

Potensi Kombinasi Naringenin-Liposom Sebagai Anti-Viral dan Anti-Fibrotik dalam Penatalaksanaan Hepatitis C

Ida Ayu Widya Anjani¹, I Wayan Winda Artha¹, Ni Made Ari Purwaningrum¹, Sinta wiranata¹, I Gede Putu Supadmanaba², Desak Made Wihandani²

Abstrak

Penatalaksanaan hepatitis C yang umum diberikan di Indonesia adalah terapi kombinasi Peg-IFN α dan RBV, namun terapi tersebut mempunyai efek samping seperti depresi, hipotiroidisme, memperlambat motorik, risiko kardiovaskular tinggi, dan lain sebagainya. Berdasarkan hal tersebut, maka dibutuhkan alternatif yang dapat meminimalisir efek samping yang ditimbulkan dalam penatalaksanaan hepatitis C, salah satunya menggunakan bahan herbal naringenin. Naringenin adalah flavanon alami yang diketahui memiliki efek hepatoprotektif sebagai anti-viral dan anti-fibrotik pada penatalaksanaan hepatitis C. Metode penulisan yang digunakan dalam karya tulis ilmiah ini adalah metode kajian pustaka. Data yang digunakan berasal dari beberapa sumber literatur yang relevan dan sesuai dengan topik masalah yang dibahas. Naringenin berpotensi sebagai modalitas anti-viral dan anti-fibrotik pada penatalaksanaan hepatitis C. Sebagai anti-viral, naringenin mampu menghambat sekresi virus hepatitis C sebanyak 80% melalui penghambatan aktivitas MTP, ACAT2, dan HMGR. Sebagai anti-fibrotik, naringenin mampu menghambat jalur NF-kB dan TGF- β Smad3, tetapi naringenin memiliki bioavailabilitas dan solubilitas yang rendah, sehingga penyerapannya hanya sebesar 15%. Enkapsulasi naringenin dengan liposom dapat meningkatkan jumlah serapannya pada tubuh, meningkatkan waktu paruh, meningkatkan konsentrasi obat di plasma, serta mudah terkonsentrasi di hati.

Kata kunci: hepatitis C, naringenin, liposom, anti-viral, anti-fibrotik

Abstract

Management for hepatitis C that is commonly given in Indonesia is Peg-IFN α and RBV combination therapy. These therapies have side effects such as depression, hypothyroidism, slowing motor skills, high cardiovascular risk, etc. Alternatives are needed to minimize the side effects of hepatitis C management, like using herbal ingredients. Naringenin is a natural flavanone that is known to have hepatoprotective effects as anti-viral and anti-fibrotic in the management of hepatitis C. This article used the literature review method. The data came from several relevant literature sources and in accordance with the topic of the problem discussed. Naringenin has potential as an anti-viral and anti-fibrotic modality for hepatitis C management. As an anti-viral, naringenin is able to inhibit hepatitis C virus secretion by as much as 80% through inhibiting the activity of MTP, ACAT2, and HMGR. As an anti-fibrotic agent, naringenin is able to inhibit Smad3's NF-kB and TGF- β pathways. Unfortunately, naringenin has low bioavailability and solubility, so the absorption of the drug is only 15%. Encapsulation of naringenin with liposomes can increase the amount of drug uptake in the body, increase half-life, increase drug concentration in plasma, and be easily concentrated in the liver.

Keywords: hepatitis C, naringenin, liposomes, anti-viral, anti-fibrotic

Affiliasi penulis: ¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia. ²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia

Korespondensi: Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Kampus Sudirman, Bali. Email: dmwihandani@unud.ac.id
Telp: +62 813-3877-6244

