

## Patin sebagai sumber omega 3 untuk menurunkan faktor resiko terjadinya MAFLD karena DM tipe 2

ASAMI RIETTA KUMALA<sup>1</sup>, INDRI NGESTI RAHAYU<sup>2\*</sup>, DODY TARUNA<sup>2</sup>, STEFANUS DJONI HUSODO<sup>2</sup>, ERIC MAYO DAGRADI<sup>2</sup>, JUDYA SUKMANA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Jl. Gadung 1 Komplek Barat RSPAL Surabaya, Jawa Timur, Indonesia, Tel/Fax +62-31-8438750

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Jl. Gadung 1 Komplek Barat RSPAL Surabaya, Jawa Timur, Indonesia, Tel/Fax +62-31-8438750

\*Korespondensi: [drindringestirahayu@gmail.com](mailto:drindringestirahayu@gmail.com); 08175073294

Naskah Masuk 03 Juli 2023, Revisi 18 September 2023, Layak Terbit 30 September 2023

### Abstrak

Diet asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) telah diteliti dan terbukti dapat memodulasi peradangan, namun, hanya sedikit beberapa penelitian yang fokusnya pada patobiologi PUFA dengan menggunakan diet isokalori dan isolipid namun belum dapat dijelaskan apakah patologi terkait tersebut disebabkan oleh komposisi diet PUFA, metabolisme lipid, atau obesitas, karena sebagian besar penelitian membandingkan diet dengan yang diberi makan ad libitum. Stres oksidatif dan mitokondria hati berperan dalam patogenesis penyakit hati berlemak nonalcohol. Omega-3 PUFA memiliki peran protektif yang potensial terhadap kerusakan sel oksidatif yang diinduksi ROS pada tikus organ, terutama di hati. Atenuasi hepatic fibrosis oleh EPA (asam eicosapentaenoic) secara signifikan berhubungan dengan kadar ROS hati. EPA juga menekan peningkatan kadar ROS hati dan penurunan penanda oksidatif serum, seperti 8-isoprostan dan feritin. Ikan patin memiliki kandungan asam lemak tak jenuh ganda omega 3 serta selenium yang merupakan antioksidan sehingga dapat menghambat terjadinya progresifitas kejadian NAFLD maupun MAFLD. Mekanismenya antara lain melalui jalur penghambatan stress oksidatif yang merupakan patofisiologi terjadinya NAFLD maupun MAFLD.

Kata kunci : Ikan patin, PUFA, Omega 3, MAFLD

### Abstract

*Dietary polyunsaturated fatty acids (PUFA) have been investigated and shown to modulate inflammation, however, only a few studies have focused on the pathobiology of PUFA using isocaloric and isolipid diets but it has not been clear whether the associated pathology is caused by dietary PUFA composition, lipid metabolism, or obesity, as most studies compare diets with being fed ad libitum. Oxidative stress and hepatic mitochondria play a role in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Omega-3 PUFAs have a potential protective role against ROS-induced oxidative cell damage in rat organs, especially in the liver. Attenuation of hepatic fibrosis by EPA (eicosapentaenoic acid) is significantly associated with hepatic ROS levels. EPA also suppressed*

*increased hepatic ROS levels and decreased serum oxidative markers, such as 8-isoprostane and ferritin. Catfish contain omega 3 polyunsaturated fatty acids and selenium which are antioxidants so that they can inhibit the progression of NAFLD and MAFLD events. The mechanism, among others, is through the inhibition of oxidative stress which is the pathophysiology of NAFLD and MAFLD.*

*Keywords: catfish, PUFA, Omega 3, MAFLD*

## PENDAHULUAN

Diet asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) telah diteliti dan terbukti dapat memodulasi peradangan, namun, hanya sedikit beberapa penelitian yang fokusnya pada patobiologi PUFA dengan menggunakan diet isokalori dan isolipid namun belum dapat dijelaskan apakah patologi terkait tersebut disebabkan oleh komposisi diet PUFA, metabolisme lipid, atau obesitas, karena sebagian besar penelitian membandingkan diet dengan yang diberi makan ad libitum. Penelitian Khadge dkk. (2018) menggunakan diet cair isokalori dan isolipid (35% kalori dari lemak), dengan perbedaan komposisi omega ( $\omega$ )-6 atau rantai panjang (Lc)  $\omega$  -3 PUFA yang diberi diet berpasangan dan diamati patologi hati, peradangan, dan metabolisme lipid. Model pemberian makan berpasangan yang dilakukan pada penelitian tersebut konsisten dengan isokalori dan tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan konsumsi diet antar kelompok. Sebaliknya, pada variabel berat badan dan berat hati, kadar lipid total dan timbunan lemak perut secara signifikan lebih tinggi pada kelompok tikus yang diberi diet  $\omega$ -6. Analisis profil asam lemak dalam plasma dan hati menunjukkan bahwa tikus pada diet  $\omega$ -6 memiliki lebih banyak asam arakidonat (AA) dalam plasma dan

