

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Hati adalah organ penting dalam tubuh manusia, fungsi utamanya adalah metabolisme dan detoksifikasi. Oleh karena hal tersebut hati akan sering terpapar oleh bahan toksik yang dapat mengakibatkan kerusakan sel hati.¹ Pembentukan radikal bebas yang berlebihan akan mengakibatkan stres oksidatif, yang dapat menimbulkan kerusakan hati.¹ Kerusakan hati yang terjadi dapat meliputi kerusakan struktur maupun gangguan fungsi hati termasuk hepatitis kronis, steatosis alkoholik, fibrosis, sirosis dan karsinoma hepatoselular.² Sedangkan gambaran histopatologi kerusakan hati yang terjadi dapat berupa nekrosis.³ Telah banyak penelitian tentang antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas dan berfungsi sebagai hepatoprotektor.⁴ Salah satu bahan alami yang sudah digunakan untuk memperbaiki fungsi hati adalah Curcuma.⁵ Namun demikian perlu adanya alternatif lain yang dapat digunakan untuk memperbaiki fungsi hati. Propolis mengandung antioksidan dan dipercaya dapat menekan radikal bebas, sehingga perlu adanya penelitian yang lebih mendalam untuk menilai mekanismenya yang digunakan sebagai terapi.⁶

Pada saat ini penyakit hati masih menjadi permasalahan yang serius di dunia, khususnya pada negara berkembang dan menjadi penyebab meningkatnya angka kesakitan dan kematian dunia. Diperkirakan 10% populasi dunia telah

dipengaruhi oleh penyakit hati.⁷ Laporan WHO tahun 2017 menyatakan bahwa penyakit hati menduduki peringkat ke delapan penyebab kematian terbanyak di Indonesia dengan angka kematian 3,37 %, yaitu sekitar 55,860 jiwa.⁸ Di wilayah Asia Tenggara diperkirakan 100 juta orang hidup dengan Hepatitis B kronis dan 30 juta orang hidup dengan hepatitis C kronis. Hepatitis B menyebabkan hampir 1,4 juta kasus baru dan 300.000 kematian. Sementara, Hepatitis C menyebabkan sekitar 500.000 kasus baru dan 160.000 kematian. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas, 2013) menemukan bahwa prevalensi HBsAg adalah 7,2%. Angka ini lebih rendah bila dibandingkan dengan data tahun 2007, yaitu 9,4% pada populasi umum. Diperkirakan 18 juta orang memiliki Hepatitis B dan 3 juta orang menderita Hepatitis C. Sekitar 50% dari orang-orang ini memiliki penyakit hati yang berpotensi kronis dan 10% berpotensi menuju fibrosis hati yang dapat menyebabkan kanker hati. Angka-angka ini menunjukkan bahwa 1.050.000 pasien memiliki potensi untuk menjadi kanker hati. Untuk itu, surveilans Hepatitis B dan Hepatitis C telah dilakukan di kalangan penduduk berisiko tinggi.⁹

Penelitian terdahulu telah banyak dilakukan untuk menilai manfaat dari pemberian propolis. Penelitian menunjukkan bahwa suplementasi propolis dengan 200 mg/kg selama 14 hari dapat menurunkan kebocoran sitosol enzim Laktat Dehidrogenase (LDH), penurunan peroksida lipid dan pemeliharaan seluler konten glutathion tereduksi (GSH) pada hati tikus yang di induksi CCl₄.¹⁰ Pada penelitian lain, ekstrak dari propolis juga terbukti efektif dalam perbaikan pasien demam berdarah dengue, hal ini dapat terlihat pada parameter pemeriksaan hasil laboratorium, kondisi klinis pasien, dan menurunkan lama perawatan.¹¹ Sementara

itu, pada penelitian pengaruh propolis terhadap cedera otak membuktikan bahwa ekstrak propolis berpengaruh dalam penurunan ekspresi TNF- α , apoptosis dan nekrosis jaringan otak tikus model *Traumatic Brain Injury* (TBI).⁶ Penelitian lain juga menunjukkan manfaat dari propolis, pada percobaan sel hati tikus menunjukkan pemberian ekstrak propolis dengan dosis 100 mg/kg BB yang di induksi dengan Thioacetamide (TAA) menunjukkan penurunan kadar CRP yang signifikan.¹²

Pembentukan radikal bebas yang berlebihan akan mengakibatkan stress oksidatif, yang dapat menimbulkan gangguan pada hati.¹³ Karbon tetraklorida CCl₄ dapat menyebabkan kerusakan pada hati yang disebabkan oleh radikal bebas.¹³ Pada pemeriksaan histopatologis, pengaruh pemberian CCl₄ dapat menyebabkan proses inflamasi yang luas¹⁴ Inflamasi yang terkait dengan sitokin termasuk sitokin proinflamasi seperti Tumor Necrosis Factor (TNF)- α dan *transforming growth factor* (TGF)- β , dan sitokin anti inflamasi seperti IL-10, hal tersebut terlibat dalam kerusakan hati¹⁵ Inflamasi juga akan meningkatkan kadar CRP, serum CRP diproduksi oleh sel-sel hepatosit dan dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi interleukin (IL)-6.¹⁵ Ekstrak propolis memiliki kandungan antioksidan yang besar,¹⁶ Flavonoid yang terkandung dalam propolis dapat menghambat oksidasi lipid dan pembentukan lipid peroksida melalui mekanisme penangkapan radikal bebas.¹⁶ Senyawa aktif biologis yang utama terdapat pada kandungan balsamic dan termasuk senyawa polifenol *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE), flavonoid (chrysin, catechin, galangin), turunan stilben (resveratrol), dan asam lemak. CAPE secara signifikan mampu menghambat produksi sitokin dan