PENDAHULUAN

Penyakit hepatitis C masih menjadi masalah dalam dunia kesehatan, baik lingkup dunia maupun Indonesia. Hepatitis C dapat menyebabkan infeksi akut ataupun kronis pada organ hati penderita.¹ Mayoritas dari penderita kronis akan berkembang menjadi sirosis hati sebesar 15-30% ataupun kanker hati dalam jangka waktu 20 tahun.² Pada tahun 2015, WHO menyatakan bahwa terhitung 71 juta orang di dunia terinfeksi virus hepatitis C.³ Berdasarkan data WHO di Asia Tenggara tahun 2015, virus hepatitis menyebabkan kematian tiap tahunnya sebanding dengan kematian akibat TB, AIDS, maupun malaria. Kematian akibat virus hepatitis ini meningkat seiring waktu. Lebih dari 90% infeksi akibat virus hepatitis B dan hepatitis C menyebabkan cacat dan kematian.⁴ Berdasarkan data Kemenkes tahun 2014, penduduk Indonesia yang menderita hepatitis B dan C hingga saat ini diperkirakan berjumlah 28 juta jiwa.⁵ Hingga saat ini belum ditemukan vaksin untuk hepatitis C, sehingga pencegahan hanya bisa dilakukan dengan menghindari faktor risikonya.⁶ Penatalaksanaan hepatitis C saat ini lebih tertuju pada hepatitis C kronis dikarenakan seringkali pasien hepatitis C yang datang ke pusat pelayanan kesehatan sudah dalam fase kronis.⁷

Pilihan terapi standar untuk hepatitis C saat ini yang umum diberikan dan tersedia di Indonesia adalah terapi kombinasi antara *Pegylated Interferon- α* (Peg-IFN α) dan ribavirin (RBV). Terapi ini memberikan hasil yang kurang memuaskan, karena pada hepatitis C hanya 40-50% yang berhasil mencapai *sustained virological respons* (SVR). Berbagai keluhan efek samping muncul akibat dari pemberian Peg-IFN α dan RBV.⁶ Dengan adanya penemuan agen *direct acting antiviral* (DAA) yaitu boceprevir (BOC), telaprevir (TVR), simeprevir, sofosbuvir, dan lainnya yang telah direkomendasikan WHO sebagai terapi hepatitis C kronis saat ini adalah.⁸ Kendala saat ini adalah ketersediaan DAA yang terbatas di Indonesia dan harganya yang sangat mahal (Grazoprevir + Elbasvir x 12 minggu, seharga \$58.085 atau Rp 784.437.925 per SVR).^{7,9} Tingginya efek samping yang ditimbulkan

oleh terapi hepatitis C dengan IFN dan RBV, serta harga agen DAA yang tidak terjangkau dan kurang tersedia di Indonesia, maka dibutuhkan suatu terapi sebagai alternatif yang dapat meminimalisir efek samping serta harga yang terjangkau secara ekonomi. Bahan herbal merupakan salah satu bahan alternatif yang berpotensi sebagai terapi dalam penatalaksanaan hepatitis C.

Salah satu bahan herbal yang dapat dikembangkan dalam penatalaksanaan hepatitis C adalah naringenin. Naringenin merupakan salah satu bahan herbal yang termasuk kelompok senyawa flavonoid.¹⁰ Beberapa studi praklinis menunjukkan naringenin dapat berperan sebagai anti-viral dengan menghambat sekresi *Hepatitis C Virus* (HCV) jangka panjang melalui penurunan sekresi HCV. Ini diakibatkan karena penghambatan aktivitas MTP, ACAT2, dan HMGR.¹¹ Naringenin memiliki potensi sebagai agen anti-fibrotik karena kemampuannya sebagai antioksidan dalam menghambat jalur *nucleo factor kappa b* (NF-kB) dan *transforming growth factor β* (TGF- β), *mother against decapentaplegic homolog* (Smad3).¹²

Naringenin memiliki bioavailabilitas dan solubilitas di dalam tubuh yang rendah, sehingga tidak dapat terdistribusi secara efektif ke organ target, dan penyerapan di tubuh hanya 15% dari total yang diberikan.¹⁰ Untuk itu penggunaan teknologi nanopartikel, terutama liposom dapat menjadi pilihan alternatif yang potensial dalam meningkatkan solubilitas dan bioavailabilitas dari naringenin.¹³ Berkaitan dengan hal tersebut, diperlukan pengkajian lebih lanjut terkait potensi naringenin yang terenskapsulasi liposom sebagai agen terapi anti-viral dan anti-fibrotik pada penatalaksanaan hepatitis C.

METODE

Metode penulisan karya ilmiah ini adalah kajian pustaka yang bersumber dari berbagai jurnal dan artikel ilmiah. Data kuantitatif dan kualitatif yang didapat dari jurnal tersebut dikumpulkan dan diurutkan berdasarkan topik yang sesuai, selanjutnya dilakukan penyusunan karya tulis.