hati, sedangkan, tikus dengan diet asam lemak  $\omega$ -3, asam eicosapentaenoic (EPA) tidak terdeteksi dan docosahexaenoic acid (DHA) lebih rendah secara signifikan. Analisis histopatologi menemukan bahwa tikus pada diet  $\omega$ -6 mengalami peningkatan yang signifikan dalam steatosis makrovesikular, myelopoiesis ekstramedula (EMM), apoptosis hepatosit dan penurunan penyimpanan glikogen di hepatosit lobular, dan proliferasi hepatosit relatif pada tikus yang diberi diet Lc  $\omega$ -3. Hasil tersebut memperkuat regulasi diet PUFA untuk patologi dan peradangan hati dengan implikasi pengaturan makan secara enteral pada steatosis dan lesi hati lainnya [1].

Panagan, et al. (2011) menulis bahwa ikan patin memiliki kandungan 75,7% air, 16,08% protein, 5,75% lemak, 1,5% karbohidrat, dan 0,97% abu. Apabila kandungan lemak ikan patin dibandingkan dengan ikan gabus yang memiliki kadar lemak 4,0% dan ikan mas yang memiliki kadar lemak 2,9%, didapatkan bahwa kadar lemak pada ikan patin lebih tinggi daripada kedua jenis ikan tersebut [2]. Rukmana dan Yudirachman (2016) menulis bahwa ikan patin memiliki kandungan kolesterol yang rendah, yaitu 21-39 mg / 100 g. Rendahnya

kandungan kolesterol dapat bermanfaat sebagai program diet yang baik, karena dapat mengurangi asupan kolesterol harian [3]. Minyak ikan patin dengan berat 650-870 gram memiliki kadar minyak rata-rata sebesar 3,827%, dimana minyak ikan patin tersebut memiliki kandungan polyunsaturated fatty acids (PUFA) omega-3, dan lemaknya mengandung eicosapentaenoic acid (EPA) sebesar 0,21-2,48% dan docosahexaenoic acid (DHA) sebesar 4,74% (Panagan, et al., 2011). Polyunsaturated fatty acids (PUFA) yang dimiliki oleh ikan patin terdapat diatas 50% dengan monounsaturated fatty acids (MUFA) yaitu asam oleat sebesar 8,43%, dimana kandungan gizi berupa polyunsaturated fatty acid (PUFA) 50% menurunkan kadar kolesterol LDL sehingga mencegah risiko terjadinya penyakit kardiovaskular [3].

Kandungan gizi lain yang dimiliki oleh ikan patin terdiri dari, vitamin A yang dapat mencegah kebutaan pada anak, vitamin B6 yang dapat mencegah kerusakan saraf maupun terjadinya anemia, vitamin B12 yang dapat membantu proses terbentuknya sel darah merah, vitamin D yang dapat membantu dalam kekuatan maupun pertumbuhan tulang, asam amino seperti taurine yang dapat berguna dalam memicu pertumbuhan sel otak balita, selenium yang berguna dalam metabolisme dan merupakan antioksidan, yodium yang dapat mencegah terjadinya penyakit gondok serta mencegah terhambatnya pertumbuhan anak, fluor yang dapat berfungsi dalam menguatkan gigi anak, seng yang dapat membantu kerja enzim dan

hormone, dan yang terakhir ikan patin juga mengandung zat besi yang mudah diserap oleh tubuh [3]. Ikan patin (*Pangasius* sp.) termasuk dalam ikan tawar, dimana banyak ditemukan di sungai – sungai besar Indonesia, terutama pada Sumatera, Kalimantan, dan sebagian di Jawa. Ikan ini tidak hanya dijumpai di Indonesia, tetapi juga di Asia, seperti Vietnam, Thailand, dan China. Ikan patin terdapat dalam berbagai jenis, salah satunya adalah ikan patin jambal (*Pangasius djambal*) dan ikan patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) [4]. Ikan patin adalah omnivora yang merupakan pemakan segala. Makanan ikan patin biasanya adalah moluska, serangga, ikan rucah, biji-bijian, dan udang-udangan pada habitat alaminya [5].



