

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peningkatan prevalensi *overweight* dan obesitas merupakan faktor resiko penting terjadinya penyakit metabolik dan penyakit degeneratif. Kondisi tubuh yang pengaturan keseimbangan energi dan penyimpanan lemak tubuh terganggu menyebabkan penumpukan lemak di dalam tubuh disebut obesitas. Obesitas meningkatkan kemungkinan berbagai kondisi penyakit yang mencakup resistensi insulin, hipertensi, penyakit hati, kanker dan diabetes (Corey and Kaplan, 2014),(Suleiman, Mohamed and Bakar, 2020).

Obesitas memengaruhi beberapa fungsi metabolisme hati yang terkait dengan perkembangan steatosis dan peradangan terkait NAFLD serta mendorong perkembangan beberapa penyakit hati lainnya, termasuk hepatitis C dan penyakit alkoholik. Penumpukan lemak ini mengganggu fungsi normal hati dalam proses metabolisme, detoksifikasi, dan produksi protein, serta dapat memicu peradangan (steatohepatitis) yang akhirnya berisiko menyebabkan fibrosis, sirosis, atau gagal hati. Selain itu, konsumsi lemak berlebih juga meningkatkan stres oksidatif dan resistensi insulin, yang memperburuk kondisi metabolik dan mempercepat kerusakan hati. Hal ini juga memengaruhi peningkatan kadar enzim hati seperti serum glutamat piruvat transaminase (SGPT) dan serum glutamat oksaloasetat transaminase (SGOT) (Carabelli *et al.*, 2011), (Polyzos, Kountouras and Mantzoros, 2017), (Huang *et al.*, 2016).

Perbaikan profil lipid dan kerusakan hati digunakan dalam penurunan kadar SGOT dan SGPT dengan steatosis hati akibat radikal bebas, sehingga diperlukan zat atau senyawa yang bersifat antiobesitas dan antioksidan. Pengobatan yang digunakan dalam penyakit hati berlemak, diperlukan obat yang bersifat antihiperlipidemia dan antioksidan. Namun beberapa obat kimiawi dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan fungsi hati dan gangguan prostat. Maka diperlukanlah alternatif lain yang dapat diperoleh dari tanaman. Salah satu tanaman yang bersifat antihiperlipidemia, antioksidan dan antiobesitas adalah daun *Delonix regina* L. Beberapa penelitian mengenai daun delima telah menunjukkan sebagai obat tradisional. Salah satu manfaat tanaman ini yang belum diteliti adalah efeknya dalam penyakit hati yang dapat memperbaiki hati dan kadar enzim hati (Lei *et al.*, 2007).



Punica granatum L. (delima) dari beberapa penelitian memiliki potensi penggunaannya dalam pengobatan dan industri makanan. Senyawa bermanfaat yang terdapat pada buah delima tidak hanya terdapat pada bagian buahnya yang dapat dimakan tetapi juga pada bagian yang tidak dapat dimakan seperti daun, kuncup, kulit kayu, biji, kulit, dan bunganya (YU *et al.*, 2017) (Li *et al.*, 2016) (Čolić *et al.*, 2022). Ekstrak daun *Punica granatum L.* juga memiliki potensi sebagai anti obesitas dan menurunkan kadar lipid (Lei *et al.*, 2007). Studi ini menyelidiki apakah *Punica granatum Linn* dapat melindungi organ hati tikus obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efek pemberian ekstrak daun *Punica granatum Linn* terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak?
2. Bagaimana efek pemberian ekstrak daun *Punica granatum Linn* terhadap gambaran histopatologi hati pada tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak?
3. Apakah ekstrak daun *Punica granatum L.* dapat menurunkan kadar enzim hati lebih baik dibandingkan dengan obat kontrol ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun *Punica granatum L.* terhadap steatosis hati pada tikus wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui efek ekstrak daun *Punica granatum L.* terhadap kadar SGOT dan SGPT pada hati tikus wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak
- b. Untuk mengetahui efek ekstrak daun *Punica granatum L.* terhadap gambaran histopatologi hati pada tikus wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak
- c. Untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun *Punica granatum L.* dapat menurunkan kadar enzim hati lebih baik dibandingkan obat kontrol



1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Pengembangan Ilmu

Diharapkan hasil penelitian ini akan memberikan pengetahuan mengenai efek ekstrak daun *Punica granatum L.* terhadap kadar enzim hati dan perubahan gambaran histopatologi hati pada tikus wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak.