Peranan Biogenesis Lemak dan Fibrosis Hati dalam Patogenesis HCV

Virus melalui aliran darah akan menuju hepar dan berproliferasi, namun virus ini juga dapat berproliferasi ekstrahepatik khususnya pada *Peripheral Blood Mononuclear Cell* (PBMC).¹⁴ Pada hepar terjadi perakitan dan sekresi dari virus hepatitis C berhubungan erat dengan biogenesis VLDL. Siklus hidup HCV dalam perakitan dan sekresi virus terkait dengan *very low-density lipoprotein* (VLDL) dan *low-density lipoprotein* (LDL) yang akan beredar di sirkulasi darah.¹⁹ Sekresi virion HCV bergantung pada ekspresi apolipoprotein B (ApoB) yang dikatalis oleh aktivitas MTP. Aktivitas MTP ini dapat meningkatkan proses transfer lipid ke molekul ApoB baru yang akan berkembang di retikulum endoplasma sebagai VLDL. VLDL dijadikan transport oleh HCV sebelum disekresikan keluar dari sel hati.¹⁶ Interaksi antara infeksi HCV, kolesterol, dan metabolisme asam lemak saat ini mendapat perhatian khusus, dikarenakan pada pasien yang terinfeksi HCV kronis menginduksi terjadinya steatosis pada hati. Steatosis hati ini terjadi berkaitan erat dengan sekresi dari VLDL pada sel hati yang terganggu. Steatosis hati juga diakibatkan karena terjadinya degradasi *Fatty Acid* (FA) yang diinduksi oleh HCV-core protein. Ekspresi dari HCV-core protein dapat mereduksi ekspresi dari *peroxisome proliferation activated receptor- α* (PPAR α), reseptor *nuclear* yang terlibat dalam degradasi FA dan regulasi turunan dari mitokondria- β oksidasi (Gambar 1).¹⁷

Aktivitas sistem imun dalam mengatasi infeksi HCV mengakibatkan proses inflamasi di hati dalam jangka waktu panjang. Ketika HCV berada pada sel host maka sel kupffer berperan sebagai *innate immune system*, aktivitas dari sel kupffer ini menghasilkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) mengaktifkan TGF- β sehingga dapat menimbulkan fibrosis. Selain ROS, *matrix metalloproteinase 2* (MMP2), MMP9 dan MMP13 yang aktif oleh sel kupffer juga mampu mengaktifkan TGF- β .¹⁸ TGF- β merupakan gen yang memiliki potensi dalam efek fibrogenik. TGF- β berikatan dengan reseptornya yaitu, TGF- β RII untuk berikatan dengan reseptor TGF- β RI melalui aktivasi protein T β RI.^{12,19} TGF- β RI yang teraktivasi akan memfosforilasi Smad3 pada C-terminal yang menjadi

pSmad3C. pSmad3C akan berikatan dengan Smad4 untuk mengaktifasi HSC.²⁰ Aktivasi *hepato stellate cell* (HSC) ini akan menyebabkan peningkatan matriks ekstraseluler (MES). Proses inilah yang menyebabkan terjadinya fibrosis hati. Pada penderita HCV, Smad7 dan Smad6 mengalami non-aktif sehingga tidak mampu mengontrol fosforilasi Smad3.¹² Aktivasi dari HSC pada pasien HCV juga dapat disebabkan oleh *platelet derived growth factor* (PDGF) yang nantinya akan berikatan pada reseptornya, yaitu PDGFR. Setelah itu *jun-n terminal kinase* (JNK) akan teraktivasi, dan memfosforilasi pSmad3L sehingga HSC teraktivasi dan menghasilkan MES. Di sisi lain, pada penderita HCV kronis *toll like receptors* (TLRs) akan mengaktifkan kompleks *i kappa kinase* (IKK) yang terdiri atas IKK- α , IKK- β , dan IKK- γ . Kompleks ini nantinya akan mengaktifasi NF- κ B, yang akan mengekspresikan interleukin, seperti IL-1 dan IL-10 sebagai faktor inflamasi. Aktivitas IL-1 dan IL-10 ini dapat menyebabkan nekrosis pada hati.²¹