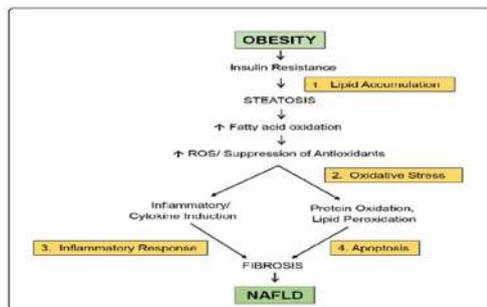
Gambar 1 Ikan patin (*Pangasius* sp.) [5]

Ikan patin memiliki ciri khas dari catfish yaitu mulut yang berada pada ujung dan sedikit ke bawah yang pada sudutnya terdapat kumis pendek berjumlah dua pasang yang berfungsi untuk meraba dan juga kepala yang relatif berukuran kecil. Punggung ikan patin berwarna kebiru-biruan, badan berwarna

putih perak, tanpa ditemukan sisik, serta bentuk badannya memanjang mencapai ukuran lebih dari atau sekitar 120 cm. Sirip ikan patin berada pada beberapa bagian dari tubuhnya, yaitu pada dada terdapat sebuah patil dengan fungsi sebagai senjata yang merupakan jari-jari keras dan 12-13 jari lunak, pada punggung terdapat patil bergigi yang merupakan jari-jari keras, pada perut dengan 6 jari-jari lunak, dan pada dubur dengan 30-33 jari-jari lunak yang berbentuk panjang [3].

**Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD)**

Penyakit perlemakan hati non alkoholik (NAFLD) menyebabkan banyak masalah kesehatan baik pada anak maupun dewasa yang mengalami kegemukan. Penyakit ini erat kaitannya dengan gaya hidup pada masyarakat sekarang yang cenderung memakan makanan yang tinggi karbohidrat dan lemak tetapi rendah protein dan vitamin. Hal ini erat kaitannya dengan peningkatan insiden NAFLD seiring dengan meningkatnya insiden kejadian sindroma metabolik yang meliputi kegemukan (obesitas), peningkatan tekanan darah, kencing manis (Diabetes Mellitus = DM). resistensi insulin perifer, hipertrigliseridemia maupun hyperinsulinemia [6].

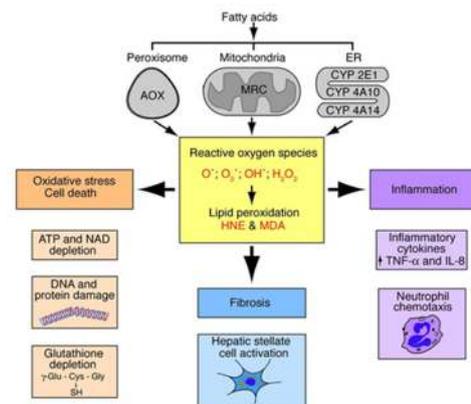


Gambar 2 Mekanisme primer yang terlibat dalam perjalanan NAFLD.

ROS, reactive oxygen species [7].

Prevalensi NAFLD di negara Barat mencapai 15-30% dari seluruh populasi, dan meningkat hingga 58% pada individu yang kelebihan berat badan (overweight) serta mencapai 90% pada individu dengan gemuk tanpa DM [8]. Prevalensi NAFLD di Indonesia sebesar 30,6% dimana didapatkan sebesar 60% pada individu dengan dislipidemia [9]. Penyakit ini dapat berkembang menjadi fibrosis atau sirosis hepatis sebanyak 15-50% dalam kurun waktu 7 tahun dan angka kematiannya sebesar 1,7%. Prevalensi NAFLD meningkat pada pria usia 40 – 49 tahun [10].

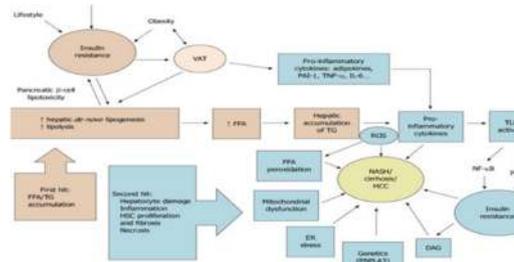
NAFLD sangat berkaitan dengan angka kejadian kegemukan maupun dislipidemia. Hal tersebut sesuai dengan patogenesis terjadinya NAFLD yang sebagian besar karena adanya resistensi insulin, stres oksidatif dan inflamasi yang dapat terjadi pada individu yang gemuk maupun pada kejadian dislipidemia [6,8,9,10].



Gambar 3 Mekanisme kerusakan selular pada NAFLD yang diinduksi oleh lipid [11].

Keadaan resistensi insulin mengakibatkan peningkatan asam lemak bebas yang harus diabsorpsi oleh hati sehingga menimbulkan

keadaan steatosis sebagai pemicu pertama (*first hit*). Hal tersebut akan dilanjutkan dengan berbagai interaksi kompleks (*multiple second hit*) dengan keterlibatan sel hati, sel stelata, sel adiposa, sel Kupfer, mediator-mediator inflamasi dan spesies oksigen reaktif (SOR) yang dapat memicu terjadinya inflamasi (*Non Alcoholic Steato Hepatitis = NASH*) atau berkembang menjadi sirosis hati. Sebagian besar studi epidemiologi menemukan bahwa peningkatan kadar *Aspartate Aminotransferase* (AST) dan *Alanine Aminotransferase* (ALT) yang merupakan beberapa tes fungsi liver yang sering dilakukan dapat dijadikan patokan kecurigaan terhadap kejadian NAFLD, walaupun tidak terlalu spesifik dan sensitif [6].