2. Manfaat Aplikatif

Diharapkan pembaca akan menggunakan penelitian ini sebagai referensi dan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya tentang hubungan antara diet tinggi lemak dan ekstrak daun *Punica granatum L.* terhadap organ hati



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Obesitas

1. Definisi

Obesitas merupakan keadaan akumulasi jaringan adiposa yang tidak normal atau berlebihan karena ketidakseimbangan konsumsi dan pengeluaran energi. Ini meningkatkan risiko beberapa penyakit metabolik, seperti steatohepatitis, diabetes tipe II, dan penyakit kardiovaskular (Corey and Kaplan, 2014),(Everard and Cani, 2013). Peningkatan berat badan >10% dari berat badan normal disebut *overweight*, dan peningkatan berat badan >20% dari berat badan normal disebut obesitas (Artha et al., 2019). Interaksi genetik, hormon, dan pola makan yang tidak sehat adalah penyebab obesitas (Castro, Macedo-de la Concha and Pantoja-Meléndez, 2017). Faktor risiko obesitas yang signifikan untuk sindrom metabolik, termasuk intoleransi glukosa, hipertensi, dislipidemia, obesitas sentral, hati berlemak, resistensi insulin, aterosklerosis dan diabetes mellitus tipe-2 (Mulyani et al., 2020)(Rahmawati, 2014).

2. Patofisiologi

Ketidakseimbangan kalori masuk dan keluar, serta pola hidup yang tidak bergerak atau tidak bergerak, dapat menyebabkan tumpukan lemak di beberapa bagian tubuh. Kelebihan penumpukan lemak meningkatkan konsentrasi lemak darah dan homeostatis peradangan (Mitchell et al., 2011). Adipokin atau adipositokin adalah zat bioaktif yang menyebabkan peradangan kronis tingkat rendah. Biasanya dihasilkan ketika jaringan adiposa meningkat. Saat jaringan adiposa membengkak, sekresi adipokin pro-inflamasi yang tidak teratur dan pelepasan asam lemak bebas meningkat juga.

Adipokin pro-inflamasi dan asam lemak bebas seperti MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha), TGF- β (Transforming Growth Factor Beta), IL-1 (Interleukin-1), IL-6 (Interleukin-6), leptin, resistin, dan lainnya masuk ke jaringan metabolik seperti otot rangka dan hati. Obesitas menyebabkan fenotipe jaringan adiposa berubah dari makrofag anti-inflamasi (M2) ke pro-inflamasi (M1). Produksi adipokin dari jaringan adiposa anti-inflamasi, termasuk adiponektin dan IL-10 (Interleukin-10) juga . Obesitas juga menyebabkan gangguan seperti inflamasi, resistensi dislipidemia, sindrom metabolik, NAFLD (*Non Alcoholic Fatty liver*



Disease), dan sindrom metabolik lainnya (Gadde *et al.*, 2018) (Brewer and Balen, 2010).

3. Hubungan Obesitas dengan organ hati

Obesitas mempengaruhi berbagai fungsi metabolisme hati. Hal ini terkait dengan perkembangan steatosis dan peradangan terkait *non alcohol fatty liver disease* (NAFLD) serta mendorong perkembangan beberapa penyakit hati lainnya, termasuk hepatitis C dan penyakit hati alkoholik (Corey and Kaplan, 2014). Pola makan diet tinggi lemak dapat menyebabkan perkembangan NAFLD dengan mendorong penumpukan lemak di dalam hati (Pan and An, 2018). Mengonsumsi diet tinggi lemak terbukti meningkatkan berat badan dan mengakibatkan NAFLD, perlemakan hati, kadar lipid darah tinggi, stres oksidatif, dan peningkatan kadar enzim hati. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT dalam darah merupakan indikasi kerusakan sel hati (Polyzos, Kountouras and Mantzoros, 2017).

Perlemakan hati non alkohol adalah infiltrasi trigliserida di hepatosit hingga lebih dari 5% berat organ hati. NAFLD sering dianggap sebagai komponen sindrom metabolik karena hubungannya dengan obesitas, diabetes melitus, hipertensi, dan dislipidemia. Berdasarkan karakteristik histologisnya, NAFLD menunjukkan kerusakan sel hati (pembengkakan dan peradangan), meskipun tidak ada jaringan parut (Huang *et al.*, 2016).