Bagian non struktural pada HCV (NS3) juga turut serta dalam proses inflamasi yang terjadi. Hal ini dikarenakan protein *NADPH oxidase isoform* (Nox 2) pada sel kupffer dan *polymorphonuclear* (PMN) cell teraktivasi sehingga dapat menyebabkan stress oksidatif pada hati, dan kadar lipid peroksidasi akan tinggi. Lipid peroksidasi menginduksi proliferasi HCS & menyebabkan terjadinya pembentukan deposisi kolagen pada hati. Lambat laun kondisi ini akan menimbulkan kerusakan sistemik pada hati sehingga mengganggu dalam pendistribusian GSH (*Glutathione*) pada jaringan yang mengalami kerusakan termasuk jaringan hati. GSH merupakan nonenzimatik reseptor yang menghasilkan enzim *glutathione peroxidase* (GPx) untuk mereduksi H₂O₂ menjadi H₂O dan O₂, namun pada penderita HCV kronis kadar GSH dan GPx dalam hati menurun, sehingga terjadi peningkatan H₂O₂.¹²

Naringenin dan Administrasi Berbasis Liposom Dalam Tatalaksana HCV

Jumlah naringenin yang disesuaikan dan fosfolipid dilarutkan ke dalam etanol dengan *ultrasonic treatment* untuk membentuk larutan yang bersih dan transparan. Lalu fase organik ini diupkan menggunakan *rotary evaporator* berputar di bawah

tekanan rendah pada suhu 45°C untuk menghilangkan etanol. Kemudian ditambahkan *sodium cholate*, kolesterol, dan *isopropyl myristate* pada campuran yang telah diuapkan. Campuran ini kemudian dilarutkan kembali ke dalam etanol, dengan kondisi penguapan yang sama seperti sebelumnya. Setelah proses penguapan akan dihasilkan campuran berupa *dried lipid film*. Air suling ganda kemudian ditambahkan ke *dried lipid film* yang diperoleh untuk menghasilkan larutan terakhir yang disimpan pada suhu 4°C untuk analisis lebih lanjut. Penelitian *in vivo* menggunakan tikus sebagai hewan coba membuktikan bahwa naringenin dapat memberikan efek yang optimal jika diberikan dengan dosis 90 mg/kg.²³ Melalui konversi berdasarkan translasi dosis *Reagan Shaw*, diperoleh dosis potensial naringenin pada manusia sebesar 7,3 mg/kg.²⁴

Naringenin sebagai molekul dengan bioavailabilitas dan solubilitas yang rendah harus dienkapsulasi untuk meningkatkan bioavailabilitas dan solubilitasnya dalam menahan pelepasan naringenin sebelum sampai ke sel target, dan meningkatkan tingkat serapan obat pada sel target. Liposom dapat menjadi salah satu pilihan yang digunakan dalam mengenkapsulasi naringenin karena sifatnya yang akan mudah terkonsentrasi di hati, meningkatkan jumlah serapan obat pada tubuh, meningkatkan waktu paruh dan meningkatkan konsentrasi obat di plasma.²³

Pada penelitian Wang *et al* menunjukkan tingkat penyerapan obat pada naringenin liposom sebesar 17.714,17 ng/mL, jauh lebih besar dibandingkan naringenin bebas yang hanya 2.571,75 ng/mL. Waktu yang diperlukan naringenin liposom hingga menuju ke hati dengan konsentrasi tertinggi adalah selama 15 menit. Hal ini menandakan bahwa naringenin liposom dapat dengan mudah diserap usus halus dan dengan cepat terkonsentrasi di jaringan tubuh terutama jaringan hati.²³

Dalam peranan administrasi secara oral, liposom dapat menghantarkan naringenin hingga ke usus halus tanpa terjadinya degradasi di lambung akibat HCl. Liposom dapat meningkatkan waktu paruh naringenin menjadi $7,92 \pm 0,48$ jam, walaupun waktu paruh yang ditingkatkan hanya beberapa jam disbanding naringenin bebas, namun naringenin liposom dapat mempertahankan konsentrasi plasma

yang jauh lebih stabil dibandingkan naringenin bebas. Pada waktu 25 jam, total konsentrasi plasma naringenin liposom masih berkisar 2.500 ng/mL dibandingkan naringenin bebas yang telah mencapai 0 ng/mL.²⁵

