

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sindrom metabolik didefinisikan sebagai kumpulan kelainan yang dapat meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 maupun penyakit jantung koroner. Komponen sindrom metabolik terdiri dari obesitas sentral, resistensi insulin, hipertensi serta dislipidemia (Grundy et al. 2004; Kassi et al. 2011; van der Pal et al. 2018). Prevalensi sindrom metabolik adalah 20-25% pada orang dewasa dan 0-19,2% pada anak-anak sedangkan dapat mencapai 80% pada pasien yang menderita DM tipe 2 (Belete et al. 2021). Prevalensi terjadinya sindrom metabolik mencapai 26,6% pada wanita dan 18,3% pada pria serta sebanyak 23% di Indonesia (Suhaema and Masthalina 2015). Epidemiologi beberapa kondisi kesehatan yang berhubungan dengan sindrom metabolik antara lain peningkatan prevalensi obesitas usia dewasa dari 14,8% menjadi 21,8%, peningkatan prevalensi hipertensi dari 25,8% menjadi 34,1%, dan peningkatan prevalensi diabetes melitus dari 6,9% menjadi 8,5% (Risksedas. 2018). Pada pasien yang menderita sindrom metabolik lebih berisiko untuk terjadi penyakit hati khususnya *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Paschos and Paletas 2009).

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah di atas normal yang ditandai dengan peningkatan glukosa plasma puasa >100 mg/dL dan glukosa plasma 2 jam post prandial >140 mg/dL (PERKENI 2019; Michelle Mouri; Madhu Badireddy. 2021). Diabetes melitus (DM) dapat didefinisikan sebagai kelompok penyakit metabolik yang dapat disebabkan oleh gangguan pada sekresi insulin maupun kerja insulin yang tidak adekuat (PERKENI 2019). Gejala klinik DM dapat ditunjukkan dengan adanya polifagia, poliuria, polidipsia dan terdapat penurunan berat badan. Gejala DM yang lain yaitu pruritus, kelelahan, kelainan saraf, dan disfungsi ereksi pada pria (Shouip 2014; PERKENI 2019). Sekitar 171 juta orang di seluruh dunia menderita DM pada tahun 2000 dan diperkirakan akan meningkat menjadi 366 juta orang pada tahun 2030 (WHO 2006). Insidensi DM tertinggi pada usia 55-64 tahun sebanyak 6,3%

dan wanita lebih banyak menderita DM dibandingkan pria di Indonesia (Riskesdas. 2018).

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan adanya resistensi insulin yang dapat menyebabkan penurunan transpor glukosa menuju hepar, sel lipid maupun sel otot. Faktor risiko DM tipe 2 terdiri dari kurangnya aktivitas fisik, *sedentary lifestyle*, merokok, mengonsumsi alkohol dan obesitas. Prevalensi DM tipe 2 diperkirakan akan meningkat menjadi 439 juta orang dan insidensi terjadinya DM tipe 2 terutama pada negara yang kurang berkembang (Olokoba et al. 2015). Diabetes melitus dapat ditangani dengan modifikasi gaya hidup sehat, injeksi insulin dan juga pengobatan oral seperti metformin (Marín-Peñalver et al. 2016). Pada pasien dengan DM tipe 2 dapat terjadi perubahan metabolisme lipid karena terjadi resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan asam lemak bebas sehingga dapat terjadi dislipidemia dan *non alcoholic fatty liver disease* (Mooradian 2009; Zhang Qing Qing 2015).

Dislipidemia merupakan kondisi yang terjadi karena gangguan pada metabolisme lipoprotein yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, *low density lipoproteins* (LDL), *very low density lipoproteins* (VLDL) dan juga penurunan kadar *high density lipoproteins* (HDL) (Reiner et al. 2011). Prevalensi dislipidemia di Indonesia sebanyak 27,9% orang yang berusia  $\geq 15$  tahun memiliki kadar trigliserida  $>150$  mg/dL; 28,8% orang memiliki kadar kolesterol total  $>200$  mg/dL; 72,8% orang memiliki kadar LDL  $>100$  mg/dL dan 24,4% orang memiliki kadar HDL  $<40$  mg/dL (Riskesdas. 2018). Dislipidemia sekunder dapat disebabkan oleh konsumsi alkohol, hipotiroidisme, obesitas, dan diabetes melitus. Penanganan pada pasien dengan dislipidemia dapat menggunakan obat golongan HMG-CoA reduktase inhibitor (Rhee et al. 2019). Peningkatan kadar asam lemak bebas pada dislipidemia dapat meningkatkan produksi VLDL dan trigliserida sehingga dapat meningkatkan risiko *non alcoholic fatty liver disease* (Chatrath et al. 2012; Klop et al. 2013; Zhang Qing Qing 2015).