Kumpulan kelainan hati yang terkait dengan obesitas disebut NAFLD, dan termasuk hepatomegali, peningkatan enzim hati, dan histologi hati yang abnormal seperti steatosis, steatohepatitis, fibrosis, dan sirosis. Menurut analisis retrospektif spesimen biopsi hati dari pasien kelebihan berat badan dan obesitas dengan biokimia hati abnormal, autoimun, atau genetik, fibrosis septum adalah 30% dan sirosis adalah 10%. Studi lain yang menggunakan analisis cross-sectional biopsi hati, menunjukkan bahwa pada pasien obesitas, prevalensi steatosis, steatohepatitis, dan sirosis masing-masing sekitar 75%, 20%, dan 2% (Nasution, Adi and Santosa, 2015).

4. Tikus obesitas

Tikus wistar jantan dengan BMI normal berkisar antara 0,45 g/cm² hingga 0,68 g/cm². Tikus dengan BMI di atas 0,68 g/cm² dianggap obesitas. BMI tikus dapat dihitung dengan membagi berat badan (g) dengan panjang² (cm²). Pada tikus, indeks Lee sering digunakan untuk mengukur obesitas. Ini dengan mengalikan akar pangkat 3 dari berat badan (g) dengan panjang



hidung hingga anus (cm) dan dikalikan dengan 1000 (F. Lei et al., 2007). Jika nilai indeks Lee lebih dari 300, tikus dianggap obesitas (Kosnayani et al., 2021).

2.2 Delima (*Punica granatum* Linn)

Delima (*Punica granatum* L.) tumbuh di banyak negara, termasuk Indonesia. Daun delima, yang termasuk dalam famili *Punicaceae* dan termasuk dalam keluarga pohon dan semak, berwarna hijau mengkilap dan berbentuk bulat telur, dapat tumbuh hingga 3 cm (R et al., 2012).

Ekstrak daun delima berperan penting dalam mengatur metabolisme lipid (YU et al., 2017). Ekstrak hidroalkohol dari daun delima menunjukkan sifat anti inflamasi, dan kadar ROS dan potensi membran mitokondria pada karsinoma paru garis sel telah ditunjukkan (Li et al., 2016)(Čolić et al., 2022). Studi in vitro menunjukkan bahwa ekstrak daun delima memiliki tingkat penghambatan kolinesterase tertinggi (Amri et al., 2017). Menurut Pangesti et al., ekstrak daun delima dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan karena kandungan ekstrak daun delima yakni flavonoid, alkaloid, triterpenoid, dan saponin. Adapun dosis yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah 280 mg/kg BB (Pangesti, Nopiyanti, dan Widyasti, 2021).

Diet tinggi lemak dapat menyebabkan obesitas pada tikus, ekstrak daun delima dapat membantu mencegah obesitas dan hiperlipidemia. Efek ini sebagian dimediasi oleh penghentian lipase pankreas dan pengurangan asupan energi (Lei et al., 2007). Daunnya digunakan untuk pengobatan dan pengelolaan kolesterol dan penurunan berat badan (Wang et al., 2018), dan nefropati diabetik (Mestry et al., 2017). Daun tanaman menunjukkan sifat anti-inflamasi, anti-kolinesterase, dan sitotoksik (Bekir et al., 2013).

Selain itu, sifat anti-bakteri dan antibiotik juga dilaporkan dalam penelitian ini (Trabelsi et al., 2020). Selain itu, sifat anti-diabetes juga ditentukan oleh (Mestry et al., 2017), (Pottathil et al., 2020) dan sifat anti-kanker ditemukan di (Wong et al., 2021). Dalam penelitian berbeda, sifat anti ketombe dan anti kutu ditemukan, dan menyimpulkan bahwa ekstrak daunnya dapat digunakan untuk membantu pertumbuhan rambut (Bhinge et al., 2021).

2.3 Kadar SGOT dan SGPT



obesitas adalah penimbunan lemak di atas 20% berat badan normal, yang merupakan masalah kesehatan yang dapat menyebabkan masalah pada banyak individu, termasuk perlemakan hati. Peningkatan kadar Serum Glutamat

Oksaloasetat Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) sebagai akibat dari perlemakan hati, karena sel-sel hati yang kaya akan transaminase dapat hancur atau nekrosis, sehingga meningkatkan kadar transaminase dalam serum. Enzim intrasel masuk ke dalam aliran darah, menyebabkan perubahan dan nekrosis hati (Gowda et al., 2009).

