

**EFEK PENURUNAN PERLEMAKAN HATI
KOMBINASI EKSTRAK RIMPANG BANGLE
HITAM (*Zingiber ottensii* Val.) DAN DAUN KATUK
(*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN OBESITAS YANG DIBERI
PAKAN TINGGI LEMAK DAN KARBOHIDRAT**

LAPORAN TUGAS AKHIR

I WAYAN EKA PRIYADI

13151015



**SEKOLAH TINGGI FARMASI BANDUNG
PROGRAM STUDI STRATA I FARMASI
BANDUNG
2017**

**EFEK PENURUNAN PERLEMAKAN HATI KOMBINASI
EKSTRAK RIMPANG BANGLE HITAM (*Zingiber ottensii*
Val.) DAN DAUN KATUK (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.)
PADA TIKUS PUTIH JANTAN OBESITAS YANG DIBERI
PAKAN TINGGI LEMAK DAN KARBOHIDRAT**

LAPORAN TUGAS AKHIR

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan
Program Strata Satu
Sekolah Tinggi Farmasi Bandung

I WAYAN EKA PRIYADI

13151015

Bandung, Agustus 2017

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,

Dr. Agus Sulaeman, M.Si., Apt. Ika Kurnia Sukmawati, M.Si., Apt.

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, dan terbuka untuk umum.

Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi haruslah seizin Ketua Program Studi di lingkungan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.

*Kupersembahkan karya sederhana ini kepada kedua orang tua, adik,
sahabat, dan semua yang kusayangi*

ABSTRAK

EFEK PENURUNAN PERLEMAKAN HATI KOMBINASI EKSTRAK RIMPANG BANGLE HITAM (*Zingiber ottensii* Val.) DAN DAUN KATUK (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN OBESITAS YANG DIBERI PAKAN TINGGI LEMAK DAN KARBOHIDRAT

Oleh:

I Wayan Eka Priyadi (13151015)

Obesitas merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan perlemakan hati. Prevalensi perlemakan hati meningkat secara cepat di seluruh dunia dan sebanding dengan peningkatan kejadian obesitas dan diabetes tipe 2, khususnya pada anak yang mengalami obesitas yaitu 22,5%-52,8%. Pada beberapa penelitian, rimpang bangle hitam (*Zingiber ottensii* Val.) diketahui dapat menurunkan perlemakan hati, sedangkan daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) mempunyai aktivitas antiobesitas. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek penurunan perlemakan hati dari kombinasi ekstrak rimpang bangle hitam dan daun katuk pada tikus putih jantan obesitas yang diberi pakan tinggi lemak dan karbohidrat. Ekstrak diperoleh dengan metode maserasi menggunakan etanol 96%. Dibuat kombinasi ekstrak rimpang bangle hitam dan daun katuk. Tikus dibagi dalam 6 kelompok. Tiap kelompok terdiri dari 6 tikus, yaitu kelompok normal, kontrol positif, pembanding (Orlistat 10,8 mg/kgBB) dan ekstrak kombinasi dosis 1, 2 dan 3. Semua kelompok diinduksi pakan tinggi lemak dan karbohidrat kecuali kelompok normal. Setelah diinduksi dan treatment zat uji selama 6 minggu, tikus kemudian dibedah untuk selanjutnya dilakukan histologi hati. Dari analisis statistik hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis 1 dengan kombinasi ekstrak bangle hitam dan daun katuk 100 mg:100 mg/Kg BB memberikan efek regenerasi sel epitel hati paling baik yang diartikan mempunyai efek penurunan perlemakan hati, dengan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol positif ($P < 0,05$). Dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak bangle hitam dan daun katuk memiliki efek penurunan perlemakan hati.

Kata kunci : *Zingiber ottensii* Val., *Sauropus androgynus* (L.) Merr., Perlemakan hati, Histologi hati.

ABSTRACT

THE EFFECT OF FATTY LIVER DECREASING COMBINATION EXTRACT OF BLACK BANGLE RHIZOME (*Zingiber ottensii* Val.) AND KATUK LEAVES (*Sauropus androgynus* (L.) Merr) ON OBESITY MALE RATS INDUCED BY HIGH FAT-CARBOHYDRATES DIET

By:

I Wayan Eka Priyadi (13151015)

Obesity is one of the factors that can cause fatty liver. The prevalence of fatty liver increases rapidly around the world and comparable to an increase in the incidence of obesity and type 2 diabetes, especially in children who are obese are 22.5% -52.8%. In some research black bangle rhizome (*Zingiber ottensii* Val.) can decrease fatty liver, otherwise katuk leaves (*Sauropus androgynus* (L.) Merr) has antiobesity effect. This research was conducted to find out the effect of fatty liver decreasing with combination extract of black bangle rhizome and katuk leaves on obesity male rats induced by high fat-carbohydrates diet. Extract was prepared by maceration method using 96% ethanol. Created a combination of bangle hitam rhizome and katuk leaf extract. Male rats were grouped into 6 difference treatment. Each group consist 6 rats. Those are groups of normal rats, control positive rats, the comparator (Orlistat 10,8 mg/kgBW), and combination extract doses 1, 2 and 3. All groups induced by high-fat carbohydrates diet except the normal. After induced and treatment for 6 weeks, then the rats was dissected to see histology of the liver. The statistical analysis results showed that dosage 1 with combination extract of black bangle rhizome and katuk leaves 100 mg : 100 mg/Kg BW was giving an effect of liver epitel cell regeneration with mean can decline fatty liver insident, with significant different compared with positive group (P<0,05). We can concluded that combination of extract black bangle rhizome and katuk leaves has an effect of fatty liver decreasing.

Keywords : *Zingiber ottensii* Val., *Sauropus androgynus* (L.) Merr., Fatty liver, Histology of the liver.