Naringenin liposom setelah melewati lambung akan diabsorpsi di usus halus dengan dua cara yakni dengan serapan paraselular dan serapan transelular pada sel epitel mukosanya. Serapan paraselular terjadi melalui pembukaan kait antar sel (*tight junction*) sehingga naringenin liposom dapat melintasi sel lalu menuju pembuluh darah dan pembuluh limfatik. Penyerapan secara interselular yang dilakukan pada enterosit meliputi difusi partikel melalui lendir untuk akses ke permukaan enterosit, interaksi dengan epitel, transport seluler, endositosis dan penyebaran sistemik.²⁶ Naringenin liposom akan masuk ke sirkulasi darah dan dengan mudah terkonsentrasi di hati melalui vena porta, melintasi sinusoid hati, kemudian diangkat dan disimpan dalam sel kupffer hati. Bergantung pada sifat fisikokimianya, liposom dapat menyaring ke ruang *Disse* dan diendapkan oleh hepatosit.^{26,27}

Naringenin dalam darah dapat dengan mudah terkonsentrasi ke sel hati karena adanya sirkulasi enterohepatik.²³ Walaupun naringenin dapat menyebar dan terserap di jaringan normal, sifat non-toksik pada naringenin tidak akan menyebabkan efek samping yang merusak jika diberikan pada dosis yang tepat.²³ Setelah mencapai sel hati, dan bekerja terutama pada daerah yang terinfeksi virus hepatitis C, naringenin dimetabolisme di hati bersama dengan empedu, lalu disekresikan melalui feses. Sebagian naringenin akan menuju ke ginjal dan disekresikan melalui urin.¹⁰ Liposom yang berukuran lebih dari 6 nm selanjutnya dapat dikumpulkan di dalam kantong empedu, lalu disekresikan ke duodenum melalui *sfincter Oddi*. Liposom akhirnya melintasi seluruh saluran pencernaan dan dibuang dari tubuh melalui feses. Sedangkan pada liposom yang berukuran kurang dari 6 nm akan melintasi ginjal dan disekresikan melalui urin.²⁷

Efek Anti-Viral Dan Anti-Steatosis Pada Sel Hati

Hasil penelitian Nahmias *et al* menunjukkan bahwa naringenin dapat mengurangi sekresi VLDL

dengan menghambat beberapa jalur sinyal metabolisme hati baik secara *in vivo* maupun *in vitro*.¹⁶ Sekresi virus hepatitis C tergantung pada sekresi VLDL, hal tersebut menunjukkan bahwa naringenin dapat digunakan untuk menghambat produksi dan sekresi virus pada sel hati. Naringenin dapat mengurangi sekresi VLDL melalui penghambatan aktivitas dari MTP dan ACAT2, enzim penting dalam perakitan VLDL di sel HepG2.¹⁶ Penghambatan aktivitas dari MTP dan ACAT2 ini menyebabkan penghambatan transfer lipid ke molekul ApoB yang terbentuk di dalam retikulum endoplasma yang akan menjadi partikel VLDL, sehingga proses sekresi HCV dapat terhambat. Selanjutnya, penghambatan sekresi HCV juga diakibatkan karena naringenin mampu menghambat HMGR, sehingga proses bergabungnya HCV dengan *geranylgeranylated* FBL-2 terhambat, yang berpotensi menjelaskan penurunan sekresi RNA HCV.¹¹ Penelitian Goldwasser *et al* menunjukkan bahwa, naringenin menghambat aktivitas MTP sambil menginduksi aktivitas *peroxisome proliferator activated receptor-alpha* (PPAR α). Aktivitas PPAR α oleh naringenin ini dapat mencegah proses akumulasi lipid dan steatosis pada hati. Aktivasi dari PPAR α ini akan menginduksi β -oxidation, serta mereduksi lipogenesis dan sekresi VLDL. Kemudian pengaktifan PPAR α oleh naringenin juga dapat mengurangi steatosis dan efeknya dengan meningkatkan oksidasi asam lemak hati.²⁸ Hal tersebut dibuktikan pada penelitian Nahmias *et al* yang menunjukkan naringenin pada konsentrasi tertentu dapat menghambat sekresi dari ApoB100, HCV *positive strand*, dan HCV *core protein*. Naringenin menghambat sekresi ApoB dengan mengurangi aktivitas *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP) dan *acyl Co-A cholesterol acyl transferase* (ACAT2) pada sel Huh 7.5.1. Pemberian Naringenin pada konsentrasi sebanyak 200 μ M di sel Huh 7.5.1 yang terinfeksi HCV, setelah 24 jam secara signifikan menghambat sekresi HCV sebanyak 80% \pm 10%.¹⁶

