

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom metabolik (SM) adalah sekumpulan kelainan metabolik yang terdiri dari penyakit hipertensi, resistensi insulin, dislipidemia dan obesitas sentral (Rochlani et al. 2017a; McCracken et al. 2018; Regufe et al. 2020). Saat ini, Penyakit Tidak Menular (PTM) tersebut telah menjadi salah satu masalah kesehatan dunia yang berhubungan dengan globalisasi dan gaya hidup *sedentary* sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas baik di negara maju maupun negara berkembang, termasuk Indonesia (Suhaema and Masthalina 2015; Saklayen 2018). Seiring dengan meningkatnya angka kejadian obesitas sentral di Indonesia pada kelompok usia ≥ 15 tahun yang mencapai angka 31%, prevalensi sindrom metabolik juga terus meningkat hingga 39% pada penduduk umur 45-65 tahun dengan diantaranya 28% adalah pria dan 46,2% wanita (Kemenkes RI 2018; Sigit et al. 2020). Faktor risiko utama yang mendasari penyakit ini adalah obesitas dan resistensi insulin, sedangkan faktor lain yang berperan berupa kurangnya aktivitas fisik, merokok, penuaan, gangguan hormonal, konsumsi makanan tinggi lemak, inflamasi kronis, stres oksidatif dan faktor genetik (Grundy et al. 2004; Grundy et al. 2005; Alberti et al. 2006; Xu et al. 2018; Regufe et al. 2020; Swarup et al. 2022). Diabetes melitus merupakan salah satu bagian dari SM dan penderitanya memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena penyakit jantung koroner dan stroke (Alberti et al. 2006; Saklayen 2018; Regufe et al. 2020).

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia yaitu suatu kondisi medis terjadinya peningkatan kadar glukosa darah puasa lebih dari 125 mg/dL dan atau tes toleransi glukosa oral lebih dari 180 mg/dL (Mouri and Badireddy 2022). Penyakit ini didasari oleh terganggunya kerja insulin, sekresi insulin ataupun keduanya (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2010). Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2021, DM diklasifikasikan menjadi DM tipe 1 (DMT1), DM tipe 2 (DMT2), DM gestational, dan DM tipe lain (American Diabetes Association 2021). Gejala DM secara umum

antara lain polifagia, polidipsia, poliuria, kekurangan energi, lemah badan, gatal, penurunan berat badan dan parestesi (Cho et al. 2021).

Federasi Diabetes Internasional memperkirakan prevalensi DMT2 pada tahun 2021 sudah meningkat tiga kali lipat sejak tahun 2000, yang awalnya terjadi pada 151 juta orang (4,6% dari populasi total) hingga sekarang mencapai 537 juta penduduk (10,5 % dari populasi total), hingga diperkirakan mencapai 783 juta pada tahun 2045. Indonesia menempati posisi ke 5 negara dengan penderita diabetes terbanyak dunia dengan prevalensi sebesar 19,5% (Cho et al. 2021). Angka prevalensi tersebut diperkirakan akan terus meningkat apabila langkah intervensi untuk mencegah dan mengobati tidak dilakukan (Ligita et al. 2019).

Pada DMT2 terjadi resistensi insulin akibat gangguan reseptor insulin terutama pada hepar dan otot. Hal ini meningkatkan lipogenesis dan menghambat lipolisis dalam jaringan adiposa sehingga terjadi peningkatan kadar lipid tubuh (Petersen and Shulman 2018). Kondisi ini disebut dislipidemia yaitu terjadinya abnormalitas kadar lipid dalam darah diantaranya peningkatan kadar trigliserida ≥ 150 mg/dL, kolesterol total ≥ 200 mg/dL dan *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) ≥ 100 mg/dL, serta penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) < 40 mg/dL (PERKENI 2019). Menurut *World Health Organization* (WHO) prevalensi dislipidemia di Indonesia adalah sebanyak 36 % (33,1% pada pria dan 38,2% pada wanita) (Lin et al. 2018). Kadar lipid yang tinggi dalam tubuh dapat terakumulasi di beberapa lokasi tubuh seperti hepar dan otot rangka (Swarup et al. 2022). Penumpukan lipid pada hepar dapat menyebabkan komplikasi berupa *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Zhang and Lu 2015). Istilah NAFLD digunakan untuk menggambarkan berbagai perubahan perlemakan hati mulai dari steatosis ringan sampai *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) yang dapat berlanjut menjadi fibrosis, sirosis dan bahkan karsinoma hepatoseluler tanpa berhubungan dengan konsumsi alkohol (Kalra et al. 2013; Jurnalis et al. 2014).

Pada SM terjadi peradangan kronis ringan (meta-inflamasi) di semua jaringan yang terlibat dalam homeostasis energi antara lain pankreas, jaringan adiposa, dan hepar. Pada hepar sendiri meta-inflamasi diperantarai oleh sel makrofag hepar (sel Kupffer) yang merupakan salah satu sel sistem imun bawaan yang terdapat di semua jaringan tubuh manusia. Sel Kupffer ini akan meningkatkan produksi dan

pelepasan sitokin pro-inflamasi dan juga kemokin yang menyebabkan peradangan pada hepar (Ju and Mandrekar 2015; Russo et al. 2021). Akumulasi lemak, inflamasi dan fibrosis akan menyebabkan perubahan volume hepar (Liu et al. 2009; Bian et al. 2015).