*Non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) merupakan suatu spektrum penyakit yang meliputi perlemakan pada hepar, steatohepatitis hingga sirosis. Perlemakan pada hepar atau steatosis merupakan kondisi dimana terjadi akumulasi trigliserida di dalam hepatosit yang tampak pada pemeriksaan histologi maupun *imaging* (Chalasanani et al. 2018). Sekitar 30,6% orang di Indonesia menderita NAFLD

(Rengkung, Nathania P. Waleleng and Palar 2015). Pengobatan NAFLD dapat dilakukan dengan menurunkan berat badan dan pemberian obat untuk mengatasi dislipidemia, hipertensi maupun diabetes (Chalasan et al. 2018). Pada NAFLD terdapat hubungan dengan obesitas sebanyak 60-95%, DM tipe 2 sebanyak 28-55% dan dislipidemia sebanyak 27-92% orang (Bugianesi et al. 2005). Pada 90% pasien NAFLD memiliki >1 kriteria sindrom metabolik dan sebanyak 33% pasien NAFLD memiliki >3 kriteria sindrom metabolik (Marchesini 2003). Gambaran histologis yang dapat dijumpai pada hepar pasien NAFLD antara lain *macrovesicular steatosis*, *microvesicular steatosis*, inflamasi hepar, fibrosis, jejas hepatosit seperti *ballooning cells*, *acidophil bodies*, *pigmented macrophages* dan *megamitochondria*. *Mallory-Denk bodies* dan *nuclear glycogenation* juga dapat ditemukan pada pasien NAFLD. (Liang et al. 2014)

Salah satu tanaman herbal yang berperan sebagai hepatoprotektor adalah daun sambiloto. Tanaman ini banyak ditemukan tumbuh di Indonesia dan juga sering digunakan terapi adjuvant penyakit lainnya (BPOM 2006; Suryani 2020). Sambiloto memiliki kandungan zat aktif diterpenoid, flavonoid, tanin, dan saponin yang memiliki efek antidiabetes, antihiperlipidemia, antiinflamasi, dan antioksidan (Sani et al. 2015; Alaydrus et al. 2018; Dai et al. 2019).

Ekstrak etanol sambiloto dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dan kadar trigliserida darah pada tikus yang telah diinduksi oleh streptozotocin (Zhang and Tan 2000). Ekstrak etanol sambiloto dengan dosis 434,6 mg/kgBB dan 1303,8 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah preprandial dan postprandial pada tikus yang diberikan pakan tinggi lemak selama 50 hari (Syamsul et al. 2011). Pemberian ekstrak etanol sambiloto dan juga *andrographolide* selama 5 hari pada tikus hiperglikemia yang diinduksi pakan tinggi lemak dapat menurunkan kadar trigliserida darah dan LDL sehingga sambiloto dapat berperan sebagai antihiperlipidemia (Nugroho et al. 2012). Sambiloto memiliki efek antiinflamasi dan dapat memberikan efek hepatoprotektor apabila terdapat kerusakan pada hepar. Peningkatan dosis ekstrak etanol sambiloto menurunkan persentase perlemakan pada hepar, kadar kolesterol total, trigliserida, serta meningkatkan kadar HDL pada tikus wistar (Jong et al. 2018).

Penelitian ini ingin menilai gambaran *macrovesicular steatosis* dan inflamasi

pada tikus wistar model sindrom metabolik yang diinduksi dengan *high fat fructose diet* selama 64 hari. Tikus akan diberikan ekstrak etanol daun sambiloto dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB yang diberikan selama 14 hari. Hepar tikus akan dinilai dengan pemeriksaan histologis dengan *design based stereology*. Hal ini yang menjadi perbedaan dari penelitian-penelitian yang dilakukan sebelumnya.

## 1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) memperbaiki gambaran *macrovesicular steatosis* hepar tikus wistar model sindrom metabolik.
- Apakah ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) memperbaiki gambaran inflamasi hepar tikus wistar model sindrom metabolik.

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap gambaran *macrovesicular steatosis* dan inflamasi hepar tikus wistar model sindrom metabolik.

## 1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

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

Manfaat praktis penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada dokter, praktisi medis, dan masyarakat mengenai manfaat ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap gambaran *macrovesicular steatosis* dan inflamasi hepar untuk pasien-pasien sindrom metabolik dengan komplikasi NAFLD.