Gambar 4 Patofisiologi NAFLD menurut “two-hit hypothesis”. VAT, *visceral adipose tissue*; FFA, *free fatty acid*; TG, *triglyceride*; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*; TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor- $\alpha$* ; IL-6, *interleukin-6*; ROS, *reactive oxygen species*; TLR-4, *toll-like receptor-4*; DAG, *diacylglycerol*; ER, *endoplasmic reticulum*; NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*, HCC, *hepatocellular carcinoma*; PNPLA3, *patatin-like phospholipase domain-containing protein-3*; NF- $\kappa$ B, *nuclear factor-kappa B*; JNK, *c-Jun N-terminal kinase*; HSC, *hepatic stellate cells* [12].

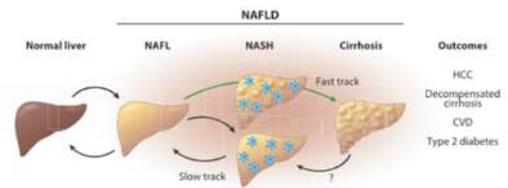


Figure 1

Gambar 5 Perjalanan penyakit NAFLD. CVD, *cardiovascular disease*; HCC, *hepatocellular carcinoma*; NAFL, *nonalcoholic fatty liver*; NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*; NASH, *nonalcoholic steatohepatitis* [13].

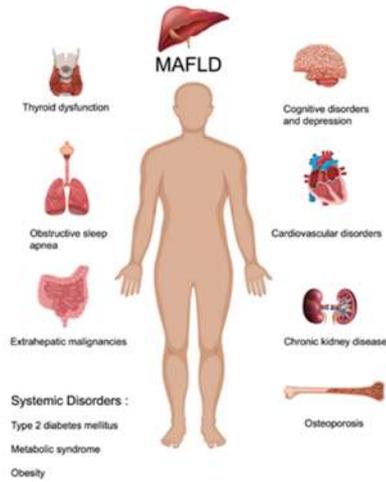
### MAFLD

Terminologi MAFLD didefinisikan sebagai entitas steatosis hati selain adanya kelebihan berat badan atau obesitas, diabetes mellitus, atau bukti disfungsi metabolisme [14]. Disfungsi metabolik terkait penyakit hati berlemak (MAFLD) ditetapkan sebagai kriteria baru untuk mendiagnosis penyakit hati berlemak yang penyebabnya bukan dari asupan alkohol dan virus hepatitis yang menyertai infeksi. Namun, hasil jangka panjang pasien dengan MAFLD jarang. Penelitian Nguyen dkk (2021) bertujuan untuk menggambarkan karakteristik dan kelangsungan hidup jangka panjang dari orang-orang yang memenuhi kriteria untuk nonalcohol penyakit hati berlemak (NAFLD) saja (non-MAFLD NAFLD), baik untuk NAFLD dan MAFLD (NAFLD MAFLD), dan hanya untuk MAFLD (non-NAFLD MAFLD) [15].

Penyakit hati berlemak nonalkohol (NAFLD) mempengaruhi 25% dari populasi orang dewasa dunia dengan prevalensi mulai dari yang

terendah 13% di Afrika hingga yang tertinggi hampir 40% di Amerika Tengah dan Selatan dan terkait dengan beban ekonomi yang besar dan pasien yang miskin hasil. Prevalensi NAFLD terkait erat dengan obesitas dan diabetes tipe 2 (T2DM). Dengan demikian, NAFLD kadang-kadang disebut sebagai manifestasi hati dari sindrom metabolik. Faktanya, penelitian telah menentukan bahwa semakin banyak komponen metabolik yang ada di dalamnya orang dengan NAFLD, semakin tinggi risiko kematian, menyoroti peran penting metabolisme faktor dalam sejarah alam NAFLD. Istilah NAFLD membawa stigmatisasi label "alkohol", yang dapat menyiratkan penyakit sebagai salah satu dari pilihan perilaku pribadi daripada mengenali interaksi kompleks faktor nonpersonal dan nondiet seperti komorbiditas, akses, dan kemampuan untuk berolahraga, serta sosial ekonomi dan budaya lainnya yang lebih luas konteks. Istilah MAFLD yang diusulkan akan mewakili suatu gangguan multisistem yang menjamin diagnosis positif alih-alih rubrik "non-penyakit", seperti yang saat ini digunakan oleh NAFLD. Namun, tidak jelas apakah kriteria yang ditentukan oleh MAFLD akan lebih baik menangkap karakteristik klinis dan hasil jangka panjang dari pasien dengan lemak penyakit hati dibandingkan dengan NAFLD. Data tentang hasil jangka panjang dari orang-orang yang diklasifikasikan memiliki MAFLD juga sangat terbatas, meskipun data tersebut harus penting dalam evaluasi utilitas ini baru klasifikasi penyakit hati berlemak yang diusulkan.