Terapi SM dengan menggunakan obat-obatan seperti metformin dan obat golongan statin dapat menimbulkan efek samping (Grundy et al. 2005), oleh karena itu banyak masyarakat lebih memilih menggunakan tanaman herbal yang digunakan sebagai terapi ajuvan. Salah satu tanaman yang banyak ditemukan di Indonesia dan memiliki khasiat untuk menurunkan kadar glukosa dan lipid adalah daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) (Islam 2017). Tanaman ini mengandung *diterpene lactone* yaitu *andrographolide* dan senyawa lain yaitu flavonoid, tannin dan saponin yang mempunyai efek antioksidan, antiinflamasi, dan hepatoprotektor (Nugroho et al. 2012a; Panche et al. 2016).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui ekstrak etanol daun sambiloto menurunkan kadar glukosa dan lipid darah tikus pada dosis 434,6 mg/kgBB dan 1303,8 mg/kgBB dengan waktu pemberian selama 5 hari (Nugroho et al. 2012). Ekstrak etanol ini juga menurunkan kadar trigliserida dan LDL tikus *wistar* yang diinduksi pakan tinggi lemak pada dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB (Jong et al. 2018). Sejauh ini belum ada penelitian mengenai efek daun sambiloto terhadap perubahan volume hepar, sehingga peneliti ingin melihat efek ekstrak etanol daun sambiloto terhadap perubahan volume hepar menggunakan metode *design-based stereology*, dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kg BB dengan durasi pemberian ekstrak selama 14 hari pada tikus yang diberikan pakan tinggi lemak-fruktosa selama 64 hari.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) berpengaruh terhadap perubahan volume hepar tikus *Wistar* model sindrom metabolik.

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap perubahan volume hepar tikus *Wistar* model sindrom metabolik.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademik penelitian ini diharapkan dapat menambah dan memperluas wawasan ilmu pengetahuan dalam bidang farmakologi dan hepatologi mengenai efek ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap perubahan volume hepar.

Manfaat praktis penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada dokter, praktisi medis, serta masyarakat mengenai manfaat ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap perubahan volume hepar khususnya untuk pasien-pasien penderita sindrom metabolik dengan komplikasi NAFLD.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Makanan tinggi lemak dan fruktosa dapat menyebabkan resistensi insulin yang sering berhubungan dengan penyakit metabolik seperti DM2, obesitas, hipertrigliseridemia, dan sindrom metabolik (Prahastuti 2011; Ning et al. 2015). Resistensi insulin pada jaringan lemak meningkatkan *de novo lipogenesis* (DNL) dan menghambat aktivitas *hormone sensitive lipase* yang akan menghambat proses lipolisis sehingga menyebabkan peningkatan jumlah asam lemak bebas. Asam lemak bebas yang berlebih akan disimpan di hepar yang masuk melalui sirkulasi portal dan menyebabkan peningkatan produksi trigliserida yang merangsang sekresi apolipoprotein B (ApoB) dan *very low-density lipoprotein* (VLDL). Aktivitas *lipoprotein lipase* (LPL) juga menurun sehingga terjadi peningkatan kadar trigliserida darah yang mengakibatkan hipertrigliseridemia (Petersen and

Shulman 2018). Jumlah trigliserida dan VLDL tinggi menyebabkan penurunan kadar *high density lipoprotein*. (Mooradian 2009; IDAI 2014; Wu and Parhofer 2014; Rochlani et al. 2017). Deposisi trigliserida dan asam lemak akibat resistensi insulin pada hati meningkatkan glukoneogenesis yang kemudian akan menjadi NAFLD (Merentek 2006; Buzzetti et al. 2016).

Patogenesis NAFLD diawali dengan '*two-hit theory*'. Teori pertama adalah akumulasi lipid pada hepar akibat makanan tinggi lemak, gaya hidup *sedentary*, obesitas dan resistensi insulin. Teori yang kedua adalah aktivasi sitokin inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α . Kedua teori tersebut mengakibatkan infiltrasi sel inflamasi, kematian sel, dan fibrosis hepar. Pada NAFLD terjadi stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan mitokondria dan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) (Jurnalis et al. 2014; Buzzetti et al. 2016). Akumulasi lipid dan edema akibat proses inflamasi dapat menyebabkan peningkatan volume hepar (Liu et al. 2009; Bian et al. 2015).

Senyawa aktif dalam *sambiloto* yaitu *andrographolide* memiliki efek antidiabetik meningkatkan messenger-RNA (mRNA) dan kadar *protein glucose transporter type 4* (GLUT4) yang merupakan pengangkut glukosa pada membran sel. Senyawa ini juga menstimulasi pelepasan insulin dan menghambat kerja enzim α -glukosidase sehingga terjadi penurunan absorpsi glukosa pada usus halus (Nugroho et al. 2012; Arcintha Rachmania et al. 2015). *Andrographolide* menghambat lipogenesis hepar sehingga terjadi penurunan akumulasi lipid pada hepatosit dengan menekan ekspresi *sterol regulatory element-binding proteins* (SREBPs) (Ding et al. 2014). Peran *andrographolide* sebagai antiinflamasi adalah dengan menghambat pengikatan NF-kappa B dengan DNA yang akan menurunkan ekspresi protein proinflamasi (Jayakumar et al. 2013). Senyawa ini mengurangi ekspresi dari beberapa gen proinflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , IL-8, *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan *cylooxygenase 2* (COX-2) yang terdapat di leukosit dan sel endotel (Burgos et al. 2020). Zat ini juga berperan sebagai antioksidan untuk melindungi hepar melalui jalur *nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2* (Nrf2) (Mussard et al. 2019). Mekanisme ini diharapkan dapat menghambat peningkatan volume hepar akibat akumulasi lemak dan inflamasi.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) berpengaruh terhadap perubahan volume hepar tikus *Wistar* model sindrom metabolik.