## 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

Konsumsi makanan tinggi glukosa dan lemak dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin berhubungan dengan berbagai penyakit seperti obesitas, DM tipe 2, hipertrigliseridemia, dan sindrom metabolik (Ning et al. 2015; von Frankenberg et al. 2017). Resistensi insulin meningkatkan produksi trigliserida dan VLDL sehingga terjadi hipertrigliseridemia serta terjadi penurunan inhibisi *hormone-sensitive lipase* pada jaringan lemak yang dapat menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas sehingga menyebabkan dislipidemia (Wu and Parhofer 2014; Hirano 2018; Haile and Timerga 2020). *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) dapat menghambat lipoprotein lipase dan meningkatkan lipolisis sehingga menyebabkan resistensi insulin yang berhubungan dengan terjadinya DM tipe 2 dan obesitas. Peningkatan ekspresi TNF- $\alpha$  juga dapat ditemukan pada NAFLD sehingga komponen sindrom metabolik sering dikaitkan dengan angka kejadian NAFLD (Almeda-Valdés et al. 2009; Akash et al. 2018).

*Non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) terjadi apabila terdapat peningkatan *uptake* dan esterifikasi asam lemak di dalam hepar menjadi trigliserida serta peningkatan sintesis trigliserida yang berasal dari metabolisme protein dan karbohidrat melebihi laju katabolisme dan transpor trigliserida menjadi VLDL (Birkenfeld and Shulman 2014). Akumulasi lemak pada hepatosit yang disebabkan oleh resistensi insulin terjadi melalui proses liposis, hiperinsulinemia dan penurunan sensitivitas reseptor insulin. Asam lemak bebas intrasel yang meningkat disebabkan oleh terhambatnya oksidasi asam lemak mitokondria sebagai akibat dari adanya hiperinsulinemia (SHAMS 2011). Akumulasi asam lemak bebas pada hepatosit akan menyebabkan kerusakan pada mitokondria yang akan mengakibatkan akumulasi radikal bebas sehingga menyebabkan kerusakan hepatosit dan kematian hepatosit (Jong et al. 2018). Pada pasien NAFLD ditemukan gambaran *macrovesicular steatosis* yang ditandai dengan adanya satu vakuola lemak di dalam hepatosit sehingga menyebabkan nukleus sel berada di perifer (Tandra et al. 2011). Inflamasi pada lobulus hepar dapat ditandai dengan beberapa tanda berikut: kumpulan sel Kupffer tanpa *microgranuloma* atau dengan *lipogranuloma*, kumpulan sel mononuklear, maupun neutrofil atau eosinofil (Brunt

2012).

Zat aktif yang terdapat pada sambiloto yaitu *andrographolide* memiliki efek antidiabetes, antihiperlipidemia, antiinflamasi dan hepatoprotektor sehingga dapat memperbaiki kerusakan hepar karena adanya resistensi insulin yang menyebabkan terjadinya NAFLD (Sheeja et al. 2006). Ekstrak etanol sambiloto dapat menghambat  $\alpha$ -glukosidase sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. *Andrographolide* juga dapat meningkatkan mRNA dan kadar protein *glucose transporter type 4* (GLUT4) dan menstimulasi translokasi membran GLUT4 (Islam 2017). Ekstrak etanol sambiloto dapat menurunkan ekspresi *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP) sehingga dapat mengurangi akumulasi lemak di dalam jaringan hepar dan dapat terjadi peningkatan aktivitas *lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) sehingga terjadi peningkatan kadar HDL (Jong et al. 2018).

*Andrographolide* juga berperan sebagai antagonis *hepatocyte nuclear factor 4 alpha* (HNF4 $\alpha$ ) dengan mengganggu interaksi HNF4 $\alpha$  dan *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha* (PGC1 $\alpha$ ) yang akan menekan proses glukoneogenesis sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah, inflamasi dan perlemakan pada hepar pada mencit yang diberikan pakan tinggi lemak (Burgos et al. 2020). *Andrographolide* memberikan efek antiinflamasi dengan mengganggu pengikatan NF- $\kappa$ B dengan DNA di neutrofil sehingga menurunkan ekspresi protein proinflamasi. *Andrographolide* juga menunjukkan efek hepatoprotektor yang diinduksi lipopolisakarida/D-galaktosamin (LPS/D-GalN) melalui jalur NF- $\kappa$ B dan aktivasi jalur *nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2* (Nrf2) (Dai et al. 2019). Beberapa ekspresi gen proinflamasi yang ditekan oleh *andrographolide* antara lain IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, *cyclooxygenase-2* (COX-2), dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang terletak di sel endotel maupun di leukosit (Chiou et al. 1998). Berdasarkan hal tersebut di atas diharapkan ekstrak etanol daun sambiloto dapat memperbaiki gambaran *macrovesicular steatosis* dan inflamasi hepar tikus wistar model sindrom metabolik.

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

- Ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) memperbaiki gambaran *macrovesicular steatosis* hepar tikus wistar model sindrom metabolik.
- Ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) memperbaiki gambaran inflamasi hepar tikus wistar model sindrom metabolik.

