

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

*Thioacetamide* (TAA) digunakan sebagai senyawa kimia untuk menginduksi liver fibrosis yang menyerupai sirosis hati pada manusia dalam penelitian-penelitian eksperimental.<sup>1</sup> TAA menghasilkan kondisi kerusakan sel hati dengan melalui mekanisme oksidatif stress yang merusak sel hepatosit.<sup>2</sup> Paparan TAA menyebabkan sirosis yang parah pada tikus selama 12-16 minggu. Paparan TAA dalam jangka pendek hanya menyebabkan kerusakan sel hati dalam tahap awal (*early stage*).<sup>3,4</sup> Penelitian menggunakan TAA dosis 400 mg/kgBB selama 2 minggu menunjukkan perubahan biokimia kerusakan sel hati, nekrosis, peningkatan mitosis sel, apoptosis, dan inflamasi dalam tahap awal.<sup>1</sup>

Kondisi sirosis hati (*Cirrhosis liver*) terjadi ketika sel normal diganti dengan jaringan parut sehingga kinerja fungsi esensial pada tubuh manusia terganggu.<sup>5</sup> Prevalensi penyakit sirosis hati pada tahun 2017 mengalami peningkatan menjadi 10,6 juta kasus dan menyebabkan kematian sebanyak 1,32 juta populasi di dunia.<sup>6</sup> Pasien dengan sirosis hati berisiko mengalami malnutrisi sebesar 20% dan meningkat sebesar 60% dengan komplikasi penyakit lainnya.<sup>7</sup> *Protein Calorie Malnutrition* (PCM) sering terjadi pada pasien yang mengalami penyakit hati dengan prevalensi 50-90% pada pasien dengan sirosis.<sup>8,9</sup> PCM pada sirosis hati disebabkan oleh faktor-faktor yang

berkaitan dengan perubahan status gizi pada pasien seperti penurunan asupan energi sebanyak 13-34%, hipermetabolik dengan *resting energy expenditure* (REE) sebesar >120%, gangguan metabolisme, peningkatan aktivitas  $\beta$ -adrenergic, dan malabsorpsi pada lemak.<sup>9,10</sup> Malnutrisi pada pasien sirosis hati dapat menyebabkan kehilangan massa otot dan jaringan adiposa. Penelitian mengenai massa tubuh tanpa lemak (*lean body mass*) menunjukkan pasien sirosis hati yang mengalami penurunan masa tubuh sebanyak 20-60% dalam penelitian yang berbeda.<sup>11</sup>

Malnutrisi menjadi faktor prognostik yang buruk pada pasien sirosis hati yang berkaitan dengan kelangsungan hidup yang rendah dan komplikasi yang tinggi.<sup>26</sup> Salah satu biomarker yang menjadi tanda pasien sirosis hati mengalami malnutrisi adalah kadar albumin yang digunakan sebagai penentu status gizi dan keparahan penyakit pada pasien kritis.<sup>27</sup> Pasien sirosis hati rentan mengalami penurunan kadar albumin (*hypoalbuminaemia*) yang disebabkan oleh adanya gangguan pada fungsi hati, penurunan kemampuan tubuh dalam mensintesis albumin sebesar 60-80%, serta retensi air dan natrium yang dapat mengencerkan kandungan albumin di ruang ekstraseluler.<sup>28,29</sup> Penurunan kadar albumin sebanyak 1g/dL dapat meningkatkan risiko kematian sebesar 137% dan risiko morbiditas sebesar 89% pada pasien kritis.<sup>30</sup> *The American Association for the Study Liver Disease* (AASLD) merekomendasikan kadar albumin pada pasien sirosis hati dipertahankan pada 3,6-4,5 g/dL.<sup>30-32</sup>

Selain kadar serum albumin, pasien sirosis hati rentan mengalami peningkatan aktivitas transaminase dalam serum. Aktivitas serum *Aspartate*

*Aminotransferase (AST)* dan *Alanine Aminotransferase (ALT)* yang meningkat menunjukkan bahwa adanya kerusakan sel pada hati.<sup>33,34</sup> Penelitian oleh M. Hyder (2013) pada pasien sirosis hati menunjukkan kadar serum AST dan ALT tinggi yang menunjukkan adanya konsentrasi enzim intraseluler hati yang bocor ke dalam sirkulasi yang dimana sebagai tanda kerusakan sel hati.<sup>35</sup> Rekomendasi kadar serum AST normal <40 U/L dan ALT normal <45 U/L.<sup>36</sup>