Sebagai tambahan, beberapa penelitian sampai saat ini secara langsung membandingkan kelompok pasien memenuhi kriteria untuk NAFLD tetapi tidak untuk MAFLD, untuk MAFLD tetapi tidak NAFLD, dan mereka yang memenuhi kriteria untuk keduanya kondisi, meskipun informasi tersebut dapat membedakan dengan lebih baik karakteristik dari 2 kondisi ini [15]. Orang yang memenuhi kriteria diagnostik untuk MAFLD tetapi bukan NAFLD yang paling mungkin memiliki fibrosis lanjut dan memiliki semua penyebab tertinggi, terkait CVD, dan kematian penyebab lain dibandingkan dengan mereka yang memenuhi kriteria untuk NAFLD tetapi tidak MAFLD atau mereka yang memiliki keduanya NAFLD dan MAFLD. Orang dengan MAFLD tanpa NAFLD memiliki lebih dari dua kali risiko kematian dibandingkan dengan mereka yang memiliki NAFLD tanpa MAFLD. Ras kulit hitam adalah juga terkait dengan kematian yang lebih tinggi dan studi lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas mekanisme disparitas ini. Orang dengan MAFLD harus diidentifikasi dan dikelola oleh: tim multidisiplin untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas [15].

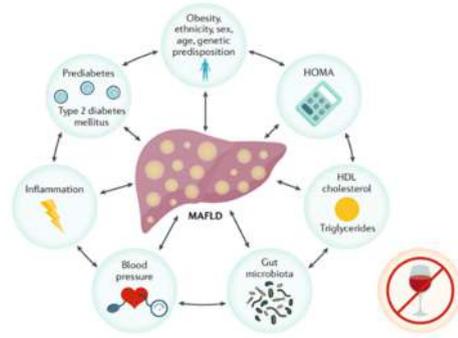


Gambar 6 MAFLD dan hubungannya dengan penyakit ekstrahepatik [14].

Definisi baru "MAFLD" menekankan pentingnya kriteria disfungsi metabolik atau T2DM penting untuk diagnosis penyakit tersebut. Dalam konsep ini, ada juga pasien yang diklasifikasikan dengan NAFLD tetapi bukan MAFLD menurut terminologi baru. Dalam analisis yang dilakukan oleh Angelico et al. [16], 3,5% dari 795 pasien NAFLD melakukannya tidak memenuhi kriteria MAFLD karena tidak kelebihan berat badan atau obesitas dan tidak memiliki kriteria diabetes atau disfungsi metabolik. Wong et al. juga melaporkan bahwa prevalensi yang lebih rendah MAFLD daripada NAFLD di antara pasien kurus adalah karena kurangnya kriteria disfungsi metabolik lainnya di antara pasien kurus. Sejalan dengan data tersebut, tampak bahwa terminology baru akan menghasilkan kelompok yang tidak terklasifikasi, yaitu, "NAFLD tapi bukan MAFLD". Namun, penelitian lebih lanjut menyelidiki karakteristik populasi MAFLD ramping yang baru didefinisikan sangat diperlukan.

T2DM mempercepat perkembangan penyakit, sebagaimana dibuktikan

oleh tingkat yang lebih tinggi dari fibrosis lanjut dan hasil yang merugikan pada pasien diabetes dengan NAFLD. Selain itu, koeksistensi NAFLD dan T2DM dikaitkan tidak hanya dengan peningkatan mortalitas terkait hati tetapi juga dengan penyakit kardiovaskular. dan semua penyebab kematian. Khususnya, diabetes mikrovaskular komplikasi, seperti retinopati, nefropati, dan polineuropati, lebih sering terjadi pada pasien diabetes dengan NAFLD hidup berdampingan, independen dari faktor pengganggu. Oleh karena itu, algoritma stratifikasi lini pertama dengan skor diagnostik non-invasif baru-baru ini direkomendasikan untuk pasien DMT2 dengan NAFLD. FIB-4 dapat mudah dihitung dalam pengaturan klinis ambulan, dan mengidentifikasi pasien dengan FIB-4> mungkin berguna dalam pengakuan tepat waktu dari penyakit parah. Resistensi insulin juga memainkan peran utama dalam perkembangan penyakit. Secara tradisional, resistensi insulin adalah pukulan pertama dari "hipotesis dua pukulan", diikuti oleh stres oksidatif, peroksidasi lipid, dan disfungsi mitokondria sebagai pukulan kedua. Meskipun ada beberapa jalur dalam penyakit perkembangan, resistensi insulin merupakan jalan utama di NAFLD. Pasien dengan resistensi insulin memiliki lebih banyak histologi hati yang parah. Selanjutnya, resistensi insulin merupakan faktor risiko independen untuk fibrosis lanjut [14].



