

SKRIPSI

EFEK PEMBERIAN KUERSETIN TERHADAP EKSPRESI mRNA SREBP-1C DI HATI MENCIT NAFLD MODEL *HIGH FAT DIET*



SISCA MELANI PANGGONO

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIK
SURABAYA
2020

Lembar Pengesahan

**EFEK PEMBERIAN KUERSETIN TERHADAP
EKSPRESI mRNA SREBP-1C DI HATI MENCIT
NAFLD MODEL *HIGH FAT DIET***

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2020

Oleh:

Sisca Melani Panggono

NIM : 051611133219

**Skripsi ini telah disetujui
tanggal 8 September 2020 oleh:**

Pembimbing Utama



apt. Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D
NIP. 198103142005011002

Pembimbing Serta



apt. Mareta Rindang A, S.Farm., M.Farm.Klin
NIP. 199005242014042001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Sisca Melani Panggono

NIM : 051611133219

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya tidak melakukan tindakan/kegiatan plagiasi dalam menyusun Naskah Tugas Akhir/Skripsi dengan judul:

Efek Pemberian Kuersetin Terhadap Ekspresi mRNA SREBP-1c di Hati Mencit NAFLD Model *High Fat Diet*

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 20 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



METERAI
TEMPEL
7385DAH615721368
6000
ENAM RIBU RUPIAH

Sisca Melani Panggono
NIM. 051611133219

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Sisca Melani Panggono

NIM : 051611133219

Menyatakan bahwa demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Efek Pemberian Kuersetin Terhadap Ekspresi mRNA SREBP-1c di Hati Mencit NAFLD Model *High Fat Diet*

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 20 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Sisca Melani Panggono
NIM. 051611133219

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **Efek Pemberian Kuersetin Terhadap Ekspresi mRNA SREBP-1c di Hati Mencit NAFLD Model *High Fat Diet*** guna memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Bapak apt. Mahardian Rahmadi, M.Sc., Ph.D, Ibu apt. Mareta Rindang Andasari, S.Farm, M.Farm.Klin dan Bapak apt. Chrismawan Ardianto, M.Sc., Ph.D selaku dosen pembimbing, yang selalu sabar dan meluangkan waktu memberikan bimbingan ilmu, bimbingan moral dan psikis sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
2. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan fasilitas selama melakukan penelitian dan selama menempuh pendidikan sarjana farmasi di Universitas Airlangga.
3. Ibu Prof. Dr. apt. Umi Athiyah, M.S selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh Pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Ibu Dr. apt. Aniek Setiya Budiadin, M.S dan Ibu apt. Dewi Wara Shinta, S.Farm, M.Farm.Klin selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang bermanfaat bagi skripsi ini.
5. Ibu Dr. apt. Noorma Rosita, M.Sc selaku dosen wali yang selama ini telah membimbing, memotivasi dan memberi masukan selama berlangsungnya perkuliahan.

6. Ibunda Susilah Dwi selaku orang tua yang tak pernah lelah untuk terus mendoakan, menyemangati serta memberikan dukungan selama menjalani kuliah hingga menyelesaikan skripsi. Terimakasih juga untuk kakakku Sylvia dan adikku Vincent yang telah memberikan dukungan, dorongan dan semangat tak terhingga selama kuliah.
7. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang senantiasa berbagi ilmu, serta seluruh staf dan karyawan di lingkungan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang banyak membantu memfasilitasi proses belajar.
8. Teman-temanku Ajeng, Farah, Gung Feby, Arina, Rossika, dan Tika yang selalu menemani dan memotivasi selama menempuh Pendidikan di Fakultas Farmasi. Teman-teman bimbingan skripsi, Risda, Ayu, Luke, Pratiwi, Elma, Wahyu, Dewi, Rafiqa, Risca, Silvy, Hana, Budi, Helmy, Suci, Rini dan Anisa yang telah bersama-sama dan saling membantu dalam mengerjakan skripsi ini.
9. Mbak Ira yang telah berbagi ilmu dan meluangkan waktu membantu dalam penyelesaian skripsi.
10. Devita dan Iwed selaku teman seperjuangan yang telah menemani, memberikan bantuan, dorongan, dan semangat dalam pembuatan skripsi ini.
11. Rifda Khansa dan Firda Auliya selaku sahabat yang selalu menemani dan memberi dukungan serta motivasi selama ini.
12. BTS selaku grup musik yang telah menginspirasi lewat lagu-lagunya dan ikut serta menemani dalam proses pengerjaan skripsi.
13. Diri sendiri yang sudah sangat kuat menahan banting dengan segala cobaan yang dihadapi selama masa perkuliahan dan pengerjaan skripsi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah membantu kelancaran penelitian dan penyelesaian skripsi ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa membalas segala kebaikan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak lepas dari kekurangan dan kesalahan, oleh karena itu kritik dan saran sangat diharapkan demi perbaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu dan pengetahuan, khususnya dalam bidang kerfamasian.