SGOT atau AST adalah enzim yang ada di otot jantung dan hati, tetapi juga di ginjal, pankreas, dan otot rangka. Kecuali cedera seluler, konsentrasinya rendah dalam darah. Enzim SGPT atau ALT, yang banyak ditemukan pada sel hati, efektif untuk mendiagnosis kerusakan hepatoseluler. Enzim ini hanya ada di ginjal, otot rangka, dan jantung dalam jumlah kecil. Jika dibandingkan dengan SGOT, SGPT dianggap lebih akurat dalam menilai kerusakan hati (Gowda et al., 2009).

Ketika membran sel hati rusak, enzim tersebut masuk ke dalam darah dan dapat diukur. Ini terjadi karena kerusakan pada bentuk dan fungsi membran sel hati, yang menyebabkan kadar SGPT lebih tinggi dan lebih cepat daripada SGOT. Peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT seringkali merupakan tanda kerusakan hati yang signifikan (Jong et al., 2018).

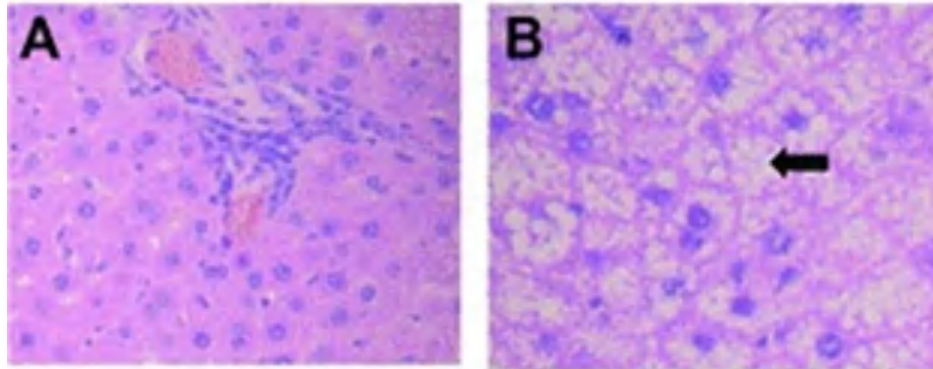
2.4 Histopatologi Hati

Hati terletak di sisi kanan atas rongga abdomen, di tempat diafragma bersentuhan dengan bagian atasnya. Ini adalah bagian tubuh yang paling besar. Hati berwarna coklat kemerahan dengan banyak persediaan darah dan terdiri dari atas bagian lobulus silindris yang panjangnya beberapa beberapa millimeter dan diameternya 0,8 hingga 2 mm. Hati memiliki vena sentralis yang mengalir ke vena hepatis dan kemudian ke vena cava yang mengelilingi lobulus hati. Hepatosit adalah sel hati berbentuk polygonal dengan diameter kurang lebih 30 μ L (Bangle et al., 2021).

Hepatosit memiliki satu atau lebih nukleolus dan menumpuk di atas satu sama lain untuk membuat lapisan sel. Ketika hepatosit berkumpul dalam konfigurasi yang terhubung, mereka membentuk unit struktural yang disebut lobulus hati. Susunan struktural lobulus memungkinkan pembentukan tiga pengelompokan yang berbeda. Yang pertama adalah lobulus segi enam biasa dengan vena sentral di tengahnya. Yang kedua adalah segitiga Kiernan, juga sebagai saluran portal, dengan vena sentral di salah satu sudutnya. Asini terkecil dari hati, adalah yang ketiga (Bangle et al., 2021).



Berdasarkan penelitian carabelli et al. (2011) tikus yang diberikan diet tinggi lemak mengalami steatosis hati. Sel-sel yang ditemukan di hepar berupa hepatosit dan makrofag yang biasa dikenal sebagai sel Kupffer dan sel Itto.



Gambar 1. Histopatologi Hati. Pewarnaan hematosiklin dan eosin. A. kelompok diet pakan standar. B. kelompok diet pakan tinggi lemak yang panah menunjukkan steatosis (Carabelli et al., 2011).