Gambar 7 MAFLD: penyakit baru yang 'lama'. Penyakit hati berlemak terkait metabolik (MAFLD) hadir jika steatosis hati disertai dengan obesitas atau kelebihan berat badan (BMI > 25kg/m<sup>2</sup> putih dan >23kg/m<sup>2</sup> pada individu Asia), diabetes mellitus tipe 2 atau bukti disregulasi metabolik. Setidaknya dua faktor risiko metabolik harus ada untuk definisi disregulasi metabolik: lingkaran pinggang  $\geq 102/88$  cm pada pria dan wanita kulit putih atau  $\geq 90/80$  cm pada pria dan wanita Asia; pradiabetes; peradangan dengan peningkatan kadar protein C-reaktif serum sensitif tinggi; tinggi tekanan darah atau perawatan obat tertentu; penurunan kadar kolesterol HDL; plasma meningkat kadar trigliserida; dan penilaian model homeostasis (HOMA) - skor resistensi insulin  $\geq 2.5$ . Faktor heterogen menyebabkan MAFLD, termasuk etnis, jenis kelamin, kebiasaan diet, kecenderungan genetik, usia, mikrobiota usus dan status metabolisme [17].

### Peran ikan patin sebagai sumber omega 3 untuk menurunkan faktor resiko terjadinya MAFLD

Minyak ikan patin dengan berat 650-870 gram memiliki kadar minyak rata-rata sebesar 3,827%, dimana

minyak ikan patin tersebut memiliki kandungan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) omega-3, dan lemaknya mengandung *eicosapentaenoic acid* (EPA) sebesar 0,21-2,48% dan *docosahexaenoic acid* (DHA) sebesar 4,74% [2]. *Polyunsaturated fatty acids* (PUFA) yang dimiliki oleh ikan patin terdapat di atas 50% dengan *monounsaturated fatty acids* (MUFA) yaitu asam oleat sebesar 8,43%, dimana kandungan gizi berupa *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) 50% menurunkan kadar kolesterol LDL sehingga mencegah risiko terjadinya penyakit kardiovaskular [3].

Kandungan gizi lain yang dimiliki oleh ikan patin terdiri dari, vitamin A yang dapat mencegah kebutaan pada anak, vitamin B6 yang dapat mencegah kerusakan saraf maupun terjadinya anemia, vitamin B12 yang dapat membantu proses terbentuknya sel darah merah, vitamin D yang dapat membantu dalam kekuatan maupun pertumbuhan tulang, asam amino seperti taurine yang dapat berguna dalam memicu pertumbuhan sel otak balita, selenium yang berguna dalam metabolisme dan merupakan antioksidan, yodium yang dapat mencegah terjadinya penyakit gondok serta mencegah terhambatnya pertumbuhan anak, fluor yang dapat berfungsi dalam menguatkan gigi anak, seng yang dapat membantu kerja enzim dan hormone, dan yang terakhir ikan patin juga mengandung zat besi yang mudah diserap oleh tubuh [3]. Ikan patin juga mengandung Selenoneine (2-selenyl-N $\alpha$ ,N $\alpha$ ,N $\alpha$ -

trimethyl-L-histidine) yang memiliki aktivitas penangkap radikal yang kuat dan merupakan senyawa selenium utama dalam ikan seperti tuna dan makarel; konsentrasi yang lebih rendah pada cumi-cumi, nila, babi, dan ayam. Selenium adalah mineral yang terdapat dalam jumlah kecil di dalam tubuh namun sangat dibutuhkan. Senyawa ini telah terbukti dapat menurunkan angka kejadian kanker prostat. Tetapi penggunaan selenium dalam dosis tinggi juga dapat menyebabkan keracunan. Sehingga penggunaan selenium harus dengan dosis yang tepat. Secara alami, selenium banyak terdapat dalam ikan, kerang, daging, telur, dan biji bunga matahari [18].

Penelitian Suryadinata & Wirjatmadi pada tahun 2020 menemukan bahwa selenium terbukti meningkatkan ekspresi antioksidan superoksida dismutase dan glutathione peroksidase, dan menurunkan kadar malondialdehid dalam sel setelah pemberian oral pemberian selenium pada tikus wistar ( $p < 0,05$ ). Selain itu, selenium juga mengurangi jumlah radikal bebas dalam sel; bila diberikan sebelum terpapar asap rokok elektrik. Sehingga didapatkan kesimpulan bahwa selenium oral dapat meningkatkan kadar antioksidan dan menurunkan radikal bebas pada sel jaringan paru-paru karena paparan rokok elektrik [19].

