

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Hati merupakan organ padat terbesar dan 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 adalah penyakit perlemakan hati (Wakim, 2017).

Penyakit hati berlemak non alkoholik atau *Non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) menjadi penyebab penyakit hati kronis di negara-negara Barat dan diprediksi dapat menjadi penyebab transplatasi hati paling sering pada tahun 2030 (Byrne dan Targher, 2015). NAFLD mempengaruhi 30% populasi Amerika Serikat, 32% populasi Timur Tengah, 30% populasi Amerika Selatan dan 27% populasi Asia (tertinggi di Asia Timur), 24% populasi Eropa, dan 13% populasi Afrika (Carr *et al.*, 2016). Pada populasi barat prevalensi NAFLD meningkat 58% pada individu yang kelebihan berat badan dan 98% pada individu obesitas non diabetes (Schwenger dan Allard, 2014). Di Shanghai, menunjukkan bahwa 20% steatosis lebih disebabkan oleh sebab-sebab metabolisme daripada asupan alkohol. Prevelensi NAFLD di Asia Selatan dan Asia Tenggara yaitu India, Sri Lanka, Malaysia, Singapura dan Indonesia bervariasi dari 9–45%. Perkiraan terendah (8,7-18%) umumnya dari daerah pedesaan yang aktif secara fisik dan lebih miskin (Farrell *et al.*, 2013).

NAFLD merupakan suatu kelainan hati yang muncul pada pasien dengan akumulasi lipid di dalam hepatosit yang melebihi 5% pada hepatosit, tanpa virus hepatitis B, virus hepatitis C dan tanpa adanya asupan etanol yang berlebihan (kurang dari 20 gram etanol per minggu) (Bellentani *et al.*, 2010). NAFLD diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu steatosis

sederhana atau *non alcoholic fatty liver* (NAFL), di mana hanya steatosis hepatoseluler yang diamati, dan *non alcoholic steatohepatitis* (NASH), di mana terjadi reaksi nekroinflamasi dan steatosis hepatoseluler. NAFLD adalah penyakit progresif yang dapat berkembang menjadi sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler (Takahashi dan Fukosato, 2014).

Meskipun patogenesis NAFLD masih belum jelas, teori "*two-hit*" telah diajukan untuk menjelaskan perkembangan NAFLD. "Hit pertama" adalah steatosis hati karena akumulasi lemak berlebihan pada hepatosit disertai dengan peningkatan lipogenesis dan penyerapan asam lemak di hati. Selanjutnya, stres oksidatif dan peradangan hati adalah dua faktor penting dari "hit kedua" yang menyebabkan kerusakan sel hati yang luar biasa. Selain itu, beberapa serangan termasuk mutasi genetik dan mikrobiota usus juga menjelaskan perkembangan NAFLD (Kim *et al.*, 2016).

Pada "hit pertama" akumulasi lemak hati terjadi karena peningkatan lipogenesis di hati dan menyebabkan penyerapan asam lemak hati, penghambatan oksidasi β asam lemak, gangguan pembersihan trigliserida (TG) dan penurunan ekspor *very low density lipoproteins* (VLDL). Kehilangan kemampuan tubuh untuk mempertahankan kelebihan lipid dalam penyimpanan jaringan adiposa "klasik" dapat menyebabkan penumpukan lemak yang berlebihan, sering kali menyebabkan gangguan parah pada homeostasis glukosa dan lipid. Akumulasi lemak berlebihan di hati diakui sebagai keadaan patologis. Endapan lemak di hati, terutama TG, kolesterol dan asam lemak akhirnya menyebabkan gangguan metabolisme lemak hati. TG berasal dari esterifikasi *free fatty acid* (FFA) yang mungkin berasal dari lemak makanan, jaringan adiposa dan lipogenesis, dan dapat digunakan untuk energi melalui oksidasi lemak di mitokondria. Lipolisis TG hati dimediasi oleh lipase, yang melepaskan FFA untuk oksidasi. Setelah sintesis, TG hati dapat disimpan sebagai tetesan lipid atau dikemas dengan

ApoB ke dalam VLDL dan kemudian disekresikan ke dalam sirkulasi (Xu *et al.*, 2014).