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Sang Hyang Widhi Wasa yang telah melimpahkan segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan Laporan Tugas Akhir yang berjudul **“Efek Penurunan Perlemakan Hati Kombinasi Ekstrak Rimpang Bangle Hitam (*Zingiber ottensii* Val.) dan Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) Pada Tikus Putih Jantan Obesitas Yang Diberi Pakan Tinggi Lemak dan Karbohidrat”** ini tepat pada waktunya.

Penyusunan Laporan Tugas Akhir ini merupakan salah satu syarat untuk dapat memperoleh gelar Strata Satu Farmasi pada Sekolah Tinggi Farmasi Bandung. Dalam penulisan Laporan Tugas Akhir ini tak mungkin terwujud tanpa adanya dorongan, bimbingan, semangat, motivasi serta bantuan baik moril maupun materil, dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis pada kesempatan ini mengucapkan terima kasih kepada :

1. Entris Sutrisno, S.Farm., MH.Kes., Apt., selaku ketua Sekolah Tinggi Farmasi Bandung
2. Ari Yuniarto, M.Si., Apt., selaku ketua program studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.
3. Dr. Agus Sulaeman, M.Si., Apt., selaku pembimbing utama tugas akhir atas segala bimbingan, ketulusan, kesabaran dan keikhlasannya dalam memberikan arahan, pengertian, dan saran.

4. Ika Kurnia Sukmawati, M.Si., Apt., selaku pembimbing serta tugas akhir atas segala bimbingan, ketulusan, kesabaran dan keikhlasannya dalam memberikan arahan, pengertian, dan saran.
5. Bapak dan Ibu Dosen Sekolah Tinggi Farmasi Bandung yang telah banyak memberikan ilmu dan pengetahuan.
6. Kedua orang tua serta keluarga yang telah memberikan segala dukungan, doa, dan cinta kasih yang tiada henti.
7. Rekan-rekan mahasiswa dan semua pihak yang ikut membantu dan mendukung penulis selama ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan Laporan Tugas Akhir ini. Untuk itu penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun dari semua pihak. Penulis berharap semoga Laporan Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya dan dapat menjadi bekal bagi penulis dalam pengabdian Strata Satu Farmasi di masyarakat pada khususnya.

Bandung, Agustus 2017

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
Bab I Pendahuluan.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.4 Manfaat Penelitian	3
I.5 Waktu dan Tempat Penelitian.....	4
Bab II Tinjauan Pustaka	5
II.1 Obesitas.....	5
II.2 <i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>	11
II.3 Bangle Hitam	20
II.4 Katuk.....	22
Bab III Metodologi Penelitian	26
Bab IV Alat dan Bahan.....	28
IV.1 Alat	28
IV.2 Bahan	28
IV.3 Hewan Uji.....	28
Bab V Prosedur Kerja.....	29
V.1 Pengambilan Bahan	29

V.2	Determinasi Tanaman	29
V.3	Pengolahan Bahan.....	29
V.4	Pembuatan Ekstrak.....	29
V.5	Standarisasi Ekstrak	30
V.6	Skrining Fitokimia	31
V.7	Persiapan Bahan Uji.....	34
V.8	Penyiapan dan Perlakuan Hewan Uji	34
V.9	Induksi Hewan Uji	37
V.10	Pemeriksaan Histologis Hati	37
Bab VI	Hasil dan Pembahasan	40
VI.1	Pembuatan Ekstrak.....	40
VI.2	Standarisasi Ekstrak	41
VI.3	Skrining Fitokimia	43
VI.4	Efek Penurunan Perlemakan Hati	45
Bab VII	Kesimpulan dan Saran	55
VII.1	Kesimpulan	55
VII.2	Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Hasil Determinasi Tanaman Bangle Hitam dan Daun Katuk.....	60
Lampiran 2	Lembar Kode Etik Perlakuan Hewan Uji	61
Lampiran 3	Bagan Alir Perlakuan Hewan Uji	62
Lampiran 4	Hasil Analisa ANOVA Bobot Hewan Uji	63
Lampiran 5	Hasil Analisa ANOVA Kadar Trigliserida Hewan Uji	65
Lampiran 6	Hasil Analisa ANOVA Bobot Organ Hati Hewan Uji	67
Lampiran 7	Hasil Analisa ANOVA Histologi Hati Hewan Uji.....	68
Lampiran 8	Gambar Hati Hewan Uji.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1	Hipotesis ‘multi-hit’: Patogenesis NAFLD .	13
Gambar II.2	Tanaman Bangle Hitam.....	21
Gambar II.3	Rimpang Bangle Hitam	21
Gambar II.4	Tanaman Katuk	23
Gambar VI.1	Gambaran Hasil Histopatologi	51

DAFTAR TABEL

Tabel V. 1	Perlakuan Hewan Uji.....	36
Tabel V. 2	Formulasi Pakan Diet Tinggi Lemak.....	37
Tabel VI.1	Hasil Rendemen	41
Tabel VI.2	Hasil Standarisasi Ekstrak	42
Tabel VI.3	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Rimpang Bangle Hitam	43
Tabel VI.4	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Katuk	44
Tabel VI.5	Perbedaan Rata-rata Bobot Badan Minggu Awal dan Minggu Akhir Pada Hewan Uji yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak dan Karbohidrat.....	46
Tabel VI.6	Hasil Rata-rata Pengukuran Kadar Trigliserida Hewan Uji pada T0 dan T42....	48
Tabel VI.8	Rata-rata Bobot Organ Hati Hewan Uji.....	49
Tabel VI.9	Hasil Histopatologi Hati Berdasarkan Steatosis.....	53

Bab I Pendahuluan

I.1 Latar Belakang

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) adalah suatu kondisi akumulasi lemak yang berlebihan pada hati seorang individu yang tidak atau sedikit mengkonsumsi alkohol. NAFLD merupakan penyebab paling banyak dari penyakit hati kronik pada anak, remaja dan dewasa yang mengalami obesitas di dunia. Penyakit ini berhubungan dengan diabetes melitus tipe 2 dan sindrom metabolik (Manco dkk, 2008).