Pasien sirosis hati yang tidak mampu memenuhi kebutuhan asupan zat gizi melalui asupan oral dapat dipertimbangkan untuk diberikan terapi enteral. Pemberian terapi enteral bertujuan untuk mencukupi kebutuhan zat gizi, mencegah terjadinya gizi buruk, memperbaiki dan mempertahankan status gizi, serta menstimulasi peningkatan fungsi hati dan menurunkan tingkat kematian.<sup>37,38</sup> Pemberian enteral melalui rute *nasogastric* memberikan asupan energi yang lebih tinggi sebesar 1721 kkal dibandingkan dengan asupan oral pada pasien dengan sirosis hati selama 2 minggu.<sup>39</sup>

Formula enteral yang digunakan pada penelitian ini adalah formula enteral Hepatogomax yang berbahan dasar tepung kedelai dan tepung susu kambing untuk penyakit hati yang dikembangkan oleh Rahmadanti, TS pada tahun 2020.<sup>12</sup> Pengembangan Hepatogomax sebagai formula enteral rumah sakit (FERS) dapat mengurangi biaya pengeluaran untuk formula enteral karena terbuat dari bahan pangan lokal dengan harga yang lebih murah dibandingkan dengan formula enteral komersial.<sup>40</sup> Selain itu, formula Hepatogomax telah memenuhi persyaratan diet enteral sirosis hati menurut *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)* dengan mengandung rendah

lemak, daya cerna protein sedang, serta berpotensi mengandung tinggi *branched chain amino acids* (BCAA) dan *medium chain triglycerides* (MCT).<sup>12</sup>

Tepung kedelai digunakan sebagai sumber protein yang mengandung BCAA yaitu valin sebanyak 1,59 g, leusin 2,39 g, dan isoleusin 1,57 g dalam 100 g.<sup>13,14</sup> Belum terdapat penelitian mengenai pengaruh pemberian tepung kedelai terhadap penyakit hati, tetapi pengaruh pemberian kedelai dalam bentuk susu menunjukkan kadar AST dan ALT yang lebih rendah, serta kadar serum albumin yang lebih tinggi dibandingkan kelompok tikus yang diinduksi alkohol.<sup>41</sup> Susu kedelai mengandung valin 0,181 g, leusin 0,297 g, dan isoleusin 0,186 g dalam 100 g yang dimana lebih rendah dibandingkan dengan tepung kedelai.<sup>42</sup> Selain dari tepung kedelai, kandungan BCAA juga terdapat pada tepung susu kambing yaitu valin 9% dan isoleusin 4%.<sup>15</sup> Kandungan BCAA dapat meningkatkan status gizi, meningkatkan kadar albumin, mencegah kerusakan hati yang progresif, dan menstimulasi sintesis protein.<sup>16,17</sup> Pemberian suplementasi BCAA sebanyak 10 mg/kgBB selama 100 hari dapat menurunkan kadar AST dan ALT, serta meningkatkan kadar serum albumin pada tikus sirosis hati.<sup>43</sup>

Bahan selanjutnya yang digunakan sebagai sumber lemak adalah tepung susu kambing yang mengandung lemak sebanyak 4,5% dengan tinggi MCT sekitar 36%.<sup>15,18</sup> Pemberian lemak dalam bentuk MCT digunakan untuk memperbaiki absorpsi asam lemak rantai panjang sehingga mencegah terjadinya malabsorpsi lemak.<sup>19</sup> Penelitian mengenai susu kambing pada tikus dengan *hepatotoxicity* menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan

intervensi susu kambing sebanyak 50 mg/kgBB selama 30 hari dapat menurunkan kadar serum AST menjadi 121,2 U/L dan ALT menjadi 38 U/L, serta mengurangi perubahan histologik seperti inflamasi dan nekrosis pada hati.<sup>44</sup>

Berdasarkan uraian di atas, bahan dasar tepung kedelai dan tepung susu kambing pada formula enteral “Hepatogomax” berpotensi terhadap peningkatan kadar serum albumin, penurunan kadar serum AST dan ALT. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan uji formula enteral Hepatogomax untuk mengetahui pengaruhnya terhadap kadar serum albumin, AST, dan ALT pada tikus Sprague Dawley induksi TAA.

## **B. Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh pemberian formula enteral Hepatogomax berbahan dasar tepung kedelai dan tepung susu kambing terhadap kadar serum albumin, AST, dan ALT pada tikus Sprague Dawley induksi TAA?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian formula enteral Hepatogomax berbahan dasar tepung kedelai dan tepung susu kambing terhadap kadar serum albumin, AST, dan ALT pada tikus Sprague Dawley induksi TAA.