Lipogenesis adalah proses terintegrasi yang memanfaatkan asetil-KoA (berasal dari glikolisis) untuk mensintesis asam lemak jenuh. Asetil-KoA dikonversi menjadi malonil-KoA oleh *acetyl-coa carboxylase* (ACC), dan malonil-KoA kemudian dikonversi menjadi palmitat oleh *fatty acid synthase* (FAS). Asam lemak yang disintesis kemudian dapat mengalami desaturasi dan esterifikasi untuk membentuk TG, yang akhirnya disimpan sebagai vakuola TG atau diekspor sebagai partikel VLDL. Lipogenesis diregulasi oleh beberapa faktor transkripsi, di antaranya *sterol regulatory element-binding protein 1c* (SREBP-1c) (Xi dan Li, 2020). SREBP-1c adalah salah satu regulator utama dari ekspresi gen yang terlibat dalam sintesis trigliserida hati (Horton, 2002). Melalui jalur yang lain, aktivitas SREBP – 1c yang berlebihan mengakibatkan peningkatan sintesis lemak yang patologis dan menyebabkan terjadinya akumulasi lemak hepatic (steatosis) (Brown dan Goldstein, 2008). SREBP-1c, yang merupakan faktor transkripsi kritis yang mengatur sintesis TG hepatic dengan menginduksi enzim yang terlibat dalam lipogenesis hepatic, seperti *fatty acid synthase* (FAS), *stearoyl-coenzyme a denaturase 1* (SCD-1) dan *acetyl-CoA carboksilase* (ACC) yang kemudian akan mendorong mendorong sintesis trigliserida di hati (Jiao *et al.*, 2015).

Pada “hit” yang kedua, kadar *reactive oxygen species* (ROS) yang meningkat akan mengaktifkan sel-sel stelata, menyebabkan terjadinya steatohepatitis dan fibrogenesis yang akhirnya dapat terjadi perkembangan selanjutnya dari NAFLD menuju *Non Alcoholic Steato Hepatitis* (NASH) dan sirosis (Valdés *et al.*, 2009). Pada keadaan NAFLD disfungsi mitokondria dapat merusak homeostasis lemak di hati dan menyebabkan produksi ROS berlebih. ROS dianggap memainkan peran penting dalam menginduksi cedera hepatosit mematikan yang berhubungan dengan

NAFLD (Koo, 2013; Paradies *et al.*, 2014). ROS yang diproduksi secara berlebihan akan membuat sistem antioksidan tidak mampu membersihkan dan menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif juga dapat memicu aktivasi SREBP – 1c dan berperan dalam lipogenesis (Kammoun, 2009).

Hingga saat ini belum ada obat yang menerima persetujuan FDA untuk NAFLD atau NASH (Cobbina dan Akhlaghi, 2017). Strategi manajemen klinis untuk NAFLD hanya mengandalkan modifikasi diet, aktivitas fisik dan gaya hidup. Namun hal tersebut biasanya sulit dicapai dan dipertahankan bagi banyak orang sehingga pemahaman tentang mekanisme molekuler yang bertanggung jawab untuk akumulasi lipid, gangguan keseimbangan oksidatif, disfungsi mitokondria dan fibrosis di hati dapat meningkatkan pendekatan terapeutik untuk menurunkan risiko NAFLD. Senyawa antioksidan, yang memodulasi lipogenesis, oksidasi dan peroksidasi lipid, dan peradangan, merupakan pendekatan terapi baru yang menarik bagi pasien yang menderita steatosis hati (Ferramosca *et al.*, 2017).

Kuersetin merupakan senyawa golongan flavonoid yang banyak ditemukan pada tanaman selada, cabai, cranberry, bawang, tomat, brokoli dan apel (Dajas *et al.*, 2015). Sebuah studi yang menggunakan model diabetes tipe 2 dengan NAFLD melaporkan, kuersetin diketahui dapat digunakan dalam pencegahan atau pengobatan untuk beberapa kondisi patologi yang disebabkan oleh stres oksidatif (Gelen *et al.*, 2017). Kuersetin dapat menurunkan stres oksidatif pada tikus diabetes dengan akumulasi lemak dihati (Dias *et al.*, 2005). Selain itu, diketahui kuersetin mengurangi akumulasi lemak hati pada mencit yang menjalani Western-style diet (Kobori *et al.*, 2011).

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek pemberian Kuarsetin terhadap NAFLD pada mencit dengan model *High Fat Diet* (HFD) serta memberikan gambaran terkait dengan mekanisme Karsetin dalam mengobati dan mencegah progresivitas NAFLD.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian Kuersetin dapat menurunkan ekspresi relatif mRNA SREBP-1c di hati mencit NAFLD yang diinduksi *High Fat Diet* (HFD)?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek Kuersetin terhadap ekspresi relatif mRNA SREBP-1c di hati pada mencit NAFLD dengan model *High Fat Diet* (HFD).

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang mekanisme kuersetin dalam mengobati NAFLD.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi di bidang farmasi berupa pemanfaatan kuersetin sebagai obat untuk mengobati NAFLD dan melengkapi terapi yang sudah ada.