Prevalensi NAFLD meningkat secara cepat di seluruh dunia dan sebanding dengan peningkatan kejadian obesitas dan diabetes tipe 2, khususnya pada anak yang mengalami obesitas yaitu 22,5%-52,8%. Prevalensi NAFLD dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, jenis kelamin dan berat badan. Prevalensi NAFLD meningkat seiring usia dengan prevalensi tinggi pada pria usia 40 sampai 65 tahun (Feldstein dkk, 2009).

Strategi pengobatan NAFLD dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu identifikasi dan tatalaksana penyakit sindrom metabolik yang terkait seperti diabetes, dislipidemia dan obesitas, memperbaiki pola hidup dengan olahraga teratur dan menurunkan berat badan untuk meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu, perlu juga dilakukan terapi farmakologi untuk pengobatan NAFLD salah satunya dengan pemberian obat penurun kadar lemak seperti gemfibrozil.

Penelitian tentang pengobatan NAFLD telah banyak dilakukan baik dari penggunaan obat-obat hepatoprotektor ataupun skrining bahan alam dengan tujuan untuk pengembangan penemuan obat alternatif baru yang lebih aman, efisien dan efektif untuk pasien penderita NAFLD. Salah satunya yaitu analisa peran antioksidan vitamin E, vitamin C, betaine, N-asetil sistein, probucol dan silymarin pada NAFLD yang memperlihatkan perbaikan fungsi hati dan gambaran histopatologis (Yusri, 2014).

Penelitian Wicaksana (2016) yang meneliti tanaman bangle hitam, menyatakan bahwa ekstrak etanol tanaman bangle dapat menurunkan perlemakan hati dengan konsentrasi 150 mg/Kg BB. Begitu juga dengan penelitian ekstrak daun katuk yang dilakukan oleh Riandini (2016) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun katuk mempunyai aktivitas antiobesitas pada mencit yang diinduksi makanan tinggi lemak dengan konsentrasi 20 mg/Kg BB.

Dari kedua penelitian sebelumnya tersebut peneliti ingin menguji efek penurunan perlemakan hati dari hasil skrining bahan alam yaitu ekstrak etanol rimpang bangle hitam yang dikombinasikan dengan ekstrak daun katuk. Kemudian akan dilakukan uji terhadap beberapa konsentrasi kombinasi ekstrak tersebut terhadap tikus jantan obesitas yang diberi pakan tinggi lemak dan karbohidrat dan ditentukan kombinasi manakah yang paling efektif menurunkan perlemakan hati.

I.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kombinasi ekstrak bangle hitam dan daun katuk dapat memberikan efek penurunan perlemakan hati pada tikus jantan obes yang diberi pakan tinggi lemak dan karbohidrat?
2. Berapakah konsentrasi kombinasi ekstrak yang paling efektif memberikan efek penurunan perlemakan hati pada tikus jantan obes yang diberi pakan tinggi lemak dan karbohidrat?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efek penurunan perlemakan hati kombinasi ekstrak bangle hitam dan daun katuk pada tikus jantan obes yang diberi pakan tinggi lemak dan karbohidrat.
2. Untuk mengetahui konsentrasi yang paling efektif sebagai penurunan perlemakan hati dari kombinasi ekstrak rimpang bangle hitam dan daun katuk pada tikus jantan obes yang diberi pakan tinggi lemak dan karbohidrat.

I.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi kepada pembaca tentang efek penurunan perlemakan hati kombinasi ekstrak bangle hitam dan daun katuk pada tikus jantan obes yang diberi pakan tinggi lemak dan karbohidrat.
2. Memberikan informasi kepada pembaca tentang konsentrasi yang paling efektif sebagai penurunan perlemakan hati dari kombinasi ekstrak rimpang bangle hitam dan daun katuk pada tikus jantan obes yang diberi pakan tinggi lemak dan karbohidrat.

I.5 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret-Juni 2017 di Laboratorium Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Obesitas

II.1.1 Definisi Obesitas

Obesitas adalah kandungan lemak berlebih pada jaringan adiposa. Secara fisiologis, obesitas didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan (Soegondo, 2009). Obesitas terjadi jika dalam suatu periode waktu, lebih banyak kilokalori yang masuk melalui makanan daripada yang digunakan untuk menunjang kebutuhan energi tubuh, dengan kelebihan energi tersebut disimpan sebagai trigliserida di jaringan lemak (Sherwood, 2012).

II.1.2 Etiologi Obesitas

Obesitas dapat disebabkan oleh peningkatan masukan energi, penurunan pengeluaran energi, atau kombinasi keduanya (Fauci dkk, 2009). Obesitas disebabkan oleh banyak faktor, antara lain genetik, lingkungan, psikis, kesehatan, obat-obatan dan aktivitas fisik (Sherwood, 2012).

a. Faktor genetik

Obesitas cenderung diturunkan, sehingga diduga memiliki penyebab genetik. Selain faktor genetik pada keluarga, gaya hidup dan kebiasaan mengkonsumsi makanan tertentu dapat mendorong terjadinya obesitas. Penelitian menunjukkan bahwa rerata faktor

genetik memberikan pengaruh sebesar 33% terhadap berat badan seseorang (Farida, 2009).

b. Faktor lingkungan

Lingkungan, termasuk perilaku atau gaya hidup juga memegang peranan yang cukup berarti terhadap kejadian obesitas (Farida, 2009).

c. Faktor psikis

Banyak orang yang memberikan reaksi terhadap emosinya dengan makan. Salah satu bentuk gangguan emosi adalah persepsi diri yang negatif (Farida, 2009). Ada dua pola makan abnormal yang dapat menjadi penyebab obesitas, yaitu makan dalam jumlah sangat banyak dan makan di malam hari (Shils, 2006).