Efek Naringenin dalam menghambat aktivitas MTP telah dibuktikan dalam penelitian Nahmias *et al* Pada penelitian ini menunjukkan bahwa naringenin dapat menghambat aktivitas MTP. Semakin tinggi dosis naringenin yang diberikan maka penghambatan aktivitas MTP akan semakin meningkat. Pada

konsentrasi 200 μ M, aktivitas MTP dapat berkurang sebesar 58% \pm 8%.¹⁶

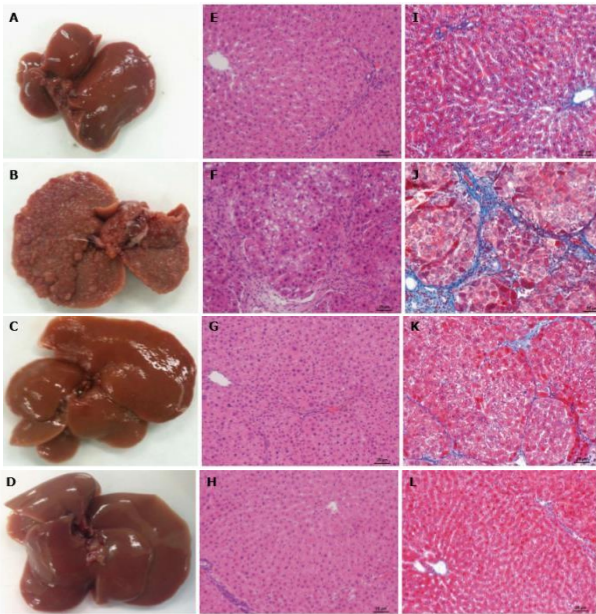
Efek Anti Anti-Proliferasi

Fibrosis merupakan pengendapan material matriks ekstraseluler berlebih pada sel parenkim hati.²⁹ Baru-baru ini terdapat penelitian dari Equino *et al* mengenai pencegahan fibrosis hati secara efektif pada penderita HCV menggunakan naringenin. Naringenin mampu menghambat proses fibrosis melalui dua jalur, yaitu jalur anti-fibrotik dan jalur anti-proliferasi.¹²

Pada umumnya, naringenin akan meningkatkan ekspresi dari Smad6 dan Smad7 yang menghambat jalur *transforming growth factor-beta* (TGF- β) RI yang merupakan reseptor kedua dari laten TGF- β melalui aktivasi protein T β RI.^{12,19} Sehingga TGF- β RI tidak mampu memfosforilasi Smad3 pada C-terminal yang menjadi pSmad3C. pSmad3C akan berikatan dengan Smad4 untuk mengaktifasi HSC.¹⁹ Naringenin pula menghambat aktivasi TGF- β oleh *metalloproteinase matrix-2* (MMP2), MMP9 yang di ekspresikan oleh sel kupffer, dan HSC serta MMP13 oleh sel kupffer.¹⁸ Pemberian naringenin pada penderita HCV kronis dapat meningkatkan kadar GSH dan mengaktifkan GPx sehingga dapat menurunkan tingkat stress oksidatif pada hati, dimana GPx akan mereduksi H₂O₂ menjadi H₂O dan O₂.¹²

Naringenin menghambat PDGF sehingga tidak mampu mengaktifasi *c-Jun N-terminal kinases* (JNK), dan pSmad3L tidak terfosforilasi sehingga HSC tidak mengalami proliferasi. Reseptor pada *Toll-like receptors* (TLRs) mengaktifasi *I κ B kinase* (kompleks IKK), yang terdiri atas IKK- α , IKK- β , dan IKK- γ . Kompleks ini nantinya akan mengaktifasi *nuclear factor* NF- κ B, tetapi naringenin akan menghambat aktivasi tersebut sehingga NF- κ B tidak mampu mengekspresikan interleukin, seperti IL-1 dan IL-10 yang dapat menyebabkan terjadinya nekrosis.²²