limfokin, termasuk TNF- α , IL-2, IL-10, IL-12, dan IFN, dan menghambat proliferasi sel-T.¹⁷ Ekstrak propolis juga terbukti sebagai hepatoprotektor yang dapat menurunkan kadar IL-6, SOD dan mencegah proses fibrosis pada sel hati.⁴ Berdasarkan hasil penelitian yang didapat sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat beberapa manfaat dari bahan aktif flavonoid dan CAPE yang terkandung dalam ekstrak propolis, maka perlu dilakukan penelitian lanjut untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak propolis terhadap penurunan kadar TNF - α dan C-Reaktif Protein pada kerusakan hati yang di induksi oleh CCl₄.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimanakah pengaruh pemberian ekstrak propolis terhadap kadar TNF- α dan C-Reaktif Protein (CRP) pada tikus jantan wistaryang di induksi oleh karbon tetraklorida (CCl₄)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak propolis terhadap kadar TNF- α dan C-Reaktif Protein (CRP) pada tikus jantan wistar yang di induksi oleh karbon tetraklorida (CCl₄).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui perbedaan kadar TNF- α pada tikus jantan wistardiinduksi karbon tetraklorida (CCl₄) yang mendapat ekstrak propolis dosis (3,6 mg, 7,2 mg dan 14,4 mg).
2. Untuk mengetahui perbedaan kadar C-Reaktif Protein (CRP) pada tikus jantan wistardiinduksi karbon tetraklorida (CCl₄) yang mendapat ekstrak propolis dosis (3,6 mg, 7,2 mg dan 14,4 mg).

1.4 Originalitas Penelitian

Penelitian ini berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Propolis Terhadap Kadar kadar TNF- α dan C-Reaktif Protein (CRP) pada Tikus Jantan Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diInduksi oleh Karbon Tetraklorida (CCl₄)”. Adapun penelitian penunjang yang telah ditemukan peneliti sebagai berikut:

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

Nama Tahun Penelitian	Judul	Metode	Hasil
Monika, B. 2012	<i>Propolis Prevents Hepatorenal Injury Induced by Chronic Exposure to Carbon Tetrachloride</i>	Penelitian ekperimental dengan rancangan <i>post test only control group design</i>	Suplementasi propolis 200 mg/kg selama 14 hari dapat menekan aktifitas glutation oksidase dan katalase hepar tikus yang mendapat induksi CCl ₄ 0,15 mL/kg selama 12 minggu
Krisnansari, et al. 2014.	Potensi Hepatoprotektor Propolis Terhadap Hepar	Penelitian eksperimental dengan rancangan <i>pre-</i>	Hasil penelitian menunjukkan bahwa propolis 0,054 gr dan 0,108 gr menunjukkan

	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Yang Diinduksi Karbon Tetrakhlorida	<i>post test control study</i>	aktivitas hepatoprotektif terhadap kerusakan hepar yang diinduksi CCl4 yang ditunjukkan dengan menurunnya IL-6 dan SOD dan persentase kerusakan sel hepar yang lebih rendah.
Soroy, Lardo, et al. 2014	The effect of a unique propolis compound (Propoelix™) on clinical outcomes in patients with dengue hemorrhagic fever.	Penelitian <i>randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial</i>	Propoelix™ dapat mempercepat peningkatan jumlah trombosit dan kadar TNF- α pada pasien DBD.
Dewi AC et all 2014	Efek Ekstrak Propolis terhadap Ekspresi TNF- α , Apoptosis dan Nekrosis Jaringan Otak Tikus Model Traumatic Brain Injury (TBI)	Penelitian ekperimental dengan rancangan <i>post test only control group design</i>	Penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak propolis berpengaruh dalam penurunan ekspresi TNF- α , apoptosis dan nekrosis jaringan otak tikus model TBI
Ahmed, M Karim et all 2012	Anti-Inflammatory Effect Of Different Propolis Extracts In Thioacetamide-Induced Hepatotoxicity In Male Rat	Penelitian ekperimental dengan rancangan <i>post test only control group design</i>	pemberian ekstrak propolis dengan dosis 100 mg/kg BB yang di induksi dengan Thioacetamide (TAA) menunjukkan penurunan kadar CRP yang signifikan.

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Menambah ilmu pengetahuan baru tentang potensi anti inflamasi dari ekstrak propolis dalam menurunkan kadar TNF- α dan C-Reaktif Protein (CRP) pada tikus jantan wistaryang di induksi oleh karbon tetraklorida (CCl₄).

1.5.2 Manfaat Praktis

Diharapkan propolis dapat memberikan manfaat dalam terapi yang berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan dengan cara mencegah/mengurangi stres oksidatif yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄).