutnya akan diubah menjadi *very lowdensity lipoprotein* (VLDL).²²

Trigliserida dikeluarkan dari hati dalam bentuk VLDL, yang dibentuk dari penggabungan trigliserida ke dalam apolipoprotein B (apoB) oleh protein transfer mikrosomal (MTP). Mekanisme terjadinya NAFLD adalah ketika terjadi gangguan pada proses sintesis dan sekresi MTP / apoB. Perubahan tersebut menyebabkan penurunan kemampuan pengeluaran lemak dari hati yang akan menyebabkan akumulasi lemak di hati.²²

Latihan fisik dibagi menjadi dua berdasarkan proses biokimia pembentukan energi, yaitu latihan fisik aerob dan anaerob.²³ Latihan fisik dapat pula dibagi berdasarkan intensitas yang mengacu pada besarnya upaya yang diperlukan untuk melakukan suatu kegiatan. Latihan fisik berdasarkan intensitasnya terbagi tiga, yaitu latihan fisik intensitas ringan, sedang, dan berat. Perbedaan intensitas latihan fisik ditentukan oleh suatu satuan *Metabolic Equivalents* (METs). Beberapa contoh latihan fisik intensitas sedang yaitu berjalan menuruni tangga, senam aerobik, bersepeda, menari, dan berenang.²⁴

Autofagi dibagi menjadi tiga kategori yakni *macroautophagy*, *microautophagy*, dan *chaperonin mediated autophagy* (CAM).²⁵ Proses pembentukan autofagi diatur oleh *Adenosine monophosphate kinase* (AMPK) pada fase inisiasi. Sekitar 30 gen atau protein berperan dalam proses pengaturan autofagi. Salah satu protein yang menjadi penanda autofagi adalah LC3 sebagai penanda dari autofagosom, dan *p62*

sebagai penanda proses degradasi. LC3 berperan dalam proses pematangan autofagosom, serta memfasilitasi degradasi autofagi dari agregat ubiquitin (Ub) dengan mengikat protein *p62/sequestome-some-1* (SQSTM1).²⁶

Moringa memiliki 19 asam amino, dua diantaranya adalah *methionine* dan *cysteine*.²⁷ Moringa memiliki senyawa antioksidan seperti alkaloid, flavonoid, karotenoid, tannin, fenolik, dan antosianidin.¹⁶ Kandungan quercetin dalam moringa merupakan salah satu flavonoid yang memiliki efek hepatoprotektif.²⁷ Moringa memiliki efek hepatoprotektor terhadap karbon tetraklorida dan toksisitas hati yang diinduksi oleh *acetaminophene*.^{17,18}

Latihan fisik juga berperan dalam meningkatkan degradasi kolesterol. Latihan fisik mampu meningkatkan HDL teroksidasi (ox HDL) dan mengurangi LDL teroksidasi (ox LDL). Latihan fisik berfungsi untuk meningkatkan kolesterol ester transfer protein seperti sekresi apolipoprotein A yang mengandung HDL. Latihan fisik mampu menurunkan kadar kolesterol sebesar 1,8% setelah 9 minggu latihan.²⁸

1.5.2. Hipotesis

Moringa dan latihan fisik intensitas sedang berpengaruh terhadap peningkatan ekspresi gen autofagi pada hepar tikus galur Wistar.