Kandungan lemak berlebihan dalam darah menyebabkan steatosis, perlemakan sel hepar, yang menyebabkan kerusakan hati, yang menyebabkan stres oksidatif dan hiperkolestroleemia. Kondisi ini dapat menyebabkan nekrosis atau bahkan sirosis jika berlangsung lama (Carabelli et al., 2011).

2.5 Semaglutide

Semaglutide adalah obat yang termasuk dalam analog reseptor peptida-1 mirip glukagon yakni GLP-1 *receptor* agonist, yang memiliki efek menguntungkan pada steatosis dan peradangan hati, tetapi tidak pada fibrosis (Polyzos *et al.*, 2022). GLP-1 adalah hormon yang diproduksi di usus dan berperan penting dalam pengaturan gula darah, penurunan nafsu makan, dan peningkatan sensitivitas insulin. Semaglutide bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin, mengurangi sekresi glukagon (hormon yang meningkatkan gula darah), memperlambat pengosongan lambung, dan mengurangi nafsu makan, sehingga membantu mengendalikan kadar gula darah dan penurunan berat badan (Kloock *et al.*, 2024).

Selain digunakan untuk diabetes tipe 2 dan obesitas, semaglutide juga telah mulai menunjukkan efek positif dalam mengelola penyakit hati berlemak (NAFLD), khususnya dalam konteks pengurangan lemak hati dan peradangan yang terkait

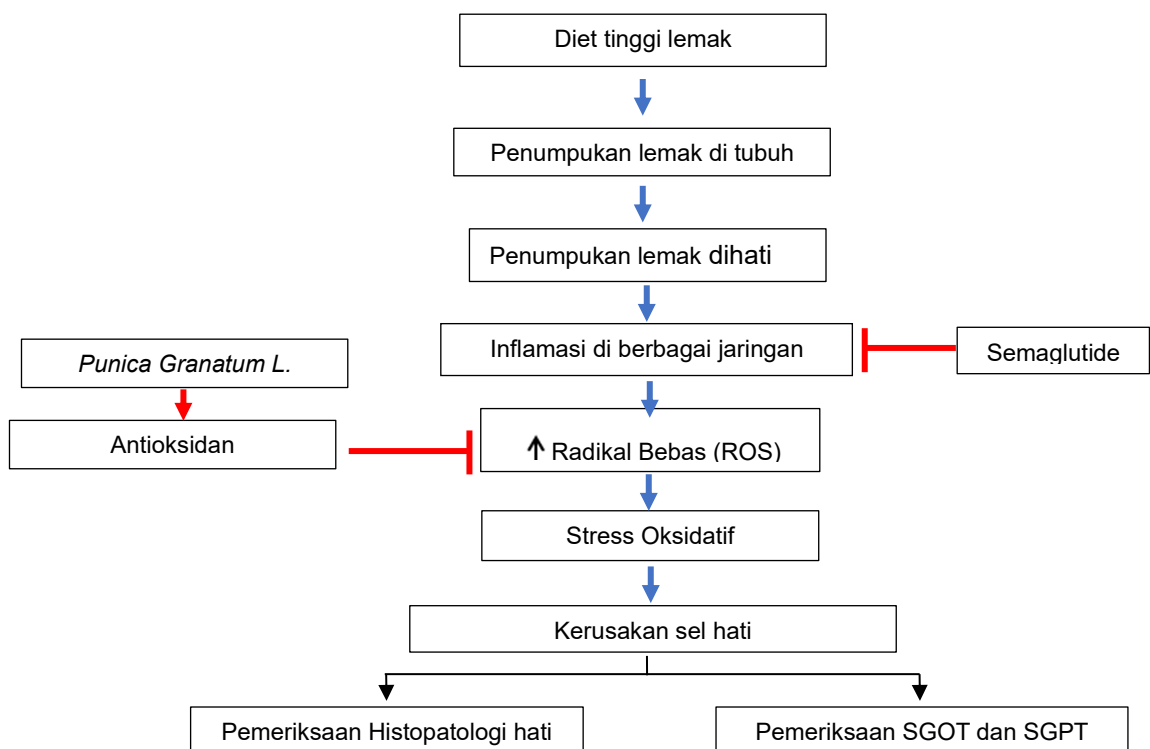
kondisi tersebut. Semaglutide memberikan manfaat tambahan melalui profil metabolik, termasuk pengurangan berat badan, yang merupakan ko utama dalam pengembangan NAFLD dan NASH (Wilding *et al.*, 2021).