d. Faktor kesehatan

Terdapat beberapa kelainan kongenital dan kelainan neuroendokrin yang dapat menyebabkan obesitas, diantaranya adalah *down syndrome*, *cushing syndrome*, kelainan hipotalamus, hipotiroid, dan *polycystic ovary syndrome* (Shils, 2006).

e. Faktor obat-obatan

Obat-obatan merupakan sumber penyebab signifikan dari terjadinya *overweight* dan obesitas. Obat-obat tersebut diantaranya adalah golongan steroid, antidiabetik, antihistamin, antihipertensi, protease inhibitor (Shils, 2006). Penggunaan obat antidiabetes (insulin, sulfonilurea, thiazolidinopines), glukokortikoid, agen psikotropik, *mood stabilizers* (lithium), antidepresan (tricyclics, monoamine oxidase inhibitors, paroxetine, mirtazapine) dapat menimbulkan

penambahan berat badan. Selain itu, insulin- secreting tumors juga dapat menimbulkan keinginan makan berlebihan sehingga menimbulkan obesitas (Fauci dkk, 2009).

f. Aktivitas fisik

Kurangnya aktivitas fisik kemungkinan merupakan salah satu penyebab utama dari meningkatnya angka kejadian obesitas pada masyarakat. Orang yang tidak aktif memerlukan lebih sedikit kalori. Seseorang yang cenderung mengonsumsi makanan kaya lemak dan tidak melakukan aktivitas fisik yang seimbang akan mengalami obesitas (Farida, 2009).

II.1.3 Patofisiologi Obesitas

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan masukan dan keluaran kalori dari tubuh serta penurunan aktifitas fisik (*sedentary life style*) yang menyebabkan penumpukan lemak di sejumlah bagian tubuh (Rosen, 2008). Penelitian yang dilakukan menemukan bahwa pengontrolan nafsu makan dan tingkat kekenyangan seseorang diatur oleh mekanisme neural dan humoral (neurohumoral) yang dipengaruhi oleh genetik, nutrisi, lingkungan, dan sinyal psikologis. Pengaturan keseimbangan energi diperankan oleh hipotalamus melalui 3 proses fisiologis, yaitu pengendalian rasa lapar dan kenyang, mempengaruhi laju pengeluaran energi dan regulasi sekresi hormon. Proses dalam pengaturan penyimpanan energi ini terjadi melalui sinyal-sinyal eferen (yang berpusat di hipotalamus) setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer (jaringan adiposa, usus dan jaringan otot).

Sinyal-sinyal tersebut bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan dapat pula bersifat katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi) dan dibagi menjadi 2 kategori, yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi makan dan waktu makan, serta berhubungan dengan faktor distensi lambung dan peptida gastrointestinal, yang diperankan oleh kolesistokinin (CCK) sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh *fat-derived* hormon leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi (Sherwood, 2012).

Apabila asupan energi melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam peredaran darah. Kemudian, leptin merangsang *anorexigenic center* di hipotalamus agar menurunkan produksi Neuro Peptida Y (NPY) sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Demikian pula sebaliknya bila kebutuhan energi lebih besar dari asupan energi, maka jaringan adiposa berkurang dan terjadi rangsangan pada *orexigenic center* di hipotalamus yang menyebabkan peningkatan nafsu makan. Pada sebagian besar penderita obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingginya kadar leptin tidak menyebabkan penurunan nafsu makan (Jeffrey, 2009).

II.1.4 Efek Obesitas

Obesitas sangat erat hubungannya dengan sindrom metabolik. Sindrom metabolik merupakan satu kelompok kelainan metabolik selain obesitas, meliputi resistensi insulin, gangguan toleransi glukosa, abnormalitas lipid dan hemostasis, disfungsi endotel dan

hipertensi yang kesemuanya secara sendiri-sendiri atau bersama-sama merupakan faktor resiko terjadinya arterosklerosis dengan manifestasi penyakit jantung koroner dan/atau stroke (Soegondo, 2007).

II.1.5 Terapi Obesitas

a. Terapi Non-farmakologi

1) Merubah gaya hidup

Diawali dengan merubah kebiasaan makan. Mengendalikan kebiasaan ngemil dan makan bukan karena lapar tetapi karena ingin menikmati makanan dan meningkatkan aktifitas fisik pada kegiatan sehari-hari. Meluangkan waktu berolahraga secara teratur sehingga pengeluaran kalori akan meningkat dan jaringan lemak akan dioksidasi (Soegondo, 2008).

2) Terapi Diet

Mengatur asupan makanan agar tidak mengkonsumsi makanan dengan jumlah kalori yang berlebih, dapat dilakukan dengan diet yang terprogram secara benar. Diet rendah kalori dapat dilakukan dengan mengurangi nasi dan makanan berlemak, serta mengkonsumsi makanan yang cukup memberikan rasa kenyang tetapi tidak menggempukkan karena jumlah kalori sedikit, misalnya dengan menu yang mengandung serat tinggi seperti sayur dan buah yang tidak terlalu manis (Soegondo, 2008).

3) Aktifitas Fisik

Peningkatan aktifitas fisik merupakan komponen penting dari program penurunan berat badan, walaupun aktifitas fisik tidak menyebabkan penurunan berat badan lebih banyak dalam jangka waktu enam bulan. Untuk penderita obesitas, terapi harus dimulai secara perlahan, dan intensitas sebaiknya ditingkatkan secara bertahap. Penderita obesitas dapat memulai aktifitas fisik dengan berjalan selama 30 menit dengan jangka waktu 3 kali seminggu dan dapat ditingkatkan intensitasnya selama 45 menit dengan jangka waktu 3 kali seminggu dan dapat ditingkatkan intensitasnya selama 45 menit dengan jangka waktu 5 kali seminggu (Soegondo, 2008).