### **2. Tujuan Khusus**

- a) Menganalisis kadar serum albumin, AST, dan ALT pada kelompok tikus Sprague Dawley induksi TAA sebelum pemberian formula enteral Hepatogomax berbahan dasar tepung kedelai dan tepung susu kambing.
- b) Menganalisis kadar serum albumin, AST, dan ALT pada kelompok tikus Sprague Dawley induksi TAA setelah pemberian formula enteral Hepatogomax berbahan dasar tepung kedelai dan tepung susu kambing.
- c) Menganalisis perbedaan kadar serum albumin, AST, dan ALT antar kelompok tikus Sprague Dawley induksi TAA.
- d) Mengetahui dosis formula enteral Hepatogomax yang paling berpengaruh terhadap perubahan kadar serum albumin, AST, dan ALT pada tikus Sprague Dawley induksi TAA.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber pengetahuan dan inovasi dalam pengembangan formula enteral berbasis pangan lokal untuk pasien sirosis hati.

## E. Keaslian Penelitian

**Tabel 1. Matriks Keaslian Penelitian**

No	Nama Peneliti (Tahun)	Tempat	Judul Penelitian	Metode	Variabel	Hasil
1.	Rahmadanti, T.S; Candra, A; Nissa, C. <sup>12</sup> (2020)	Laboratorium Terpadu Universitas Diponegoro; Laboratorium Analisa CV Chem-Mix	Pengembangan Formula Enteral Hepatogomax untuk Penyakit Hati Berbasis Tepung Kedelai dan Tepung Susu Kambing	Eksperimental	Nilai zat gizi; Viskositas; Formula Enteral Berbasis Tepung Kedelai dan Tepung Susu Kambing	Formula P1 (45:55) memiliki kriteria kandungan zat gizi sesuai dengan ESPEN
2	Uchendu, I; Agu, C; Orji O; et.al. <sup>41</sup> (2017)	College of Veterinary Medicine, University of Nigeria, Nigeria	Effect of Soy (Glycine max) Against Alcohol-Induced Biochemical Alteration in Liver of Male Albino Rat	Eksperimental	Kadar serum AST, ALT, ALP, bilirubin, albumin; Susu kedelai	Kadar serum albumin, bilirubin, AST, ALT, dan ALP pada kelompok yang diberikan susu kedelai lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol yang diinduksi alkohol.
3	Milgani, S; Patyar, R; Patyar, S; et.al. <sup>44</sup> (2016)	School of Pharmaceutic al Sciences, Lovely Professional University, Delhi, India	Effect of goat milk on hepatotoxicity induced by antitubercular drugs in rats	Eksperimental	Serum AST, ALT, Jaringan malondialdehyde, aktivitas SOD, histologi liver; Susu Kambing	Penurunan kadar AST, ALT, dan jaringan malondialdehyd, meningkatkan aktivitas SOD mengurangi perubahan histologik (inflamasi dan nekrosis pada hati)
4	Zakaria, Z; Rofiee, M; Somchit, M; et.al. <sup>25</sup> (2011)	Faculty of Medicine and Health Science, Universiti Putra Malaysia	Hepatoprotective activity of dried-and fermented-processed virgin coconut oil	Eksperimental	Kadar serum AST, ALT, ALP, dan histologi liver; Virgin Coconut Oil (VCO)	Penurunan kadar serum AST, ALT, dan ALP, serta mengurangi perubahan histologik (inflamasi dan nekrosis pada hati)
5	Iwasa, M; Kobayashi, Y; Moroka, R; Hara, N; et.al. <sup>43</sup> (2013)	Jepang	Branched chain amino acid supplementation reduces oxidative stress and prolongs survival in rats with advanced liver cirrhosis	Eksperimental	Kadar serum AST, ALT, total bilirubin, albumin, glukosa, dan insulin; Suplementasi BCAA 10 mg/kgBB	Penurunan kadar serum AST, ALT, total bilirubin, dan insulin, serta peningkatan kadar serum albumin

Pada tabel 1 matriks keaslian penelitian menunjukkan bahwa penelitian-penelitian tersebut memiliki persamaan yaitu menggunakan metode eksperimental dengan variabel terikat kadar serum albumin, AST, dan ALT, serta variabel bebas yang berkaitan dengan bahan-bahan pada formula enteral Hepatogomax, yaitu kedelai, susu kambing, dan minyak *virgin coconut oil* (VCO). Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan adanya pengaruh terhadap kadar serum albumin, AST, dan ALT pada subjek tikus dengan penyakit hati. Novelti penelitian yang akan dilakukan adalah formula enteral hepatogomax menggunakan bahan tepung kedelai, tepung susu kambing, minyak kelapa, maltodekstrin dan gula yang dicampur menjadi satu, serta diberikan kepada subjek tikus Sprague Dawley yang diinduksi dengan TAA yang dimana belum pernah dilakukan sebelumnya.