Surabaya, Agustus 2020

Penulis

RINGKASAN

Efek Pemberian Kuersetin Terhadap Ekspresi mRNA SREBP-1c di Hati Mencit NAFLD Model *High Fat Diet*

Sisca Melani Panggono

Hati merupakan salah satu organ paling vital yang berfungsi sebagai pusat metabolisme nutrisi dan ekskresi metabolit limbah. Kehilangan fungsi hati dapat menyebabkan kematian. Salah satu kerusakan hati yang memiliki prevalensi cukup tinggi adalah NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*). NAFLD terjadi karena peningkatan lipogenesis di hati yang ditandai dengan peningkatan akumulasi trigliserida intraseluler. *Sterol regulatory binding protein-1c* (SREBP-1c) adalah salah satu regulator utama dari ekspresi gen yang terlibat dalam sintesis trigliserida hati. Aktivitas SREBP-1c yang berlebihan mengakibatkan peningkatan sintesis lemak yang patologis dan menyebabkan terjadinya akumulasi lemak hepatic. Peningkatan kadar stress oksidatif dan inflamasi yang terjadi dimana kadar *reactive oxygen species* (ROS) meningkat akan memicu perkembangan selanjutnya dari NAFLD yaitu *Non Alcoholic Steato Hepatitis* (NASH) dan sirosis. Stres oksidatif juga dapat memicu aktivasi dari SREBP-1c.

Hingga saat ini, belum ada obat yang disetujui untuk terapi NAFLD. Senyawa antioksidan, yang memodulasi lipogenesis, oksidasi lemak, serta inflamasi, memungkinkan pendekatan terapeutik baru yang menarik untuk NAFLD. Berdasarkan beberapa studi sebelumnya, kuersetin efektif mengurangi akumulasi lipid dan menurunkan stres oksidatif. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek pemberian kuersetin terhadap NAFLD serta memberikan gambaran terkait dengan mekanisme kuersetin dalam mengobati dan mencegah progresivitas NAFLD.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek pemberian kuersetin terhadap ekspresi mRNA SREBP-1c pada mencit NAFLD model *High Fat Diet*. Mencit dibagi dalam tujuh kelompok dengan enam ekor pada masing-masing kelompok, yakni dengan urutan berikut: pakan normal; *High Fat Diet* (HFD); HFD 28 hari dan kuersetin 50 mg/kgBB 28 hari; HFD 28 hari dan kuersetin 100 mg/kgBB 28 hari; HFD 28 hari dan kuersetin 50 mg/kgBB 14 hari; HFD 28 hari dan kuersetin 100 mg/kgBB 14 hari; serta perbaikan pakan. Penelitian dilakukan selama 28 hari, kemudian mencit dikorbankan dan diambil organ hatinya dan dilakukan pengukuran ekspresi relatif mRNA SREBP-1c menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

Selanjutnya hasil penilaian dianalisis menggunakan metode *one-way ANOVA*.

Berdasarkan hasil penelitian, Kelompok mencit yang diberi pakan standar mengalami kenaikan berat badan sekitar 5%. Sedangkan kelompok mencit yang diberi HFD mengalami penurunan berat badan sekitar 25%. Kelompok mencit yang diberi HFD dengan kuersetin dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB baik selama 14 hari maupun 28 hari mengalami penurunan berat lebih dari 20%. Kelompok mencit yang diberi HFD selama 14 hari, sampai hari ke – 14 mengalami penurunan berat badan lebih dari 15%, kemudian dilanjutkan dengan pemberian pakan standar (*switched*) tanpa pemberian kuersetin hingga hari ke-28 dan kelompok mencit ini mengalami kenaikan berat badan hingga kembali menyamai baseline.

Adapun asupan makanan setiap mencit didapatkan dari penimbangan sisa pakan setiap hari selama 28 hari. Jumlah asupan makan mencit dalam satuan gram maupun satuan kalori pada minggu I, II, III maupun IV tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok mencit yang diberi pakan standar, HFD, HFD dengan Kuersetin dan kelompok yang dilakukan *switched* dari HFD menjadi pakan standar.

Adapun mengenai efek kuersetin terhadap ekspresi mRNA SREBP-1c pada mencit NAFLD model *High Fat Diet* menunjukkan terjadi penurunan ekspresi mRNA SREBP-1c dihati. Hal ini menunjukkan bahwa kuersetin memperbaiki akumulasi lipid hati dengan mempengaruhi sintesis asam lemak yang dimediasi oleh penghambatan ekspresi SREBP-1c. Kuersetin dapat menurunkan ROS dan mencegah stres oksidatif dimana stres oksidatif dapat memicu aktivasi SREBP-1c. Dijalur lain, Kuersetin dapat meningkatkan aktivasi AMPK dan menghambat aktivitas LXR α . Penghambatan aktivitas LXR α yang akan menekan ekspresi SREBP-1c pada hati. Penurunan kadar SREBP-1c dihati diperkuat dengan hasil histopatologi hati mencit yang menunjukkan terjadi perbaikan pada struktur hepatosit yaitu tidak terlihat adanya droplet lipid yang merupakan salah satu karakteristik NAFLD.