4) Terapi perilaku

Untuk mencapai penurunan berat badan dan mempertahankannya, diperlukan suatu strategi untuk mengatasi hambatan yang muncul pada saat terapi diet dan aktifitas fisik. Strategi yang spesifik meliputi pengawasan mandiri terhadap kebiasaan makan dan aktifitas fisik, manajemen stress, stimulus control, pemecahan masalah, contingency management, cognitive restructuring dan dukungan sosial (Soegondo, 2008).

b. Terapi Farmakologi

Farmakoterapi merupakan salah satu komponen penting dalam program manajemen berat badan. Sirbutramine dan orlistat merupakan obat-obatan penurun berat badan yang telah disetujui

untuk penggunaan jangka panjang. Sirbutramine ditambah diet rendah kalori dan aktifitas fisik efektif menurunkan berat badan dan mempertahankannya. Orlistat menghambat absorpsi lemak sebanyak 30 persen. Dengan pemberian orlistat, dibutuhkan penggantian vitamin larut lemak karena terjadi malabsorpsi parsial (Soegondo, 2008).

II.2. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*

II.2.1. Definisi *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan spektrum kelainan hati dengan gambaran khas berupa steatosis (perlemakan) makrovesikular yang muncul pada pasien yang tidak mengonsumsi alkohol dalam jumlah yang dianggap berbahaya bagi hati (kurang dari 20 gram etanol per minggu). Spektrum kelainan dimulai dari steatosis sederhana (tanpa inflamasi dan fibrosis), steatosis dengan inflamasi dengan atau tanpa fibrosis (*nonalcoholic steatohepatitis*) dan dapat berlangsung menjadi sirosis (Bellentani, 2010).

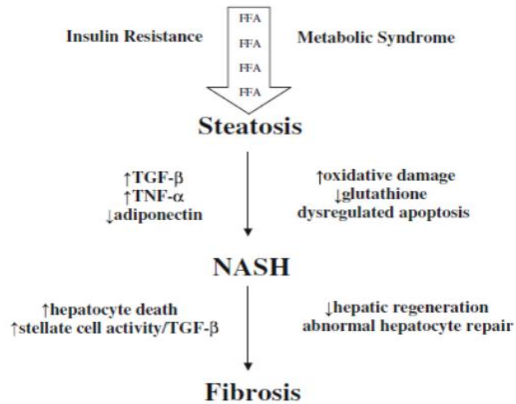
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) menyerupai penyakit hati alkoholik, tetapi terjadi pada orang yang minum sedikit atau tidak ada alkohol. Fitur utama dalam NASH adalah lemak di hati yang bersamaan dengan peradangan dan kerusakan. Kebanyakan orang dengan NASH merasa baik dan tidak menyadari bahwa mereka memiliki masalah hati. Namun demikian, NASH dapat menjadi parah dan dapat menyebabkan sirosis, di mana hati rusak secara permanen dan terdapat bekas luka serta tidak lagi mampu bekerja

dengan baik (*U.S. Department Of Health And Human Services, 2006*).

II.2.2. Patogenesis *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*

Resistensi insulin, stres oksidatif dan inflamasi dipercaya memainkan peran pada patogenesis dan progresi NAFLD. Hipotesis ‘*multi-hit*’ telah digunakan dalam menjelaskan patogenesis NAFLD (Gambar 1) (Clark, 2002). Resistensi insulin menyebabkan meningkatnya asam lemak bebas yang diabsorpsi oleh hati, menghasilkan keadaan steatosis sebagai hit pertama (*first hit*). Hal tersebut dilanjutkan dengan berbagai interaksi kompleks (*multiple second hit*) yang melibatkan sel hati, sel stelata, sel adiposa, sel kupfer, mediator-mediator inflamasi dan *reactive oxygen species* yang dapat menyebabkan inflamasi (NASH) atau berlanjut sirosis (Clark, 2002).

Resistensi insulin menginisiasi hit pertama. Keadaan resistensi insulin menyebabkan sel adiposa dan sel otot cenderung mengoksidasi lipid, yang menyebabkan pelepasan asam lemak bebas. Asam lemak lalu diabsorpsi oleh hati, menghasilkan keadaan steatosis. Asam lemak bebas di dalam hati dapat terikat dengan trigliserida atau mengalami oksidasi di mitokondria, peroksisom atau mikrosom (Clark, 2002).



Gambar II.1. Hipotesis ‘multi-hit’: patogenesis NAFLD

(Clark, 2002)

Produk-produk hasil oksidasi sifatnya berbahaya dan dapat menyebabkan cedera pada hati yang selanjutnya dapat berlanjut menjadi fibrosis (Bellentani, 2010).

Mediator-mediator inflamasi berperan pada progresi NAFLD. Faktor transkripsi proinflamasi seperti *nuclear factor kappa beta* (NF- $\kappa\beta$) sering ditemukan meningkat pada pasien NASH. Adiponektin dan *tumor necrosis factor- alpha* (TNF- α) merupakan dua protein proinflamasi yang berkaitan dengan patogenesis NAFLD. Adiponektin merupakan hormon yang dilepaskan oleh sel adiposa yang menurunkan oksidasi asam lemak dan menghambat glukoneogenesis hepatic. Manusia maupun tikus menunjukkan level adiponektin yang rendah dan berhubungan dengan peningkatan derajat keparahan inflamasi. Pemecahan adiponektin pada tikus menunjukkan peningkatan signifikan derajat steatosis dan inflamasi.

TNF- α merupakan mediator inflamasi yang sebagian besar diproduksi oleh makrofag, serta juga diproduksi oleh sel adiposa dan hepatosit. TNF- α menyebabkan cedera pada hati melalui inhibisi transport elektron mitokondria dan pelepasan *reactive oxygen species* yang menstimulasi peroksidasi lipid (Clark, 2002).