NAFLD adalah ditandai dengan akumulasi triasilgliserol hepatosit (steatosis), yang dapat berkembang menjadi peradangan, fibrosis, dan sirosis (steatohepatitis). Peningkatan lipogenesis, bersama dengan hiperlipidemia dan peningkatan deposisi lemak, berkontribusi pada

nonalcohol penyakit hati berlemak. Hiperglikemia dan hiperinsulinemia menginduksi lipogenesis, sehingga meningkatkan penyimpanan asam lemak di hati. Penyimpanan ini bertambah dengan pengiriman asam lemak melalui diet atau lipolisis dalam jaringan adiposa. Hal tersebut menunjukkan bahwa steatosis hati dicegah oleh asam lemak tak jenuh ganda omega-3 (PUFAs). Asupan makanan yang mengandung omega-3 PUFA menyebabkan sensitisasi insulin di jaringan adiposa dan hati dan peningkatan toleransi insulin pada tikus gemuk. Gen yang terlibat dalam sensitivitas insulin (peroksisom proliferasi reseptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), transporter glukosa (GLUT-2/GLUT-4), dan pensinyalan reseptor insulin (IRS-1/IRS-2)) diatur oleh omega-3 PUFA. Hal tersebut menunjukkan bahwa omega-3 PUFA menurunkan trigliserida intramyofibrillar pada otot dan steatosis hati. Efek terakhir ini dihasilkan di satu sisi, karena penurunan ekspresi enzim lipogenesis dan delta-9 desaturase melalui efek penipisan pada respons sterol elemen pengikat protein-1c (SREBP-1c). Di sisi lain, n-3 asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang (LC PUFA) merangsang oksidasi asam lemak di hati melalui aktivasi reseptor aktif proliferasi peroksisom (PPAR- $\alpha$ ) [20].

Asupan makanan Omega-3 PUFA memiliki efek positif pada perlemakan hati pada pasien dengan penyakit perlemakan hati

non-alkohol (NAFLD), dengan peningkatan ekotekstur hati dan regresi yang signifikan dari kecerahan hati, terkait dengan peningkatan hemodinamik hati. Saat ini, antioksidan sangat diminati karena hubungan yang dijelaskan antara obesitas, kardiovaskular perubahan dan stres oksidatif. Juga, tak jenuh tunggal yang tinggi dan diet asam lemak tak jenuh ganda juga dipertimbangkan karena potensi manfaat mereka pada hipertensi, resistensi insulin dan kadar trigliserida. Banyak penelitian melaporkan bahwa omega-3 tak jenuh ganda asam lemak (omega-3 PUFA) memiliki efek penurunan lipid dalam model hewan dan studi manusia. Itu peningkatan profil lipid terutama disebabkan oleh peningkatan beta-oksidasi asam lemak dan penekanan asam lemak sintesis di hati oleh PUFA. Efek penting dari omega-3 PUFA adalah efek perlindungan terhadap insulin yang diinduksi diet tinggi lemak perlawanan. Mereka mencegah penurunan aktivitas phosphatidyl inositol-3'-kinase (PI3 kinase) dan penipisan protein transporter glukosa GLUT4 di otot. Juga, mereka menghambat aktivitas dan ekspresi glukosa-6-fosfatase hati yang dapat menjelaskan efek perlindungan sehubungan dengan hati yang berlebihan keluaran glukosa yang diinduksi oleh diet tinggi lemak [20]. Stres oksidatif dan mitokondria hati berperan dalam patogenesis penyakit hati berlemak nonalkohol. Omega-3 PUFA memiliki peran protektif yang potensial terhadap kerusakan sel oksidatif yang diinduksi ROS pada tikus organ, terutama di hati.

Atenuasi hepatic fibrosis oleh EPA (asam eicosapentaenoic) secara signifikan berhubungan dengan kadar ROS hati. EPA juga menekan peningkatan kadar ROS hati dan penurunan penanda oksidatif serum, seperti 8-isoprostan dan feritin. Diet berbasis cod dengan kalori terbatas adalah ditemukan sebagai strategi yang berguna untuk menurunkan berat badan, yaitu disertai dengan peningkatan spesifik pada oksidatif penanda stres. Glutathione adalah tripeptida yang mengais racun metabolit, dan telah ditemukan di banyak jaringan mamalia (terutama di hati), dan memainkan peran yang sangat penting dalam sistem pertahanan antioksidan. Kandungan glutathione hati yang berkurang dan total adalah berkurang pada tikus dengan NAFLD. Repleksi kadar n-3 LCPUFA hati oleh n-3 LCPUFA suplementasi diet pada tikus obesitas diet tinggi lemak mengurangi kandungan lipid hati, dengan antioksidan dan respons anti-inflamasi yang mendukung sensitivitas insulin. MDA adalah salah satu produk dari stres oksidatif terbentuk selama proses peroksidasi lipid. Konsentrasi lipo peroksida hati meningkat secara signifikan pada Tikus Wistar dengan steatosis hati karena kekurangan kolin pola makan. Diet (normal/ normolipidic) yang terkait dengan asam lemak omega-3 dapat membalikkan hepatopati sedang menjadi arsitektur hati yang normal, mengurangi kolesterol plasma, trigliserida plasma, puasa glukosa plasma dan peroksidasi lipid hati pada obesitas (diet tinggi

lemak) model tikus perlemakan hati non-alkohol penyakit. Hubungan antara diet standar dan asam lemak omega-3 tidak hanya untuk mencegah perkembangan NAFLD menjadi tahap lanjut, tetapi juga untuk membalikkan modifikasi histopatologis dari NAFLD ke arsitektur hati yang hampir normal. [20].