Penelitian mengenai semaglutide menunjukkan dapat mengurangi penumpukan lemak di hati dan meningkatkan skor histologis, yang mengindikasikan perbaikan dalam inflamasi hati. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semaglutide dapat menurunkan tingkat steatosis hati, mengurangi peradangan, dan menurunkan kadar enzim hati (seperti ALT dan AST), yang semuanya merupakan indikator penting dalam mengevaluasi progresi NAFLD (Soto-Catalán *et al.*, 2024).

Penurunan lemak hati yang terlihat pada penggunaan semaglutide diperkirakan disebabkan oleh beberapa mekanisme, termasuk penurunan berat badan, perbaikan sensitivitas insulin, dan pengurangan peradangan di hati. Semaglutide mengurangi akumulasi trigliserida dalam hepatosit, yang berperan besar dalam mencegah perkembangan steatosis hati. Selain itu, semaglutide juga membantu menurunkan kadar adipokin inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang berperan dalam peradangan dan kerusakan hati yang terjadi pada NAFLD (Kloock *et al.*, 2024).

2.6 Kerangka Teori



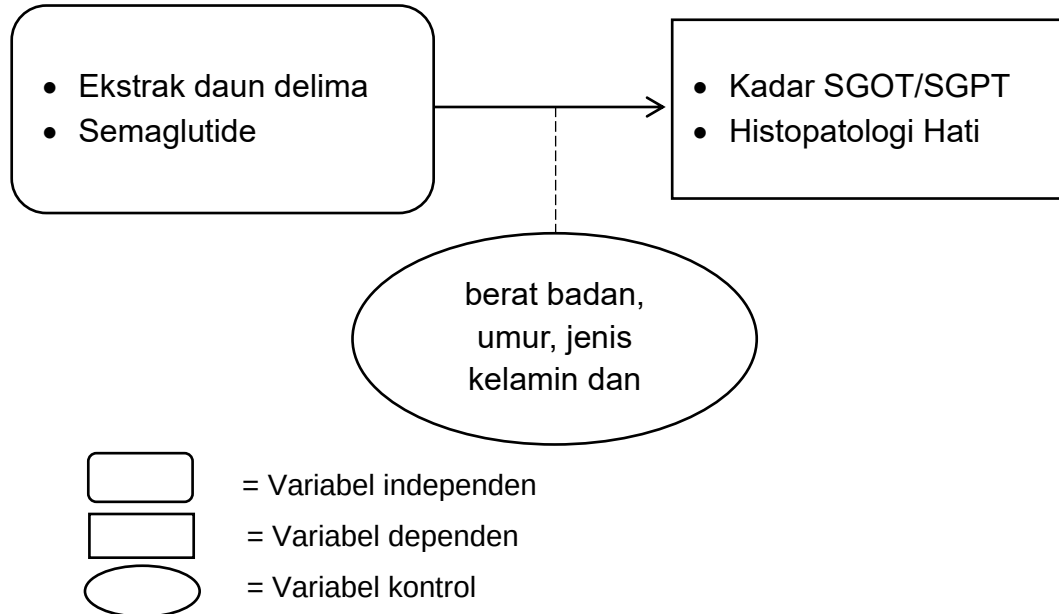
Gambar 2. Kerangka Teori



- ▶ Efek protektif *Punica granatum L.* dan Semaglutide
- ▶ Efek diet tinggi lemak

2.7 Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian dapat disusun secara sistematis berdasarkan penelusuran kepustakaan peneliti, seperti yang ditunjukkan dalam skema berikut:



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

1. Hipotesis Nol (H_0)

- Tidak ada efek ekstrak daun delima terhadap perubahan histopatologi hati pada tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak
- Ekstrak daun delima tidak dapat memengaruhi kadar SGOT dan SGPT
- Ekstrak daun delima tidak dapat menurunkan kadar enzim hati tikus lebih baik dibanding dengan obat kontrol

2. Hipotesis Alternatif (H_a)

- Ada efek ekstrak daun delima terhadap perubahan histopatologi hati pada tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak
- Ekstrak daun delima dapat memengaruhi kadar SGOT dan SGPT
- Ekstrak daun delima dapat menurunkan kadar enzim hati pada tikus obesitas lebih baik dibanding dengan obat kontrol