Inaktivasi sel kupfer juga berkaitan pada NAFLD dan penurunan kapasitas regenerasi sel hati. Eliminasi sel kupfer diasosiasikan dengan peningkatan derajat NASH. Fungsi sel kupfer terganggu pada situasi peningkatan lemak hati yang mungkin disebabkan karena sinusoid hati yang terlalu 'penuh' dan menyebabkan paparan antigen berkepanjangan terhadap sel kupfer serta penurunan aliran keluar sel kupfer, yang menyebabkan respon inflamasi yang menetap (Clark, 2002).

Selain proses-proses yang telah dikemukakan, terdapat dua proses yang kurang berkaitan namun dinyatakan berkaitan dengan NAFLD berdasarkan penelitian terbaru. Kadar besi berlebihan yang dapat berperan pada patogenesis NAFLD dan keadaan hiperferitinemia berkontribusi pada resistensi insulin, ditemukan pada sepertiga pasien. Belakangan ini, peran *retinol binding protein* (RBP4) juga menarik perhatian para peneliti. RBP4 diproduksi oleh adiposit dan berperan pada perkembangan resistensi insulin. Studi mengemukakan bahwa peningkatan RBP4 merupakan *prediktor independen* perkembangan NAFLD (Clark, 2002).

II.2.3. Diagnosis *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*

a. Pemeriksaan Laboratorium

Konsentrasi ALT (SGPT) dan atau AST (SGOT) biasanya mengalami peningkatan ringan sampai sedang, mencapai 1-4 kali dari batas atas nilai normal dengan rasio AST/ALT kurang dari 1. Rasio tersebut khas bagi NAFLD walaupun hal tersebut tergantung pada keparahan penyakit; dimana sebaliknya yaitu rasio AST/ALT lebih dari 1 berhubungan dengan fibrosis dan progresi penyakit. Namun, perlemakan hati alkoholik yang tidak terlalu parah juga memiliki rasio AST/ALT kurang dari 1, oleh karena itu hal ini dapat berguna untuk membedakan perlemakan hati alkoholik dari non-alkoholik namun diperlukan interpretasi yang hati-hati (Lewis, 2010).

b. Pencitraan

Pada praktek sehari-hari, steatosis sering dideteksi melalui ultrasonografi (USG), *computerised axial tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) bila jumlah lemak telah melebihi 25-30% berat hati. USG merupakan modalitas paling terjangkau dimana MRI adalah yang termahal (Mofrad, 2003).

c. Biopsi Hati

Biopsi hati merupakan satu-satunya cara dalam mendiagnosa keberadaan serta derajat keparahan spektrum histologis NAFLD. Biopsi hati diperlukan apabila teknik pencitraan tidak dapat mendiagnosa, dan untuk mengkonfirmasi keberadaan NASH, fibrosis dan/atau sirosis. Dalam praktiknya, biopsi hati dirasa tidak

penting apabila diagnosis sirosis dan hipertensi portal dapat ditegakkan melalui bukti klinis dan pencitraan (Salt, 2004).

Kegunaan diagnosis NAFLD melalui biopsi hati dalam praktik sehari-hari masih menjadi perdebatan. Opini yang menentang antara lain karena NAFLD merupakan penyakit yang sebagian besar memiliki prognosis baik serta biopsi memiliki resiko serta biaya yang lebih tinggi (Salt, 2004).

Biopsi hati tetap menyajikan informasi-informasi penting. Derajat keparahan histologis yang hanya didapat melalui biopsi dapat mendiagnosis fibrosis dan sirosis sehingga pemeriksaan endoskopi dini dapat dilakukan dalam rangka mengetahui varises dan monitoring komplikasi sirosis yang mungkin terjadi. Sebagai tambahan, pasien dengan fibrosis dan sirosis dapat dipertimbangkan untuk menjalani pemeriksaan keganasan sel hati. Lebih jauh lagi, usia tua dan diabetes merupakan prediktor fibrosis independen dan biopsi pada populasi tersebut dapat mendiagnosa fibrosis secara lebih dini. Setelah mengetahui status fibrosis dan sirosis pasien, dokter dapat mengendalikan faktor resiko secara lebih agresif, antara lain hipertensi, diabetes, dislipidemia dan obesitas (Lewis, 2010).

Strategi dikembangkan dalam menghindari biopsi yang tidak perlu yaitu observasi selama 6 bulan setelah NAFLD atau NASH terdiagnosa. Bila tanda dan gejala menetap walaupun sudah dilakukan perbaikan gaya hidup dan diet, maka biopsi dapat dipertimbangkan (Salt, 2004).

Berbagai sistem telah dikembangkan dalam menilai derajat keparahan NAFLD. Brunt dkk pada tahun 1999 telah mengembangkan suatu kriteria penilaian dimana didalam menentukan gradasi dan stadium NAFLD, terdapat kriteria steatosis, degenerasi balon dan inflamasi yang harus dipenuhi. Kelemahan dari kriteria ini adalah kriteria tersebut tidak terintegrasi menjadi suatu skor total, sehingga pada spesimen kasus tertentu akan sulit ditentukan stadium dan gradasinya. Misalnya, suatu spesimen memiliki gambaran steatosis berat (gradasi 3) namun juga menunjukkan degenerasi balon ringan (gradasi 1). Pada spesimen tersebut tidak jelas penilaian gradasi apa yang harus diberikan (Hubscher, 2006).

Untuk mengatasi permasalahan diatas, dilakukan pengembangan modifikasi sistem skoring oleh peneliti-peneliti *North American Steatohepatitis Clinical Research Network*. Sistem ini menilai tiga gambaran utama yang juga dinilai pada kriteria Brunt, namun juga menyatukannya menjadi suatu skor yaitu '*NAFLD Activity Score*' (NAS). Tujuan dari sistem yang disusun oleh Kleiner dkk ini adalah untuk menentukan diagnosis NAS, namun dapat juga digunakan dalam menentukan keparahan serta respon terhadap terapi, sama seperti skor aktivitas hepatitis pada penyakit hepatitis virus kronis (Hubscher, 2006).