### Kesimpulan

Ikan patin memiliki kandungan asam lemak tak jenuh ganda omega 3 serta selenium yang merupakan antioksidan sehingga dapat menghambat terjadinya progresifitas kejadian NAFLD maupun MAFLD. Mekanismenya antara lain melalui jalur penghambatan stress oksidatif yang merupakan patofisiologi terjadinya NAFLD maupun MAFLD.

### Daftar Pustaka

- [1] Khadge, S. et al., 2018. Dietary Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids Modulate Hepatic Pathology. *J Nutr Biochem.*, Volume 52, p. 92–102.
- [2] Panagan, A., Yohandini, H. & Gultom, J., 2011. Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Asam Lemak Tak Jenuh Omega-3 dari Minyak Ikan Patin (*Pangasius pangasius*) dengan Metoda Kromatografi Gas. *Jurnal Penelitian Sains*, 14(4), p. 38–42.
- [3] Rukmana, H. & Yudirachman, H., 2016. Sukses Budi Daya Ikan Patin Secara Intensif. 1st ed. : .. 1 ed. Yogyakarta: Penerbit Lily.
- [4] Harmain, R. & Dali, F., 2017. Buku Ajar: Ilabulo Ikan Patin. 1 ed. Gorontalo: UNG Press Gorontalo.
- [5] WWF-Indonesia, 2015. Budidaya Ikan Patin Siam (*Pangasius hypophthalmus*). 1 ed. Jakarta Selatan: WWF-Indonesia.
- [6] Sherif, Z. A. et al., 2016. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Perspectives on US Minority Populations. *Digestive Disease and Science*, doi:10.1007/s10620-016-4143-0.(61(5):), p. 1214–1225.
- [7] Sodhi, K. et al., 2016. Role of Serum Biomarkers in Early Detection of Non-Alcoholic Steatohepatitis and Fibrosis in West Virginian Children. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, Issue 07(01), pp. 1-7.
- [8] Adiwinata, R. et al., Januari 2015 . Tatalaksana Terkini Perlemakan Hati Non Alkoholik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, Issue Vol. 2, No. 1 , pp. 53-59.
- [9] Hasan, I., 2006. Perlemakan Hati Non Alkoholik. In: A. Sudoyo, et al. eds. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Ilmu Penyakit Dalam FKUI, pp. 464-72.
- [10] Hidayati, R., 2013. Korelasi antara Kecepatan Aliran Vena Porta dengan Indeks Massa Tubuh pada Overweight dengan atau tanpa Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Yogyakarta: Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.
- [11] Browning, J. D. & Horton, J. D., 2004. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *The Journal of Clinical Investigation*, Issue Volume 114 Number 2, pp. 147-152.
- [12] Marino, L. & Jornayvaz, F. R., 2015. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, Issue 21(39) , pp. 11053--11076.
- [13] Haas, J. T., Francque, S. & Staels, B., 2016. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annual Reviews of Physiology*, Issue 78 : 18, pp. 1 - 18.
- [14] Kaya, E. & Yilmaz, Y., 2022. Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Multi-systemic Disease Beyond the Liver. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 10(2), p. 329–338.
- [15] Nguyen, V. H., Le, M. H., Cheung, R. C. & Nguyen, M. H., 2021. Differential Clinical Characteristics and Mortality Outcomes in Persons With NAFLD and/or MAFLD. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 19, p. 2172–2181.

- [16] Angelico, F., Pastori, D. & Ben, M. D., 2021. Impact of the New Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) on NAFLD Patients Classification in Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 21(00149-X), pp. S1542-3565.
- [17] Tilg, H. & Effenberger, M., 2020. News & Views: From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volume , pages (), Volume 17, p. 387–388.
- [18] Rayman, M. P., 2012. Selenium and human health. *Lancet* , Volume 379, p. 1256–68.
- [19] Suryadinata, R. V. & Wirjatmadi, B., 2020. Selenium Linked to Increased Antioxidant Levels and Decreased Free Radicals in Lung Tissue of Wistar Rats Exposed to E-Cigarette Smoke. *Journal of Global Pharma Technology*, 12(9), pp. 32-39.
- [20] Popescu, L. A. et al., 2013. Effect of diet and omega-3 fatty acids in NAFLD. *Rom J Morphol Embryol*, 54(3 Suppl), p. 785–790.