Penelitian Aquino *et al* menunjukkan terjadinya penurunan kadar MMP-9 dan MMP-2 setelah diberikan naringenin jika dibandingkan dengan dengan kelompok tikus yang diberikan CCl₄ untuk menginduksi terjadinya fibrosis pada hati tikus ($p < 0.05$).¹² Faktor lain yang dapat diukur dalam proses fibrosis adalah TGF- β , Smad3, dan JNK. Pemberian



Gambar 1. Gambaran makroskopis dan mikroskopis efek naringenin pada hati tikus yang diinduksi CCl_4 . Terdapat gambaran histologis hati menggunakan pewarnaan *mason's trichromic* dan HE. Terdiri dari empat kelompok, yaitu kelompok kontrol (A,E,I), kelompok yang diinduksi CCl_4 (B,F,J), kelompok yang diinduksi CCl_4 + naringenin (C,G,K), kelompok yang diinduksi naringenin saja (D,H,L).¹²

naringenin pada kelompok tikus yang telah diinduksi CCl_4 didapatkan penurunan kadar TGF- β , Smad3, dan JNK yang cukup kontras apabila dibandingkan dengan kelompok yang hanya diinduksi CCl_4 saja. Sedangkan, Smad7 yang berperan dalam penghambatan proliferasi HSC mengalami peningkatan setelah diberikan naringenin.¹²

Gambaran makroskopis pada perlakuan kontrol (A,E,I) pada hati tikus didapatkan hati tampak halus, dan secara mikroskopis tampak sedikit jaringan ikat. Gambaran serupa juga didapatkan pada kelompok Cl_4 + naringenin (C,G,K). Hasil tersebut didapat tidak lepas dari adanya peranan naringenin yang meningkatkan kadar GSH pada hati sebesar 10 kali lipat. Oleh karena kadar GSH meningkat hal tersebut juga berpengaruh pada peningkatan GPx yang merupakan enzim yang digunakan GSH untuk memecah H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2 . Jumlah GPx meningkat sebesar 2,5 kali lipat pada kelompok naringenin + CCl_4 dibandingkan dengan kelompok CCl_4 .¹⁴ Selain itu, kelompok yang hanya diberi naringenin saja (D, H, L) tampak normal seperti

kontrol, hal tersebut menandakan bahwa naringenin tidak bersifat toksik pada hati tikus (Gambar 1).¹²

SIMPULAN

Naringenin merupakan salah satu bahan herbal yang memiliki potensi dalam penatalaksanaan Hepatitis C sebagai antiviral, serta antifibrosis dalam menghambat beberapa jalur sinyal.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk melihat efek naringenin yang di enkapsulasi dengan liposom baik secara *in vivo* maupun uji klinis sehingga dapat diketahui efektivitas naringenin liposom.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ibrahim ARK, Setiawan PB, Soelistijo SA, Nusi IA, Maimunah U, Purbayu H, *et al.* Degree of chronic hepatitis c severity and insulin resistance. The New Armenian Medical Journal. 2019;13(1):27-34.
2. World Health Organization (WHO). Hepatitis C. 2017 (diunduh 28 November 2017). Tersedia dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
3. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report 2017. France: WHO. 2017.
4. World Health Organization Regio Office for South-East Asia. Regional action plan for viral hepatitis in south-east asia: 2016-2021. New Delhi: World Health Organization; 2016.
5. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin: situasi dan analisis hepatitis. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2014.
6. Gani RA, Hasan I, Sanityoso A, Lesmana RA, Wasposito AS, Siregar L, *et al.* Konsensus nasional penatalaksanaan hepatitis c di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2014.
7. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Radosavljevic MP, *et al.* Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. 2011;8(4):212-23.
8. World Health Organization (WHO). Direct-acting anti-virals for the treatment of hepatitis C virus infection. 2017 (diunduh 28 November 2017). Tersedia dari: <https://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection>