II.2.4. Terapi *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*

a. Terapi Non-Farmakologi

Strategi reduksi stres dinilai masuk akal berdasarkan hipotesis patogenesis NAFLD yang meliputi respon terhadap stres oksidatif. Modifikasi gaya hidup meliputi diet dan olahraga mengurangi resiko berkembangnya diabetes tipe 2 secara signifikan. Olahraga merupakan komponen penting kesuksesan penurunan berat badan dan aktivitas fisik akan meningkatkan sensitivitas insulin (Salt, 2004).

b. Terapi Farmakologi

1) Peningkat Sensitivitas Insulin (*Insulin-Sensitizing Drugs*)

Resistensi insulin memainkan peran sentral pada patogenesis NAFLD. Pengamatan pada tikus dengan resistensi insulin dan perlemakan hati, setelah diberi metformin atau thiazolidinediones mengalami perbaikan untuk kedua keadaan tersebut. Traglitazone, walaupun memberikan keuntungan berupa perbaikan tes fungsi hati dan perbaikan secara histologis, berkaitan dengan gagal hati idiosinkratik fulminan dan dihapus dari pasar sejak tahun 2000 (Lewis, 2010).

Beberapa penelitian berusaha mengetahui efek metformin pada kadar aminotransferase dan histologi hati pada pasien NASH. Sebuah penelitian kecil awal mengemukakan terjadinya penurunan resistensi insulin dan aminotransferase, namun tanpa perbaikan signifikan dari histologi hati (Lewis, 2010). Penelitian terbaru dengan studi

meta-analisis mengamati pemberian metformin selama 6 sampai 12 bulan disertai dengan intervensi gaya hidup tidak menghasilkan perbaikan pada aminotransferase dan histologi hati. Semenjak metformin tidak memberikan efek perbaikan pada histologi hati, metformin tidak direkomendasikan sebagai terapi spesifik untuk pasien dengan NASH (Chalasan, 2012).

2) Antioksidan

Stres oksidatif merupakan mekanisme kunci dari cedera sel hati dan progresi NAFLD. Vitamin E merupakan salah satu antioksidan yang sering diteliti sebagai alternatif pengobatan NAFLD. Dapat disimpulkan bahwa penggunaan vitamin E berhubungan dengan penurunan kadar aminotransferase, vitamin E menghasilkan perbaikan pada steatosis, inflamasi, degenerasi balon dan resolusi dari steatohepatitis, dan vitamin E tidak memberi efek pada fibrosis (Chalasan, 2012).

3) Obat Penurun Lipid (*Lipid Lowering Drugs*)

Mengingat NAFLD sebagai kelainan homeostasis lemak hati, pemberian obat penurun kadar lemak juga menjadi salah satu pertimbangan. Penelitian tentang pemakaian gemfibrozil menunjukkan tidak adanya efek terhadap NAFLD. Penggunaan obat-obatan ini secara rasional masih tidak dapat ditetapkan, dan berhubungan dengan kejadian

cedera hati. Pada saat ini, penggunaan rutin statin dalam mengobati NAFLD tidak direkomendasikan (Clark, 2002).

II.3. Bangle Hitam (*Zingiber ottensii* Val.)

II.3.1. Klasifikasi (Marsusi dkk, 2001)

Kingdom : Plantae
Divisi : Plantanum
Sub divisi : Spermatophyta
Kelas : Monocotyledoneae
Ordo : Zingiberales
Famili : Zingiberaceae
Genus : Zingiber
Spesies : *Zingiber ottensi* Val.
Nama daerah : Panglai hideung (Sunda), bunglai hitam (Sumatera), lampoyang hitam, kunyit hitam, berseh hitam (Malaysia), phai dam dan plai muang (Bangkok).

II.3.2. Morfologi

Bangle hitam tumbuh sebagai semak tak berbatang. Tanaman itu tumbuh berumpun-rumpun, dan berbatang basah, tingginya mencapai 200 cm, dengan rimpang berwarna ungu, dan berbau tidak sedap.



Gambar II.2. Tanaman bangle hitam (*Zingiber ottensii* Val.)
(<https://1.bp.blogspot.com>)



Gambar II.3. Rimpang bangle hitam (*Zingiber ottensii* Val.)
(<http://www.tanobat.id/wp-content/uploads>)

II.3.3. Ekologi, Penyebaran dan Budidaya

Perbanyakan tanaman ini dilakukan dengan stek rimpang. Tanaman ini akan tumbuh dengan baik pada tempat yang terkena cukup sinar matahari mulai dari dataran rendah hingga ketinggian 1300 m dpl.

II.3.4. Kandungan Senyawa

Hasil uji skrining fitokimia menunjukkan rimpang bangle hitam mengandung minyak atsiri, flavonoid, flavonol, isoflavon, senyawa-senyawa steroid dan tannin (Sinaga, 2000). Sedangkan untuk kandungan minyak atsirinya yaitu terpinen-4-ol (16,8%),

alphahumulene (10,9%) dan sabinene (7,2%) dan jerumbone (37%) (Sri Nurestri dkk, 2005).

II.3.5. Manfaat

Secara empiris tanaman bangle hitam ini digunakan untuk mengobati demam, batuk, kejang pada anak, menghangatkan dan membersihkan darah dan sebagai obat sakit pinggang. Masyarakat juga menggunakan dan percaya bangle hantu sebagai obat kaligata, bagian yang digunakannya adalah rimpang bangle (Sinaga, 2000).

II.4. Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.)

II.4.1. Klasifikasi (Santoso, 2002)

Kingdom : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Sub divisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledoneae
 Ordo : Euphor
 Famili : Euphorbeaceae
 Genus : *Sauropus*
 Spesies : *Sauropus androgynus* (L.) Merr.
 Nama daerah : Mamata (Melayu), simani (Minangkabau), katuk (Sunda), babing, katukan, katu (Jawa), kerakur (Madura), katuk (Bengkulu), cekur manis (Malaysia), kayu manis (Bali).

II.4.2. Morfologi

Tumbuhan katuk memiliki akar yang berbentuk akar tunggang dengan warna putih kotor, sehingga termasuk tumbuhan berkeping

dua (dikotil). Umumnya batangnya tumbuh tegak lurus ke atas dengan ketinggian sekitar 3 – 5 meter. Batang tersebut memiliki cabang–cabang walaupun jarang dan berkayu, memiliki warna hijau ketika masih berusia muda , berwarna kelabu keputihan saat usianya sudah tergolong tua. Daun katuk berbentuk lonjong hingga bundar berwarna hijau gelap dengan panjang sekitar 2,5 cm dan lebar 1,25 – 3 cm yang tersusun secara selang seling yang merupakan daun majemuk genap. Bunga tanaman katuk akan menghasilkan buah yang warnanya putih dan di dalamnya ada biji berwarna hitam.



Gambar II.4. Tanaman Katuk (*Sauropus androgynus* L. Merr.)
(<https://www.deherba.com/media>)

II.4.3. Ekologi, Penyebaran dan Budidaya

Katuk tersebar di berbagai daerah di India, Malaysia dan Indonesia. Tumbuhan ini dapat tumbuh pada tempat yang cukup air dan agak teduh, dari dataran rendah sampai dengan pegunungan. Dapat tumbuh berkelompok atau secara individu. Di Jawa katuk dapat tumbuh hingga 1300 dpl. Selain di Jawa, budidaya katuk juga ada di Kalimantan Barat Sumatera Utara dan Bengkulu. Ditanam terutama sebagai tanaman pagar dan pembatas kebun. Namun pada berbagai daerah terutama di pulau Jawa, katuk telah dibudidayakan walaupun

masih sederhana. Asal katuk tidak diketahui, tetapi terdapat di India dan Sri Langka ke Cina Selatan dan Indo-Cina dan Asia Tenggara.

II.4.4. Kandungan Senyawa

Di dalam 100 g daun katuk segar mengandung quercetin 4,50 mg, kaempferol 138 mg, myricetin 0,00002 mg, luteolin < 0,006 mg, apigenin <0,03 mg, dengan flavonoid total sebanyak 143 mg. Daun katuk juga mengandung phenol sebanyak 1,49 mg GAE/g daun segar, ferric reducing ($\mu\text{mol TE/g}$ daun segar) 70,6, ABTS ($\mu\text{mol TE/g}$ daun segar) 1,81 dan DPPH ($\mu\text{mol TE/g}$ daun segar) 7,72 (Andarwulan dkk.,2010).

II.4.5. Manfaat

Daun katuk berkhasiat memperbanyak air susu, untuk demam, bisul, borok dan darah kotor. Tiga peneliti menyatakan infus daun katuk dapat meningkatkan produksi air susu pada mencit. Infus daun katuk dapat meningkatkan jumlah asini tiap lobulus kelenjar susu mencit. Satu peneliti menyatakan isolat fase eter dan ekstrak petroleum eter daun katuk tidak menyebabkan peningkatan sekresi air susu yang bermakna. Satu peneliti menyatakan bahwa dekok akar katuk mempunyai efek antipiretik terhadap burung merpati.

Konsumsi sayur katuk oleh ibu menyusui dapat memperlama waktu menyusui bayi perempuan secara nyata dan untuk bayi pria hanya meningkatkan frekuensi dan lama menyusui. Proses perebusan daun katuk dapat menghilangkan sifat anti protozoa. Pemberian infus daun katuk kadar 20 %, 40 %, dan 80 % pada mencit selama periode

organogenesis tidak menyebabkan cacat bawaan (teratogenik) dan tidak menyebabkan resorpsi. Jus daun katuk mentah digunakan sebagai pelangsing di Taiwan.

Bab III Metodologi Penelitian

Penelitian terhadap potensi efek penurunan perlemakan hati kombinasi ekstrak bangle hitam dan ekstrak daun katuk ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik (*true experiment designs*) dengan rancangan *randomized post-test kontrol group design*, yang dilakukan dengan rancangan acak lengkap (*completely randomized design*). Tujuan penggunaan desain ini adalah untuk membandingkan dua kelompok atau lebih dengan cara randomisasi dan mengurangi faktor perancu dalam penelitian.

Penelitian ini dilakukan dengan beberapa tahapan kerja meliputi pengumpulan bahan, determinasi bahan, pengolahan bahan, ekstraksi bahan menggunakan etanol 96% dengan cara maserasi, skrining fitokimia, standarisasi ekstrak rimpang bangle dan daun katuk, penyiapan hewan uji, pembuatan makanan, pengujian potensi efek penurunan perlemakan hati kombinasi ekstrak bangle hitam dan ekstrak daun katuk dan pengolahan data dengan analisa *SPSS one way Anova*.

Prinsip pengujian penurunan perlemakan hati :

Pengujian secara *in vivo* menggunakan tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak. Tikus yang digunakan sebagai hewan uji dibagi dalam 6 kelompok, diinduksi dengan pakan tinggi lemak (kecuali kelompok normal). Untuk kelompok uji diberi tambahan kombinasi ekstrak bangle hitam dan ekstrak daun katuk, sedangkan kelompok pembanding diberi tambahan obat orlistat. Efek penurunan perlemakan hati diukur dari perbandingan gambaran histologi hati

tikus putih jantan normal dan yang telah diinduksi pakan tinggi lemak selama 3 - 5 minggu. Kriteria histopatologi NAFLD terdiri dari tiga tingkat yaitu tingkat 1 dengan hepatosit terpengaruh < 33%, tingkat 2 dengan hepatosit terpengaruh 33 - 66%, dan tingkat 3 dengan hepatosit terpengaruh > 66% (Aditya dan Lesmana, 2013).