9. Rosenthal ES, Graham CS. Price and affordability of direct-acting anti-viral regimens for hepatitis C virus in the United States. *Infect Agent Cancer*. 2016;1–8.
10. Rao PV, Kiran Sdvs, Rohini P, Bhagyasree P. Flavanoid: a review on naringenin. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2017;6(5):27778-83.
11. Goldwasser J, Cohen PY, Yang E, *et al*. Transcriptional regulation of human and rat hepatic lipid metabolism by the grapefruit flavonoid naringenin: role of PPAR α , PPAR γ and LXR α . *PLoS One*. 2010;5(8):e12399.
12. Aquino EH, Zarco N, Grajales SC, Tovar RE, Beltrán REF, Arauz J. Naringenin prevents experimental liver fibrosis by blocking TGF β -Smad3 and JNK-Smad3 pathways. *World J Gastroenterol*. 2017;23(24):4354-68.
13. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, *et al*. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: An update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (23): 7089-103.
14. Moosavy S, Dvoodian P, Nazarnezhad M, Nejatizahed A, Ephtekhar E, Mahboobi H. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection. *Electronic Physician*. 2017;9(10):5646-56.
15. Park C Y, Jun H J, Wakita T, Cheong J H, Hwang S B. Hepatitis C virus nonstructural 4B protein modulates sterol regulatory element-binding protein signaling via the AKT pathway. *J. Biol. Chem*. 2009;284:9237–46.
16. Nahmias Y, Goldwasser J, Casali M, Poll D Van, Chung RT, Yarmush ML, *et al*. Apolipoprotein B–dependent hepatitis c virus secretion is inhibited by the grapefruit flavonoid naringenin. *HHS Public Access*. 2015;47(5):1437–45.
17. Irshad M, Singh Mankotia D, Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (44):7896–909.
18. Arauz J, Moreno MG, Cortés-Reynosa P, Salazar EP, Muriel P. Coffee attenuates fibrosis by decreasing the expression of TGF- β and CTGF in a murine model of liver damage. *J Appl Toxicol*. 2013;33:970-9.
19. Kryger ZB, Sisco M, Roy NK, Lu L, Rosenberg D, Mustoe MT. Temporal expression of the transforming growth factor-beta pathway in the rabbit ear model of wound healing and scarring. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;205(1):78-88. 2007;205:78-88.
20. Yang N, Zhai S. Caffeic acid phenethyl ester attenuates liver fibrosis via inhibition of TGF- β 1/Smad3 pathway and induction of autophagy pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 486(1):22-8.
21. Weiskirchen R, Tacke F. Liver fibrosis: from pathogenesis to novel therapies. *Dig Dis*. 2016; 34 (4):410-422
22. Yoshida H, Watanabe W, Oomagari H, Tsuruta E, Shida M, Kurokawa M. Citrus flavonoid naringenin inhibits TLR2 expression in adipocytes. *J Nutr Biochem*. 2013;24:1276-84.
23. Wang Y, Wang S, Firempong CK, Zhang H, Wang M, Zhang Y, *et al*. Enhanced Solubility and Bioavailability of Naringenin via Liposomal Nanoformulation : Preparation and In Vitro and In Vivo Evaluations. *AAPS PharmSciTech*. 2017; 18 (3):586-94.
24. Reagen-Shaw S, Minakshi N, Nihal A. Dose translation from animal to human studies revisited. *Faseb J*. 2008;22:659-61.
25. Clark AP. Liposomes as drug delivery systems. *Cancer Pract*. 2001;6(4):251–3.
26. Silva AC, Santos D, Ferreira D, Lopes CM. Lipid-based nanocarriers as an alternative for oral delivery of poorly water-soluble drugs : peroral and mucosal routes. *Curr Med Chem*. 2012; 19 (26): 4495–510.
27. Zhang Y, Poon W, Tavares AJ, Mcgilvray ID, Chan WCW. Nanoparticle – liver interactions: Cellular uptake and hepatobiliary elimination. *J Control Release*. 2016;240:332–48.
28. Goldwasser J, Cohen PY, Lin W, Kitsberg D, Balaguer P, Polyak SJ, *et al*. Naringenin inhibits the assembly and long-term production of infectious hepatitis C virus particles through a PPAR-mediated mechanism. *J Hepatol*. 2011; 55 (5):963–71.

-
29. Yoshida K, Murata M, Yamaguchi T, Matsuzaki K, Okazaki K. Reversible human TGF- β signal shifting between tumor suppression and fibrocarcinogenesis: implications of smad phosphoisoforms for hepatic epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Med*. 2016;5(1):7.