

BAB I

PENDAHULUAN

1.2 Latar Belakang

Penyakit hepar didasari oleh mekanisme biokimiawi seluler berupa radikal bebas.¹ Radikal bebas mendasari reaksi seluler pada stres oksidatif sehingga berperan penting dalam patofisiologi berbagai penyakit, termasuk penyakit dan gangguan fungsi hepar.² Kerusakan pada sel hepar akibat obat-obatan dan zat aktif yang bersifat toksik dapat berupa nekrosis sel hepar (hepatosit), kolestasis, gangguan sintesis protein, dan terjadinya akumulasi lemak dalam sel (steatosis).³ Kerusakan sel-sel hati berupa degenerasi hidrofik, kemudian berlanjut menjadi degenerasi melemak, sehingga sel tersebut mengalami kematian atau nekrosis.⁴ Proses kerusakan hepar dapat dicegah dengan peran antioksidan.⁵ Antioksidan yang terdapat didalam propolis dapat dipercaya menekan radikal bebas, namun perlu adanya penelitian lebih lanjut.¹

Penyakit hepar merupakan masalah kesehatan dunia bahkan lebih dari 350 juta jiwa penduduk dunia menderita hepatitis kronik.⁶ Kejadian penyakit hepar sering dikaitkan dengan angka morbiditas.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 Sebagian besar kematian akibat virus hepatitis pada tahun 2015 adalah karena penyakit hati kronis (720.000 kematian karena sirosis) dan kanker hati primer (470.000 kematian karena karsinoma

hepatoseluler).⁹Penderita hepatitis di Indonesia sekitar 0,7-1,2 terbanyak urutan ketiga setelah India dan Cina.¹⁰ Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2010) menyebutkan bahwa sekitar 130 juta orang menderita hepatitis B dan 7 juta orang menderita hepatitis C, 50% berpotensi menderita hepatitis kronik dan 10% berpotensi menderita sirosis hepar dan kanker hepar.¹¹ Hepar adalah organ sentral dalam metabolisme tubuh.¹²Hepar merupakan saluran pencernaan yang terpapar oleh bahan-bahan yang bersifat toksik.¹³Salah satu zat hepatotoksik yang menyebabkan penyakit hepar kronis adalah karbon tetraklorida (CCl₄).¹⁴ Pengaruh pemberian CCl₄ dapat menyebabkan proses stres oksidatif, gangguan keseimbangan hormonal dan reaksi inflamasi kronik yang memicu pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi, termasuk interleukin-1.

Ekstrak propolis mengandung antioksidan yang dapat memperbaiki kerusakan sel hepar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak propolis 0,054 gr dan 0,108 gr menunjukkan aktivitas hepatoprotektif terhadap kerusakan hepar yang diinduksi CCl₄ yang ditunjukkan dengan menurunnya IL-6 , SOD dan persentase kerusakan sel hepar yang lebih rendah.¹⁵ Pemberian ekstrak propolis 8,3 mg berpengaruh terhadap kualitas spermatozoa dan kadar MDA pada epididimis tikus jantan galur Wistar yang terpapar asap rokok.¹⁶ Ekstrak propolis dengan sistem ekstraksi "*continuous multi-stage countercurrent extraction*" (CMCE) adalah *superextraction* propolis poplar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Pasien DBD diobati dengan ekstrak propolis tersebut memiliki tingkat sitokin proinflamasi secara

signifikan lebih rendah pada kelompok yang diobati. Propolis dapat meningkatkan aktivasi dari makrofag, di mana propolis dapat menstimulasi produksi sitokin seperti IL-1 dan TNF- α pada mencit.¹⁷

Ekstrak propolis memiliki senyawa aktif. Senyawa aktif biologis utama ditemukan dalam kandungan balsamic dan termasuk senyawa *polifenol caffeic acid phenethyl ester* (CAPE), flavonoid (chrysin, catechin, galangin), turunan stilben (resveratrol), dan asam lemak. Flavonoid yang terkandung dalam ekstrak propolis menghambat aktivasi *hepatic stellate cells* (HSC), mencegah apoptosis hepatosit dan mengurangi kerusakan hepar. Ekstrak propolis juga sebagai immunoregulator yang dapat meningkatkan status imunitas sehingga dapat melindungi sel hepar dari kerusakan dengan menekan aktivitas sel kupffer dalam menghasilkan ROS dan sitokin yang memperparah keadaan inflamasi.¹⁸ CAPE secara signifikan menghambat produksi sitokin dan limfokin, termasuk TNF- α , IL-2, IL-10, IL-12, dan IFN, dan menghambat proliferasi sel-T.¹⁹ Flavonoid akan menghambat enzim pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 α dan IL-2. Sitokin proinflamasi, IL-1, IL-6 dan TNF- α bertanggung jawab terhadap perubahan metabolik tubuh maupun serangan patogen.²⁰ Mengingat semakin besarnya pengaruh CAPE dan flavonoid yang terkandung dalam ekstrak propolis terhadap penurunan sitokin proinflamasi, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah pemberian ekstrak CMCE propolis berpengaruh terhadap kadar IL-1 dan gambaran histopatologi sel hepar tikus jantan wistar (*rattus norvegicus*) yang di induksi karbon tetraklorida (CCl₄).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimanakah pengaruh pemberian ekstrak CMCEpropolis terhadap kadar IL-1 (interleukin-1) dan gambaran histopatologi sel hepar tikus jantan wistar (*rattus norvegicus*) yang di induksi karbon tetraklorida (CCl₄) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak CMCEpropolis terhadap kadar IL-1 (interleukin-1) dan gambaran histopatologi sel hepar tikus jantan wistar (*rattus norvegicus*) yang di induksi karbon tetraklorida (CCl₄).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan variasi dosis (3,6 mg/200gr, 7,2 mg/200gr dan 14,4 mg/200gr) terhadap kadar IL-1 (interleukin-1) tikus jantan wistar (*rattus norvegicus*) yang di induksi karbon tetraklorida (CCl₄).
2. Mengetahui variasi dosis (3,6 mg/200gr, 7,2 mg/200gr dan 14,4 mg/200gr) terhadap gambaran histopatologi sel hepar tikus jantan wistar (*rattus norvegicus*) yang di induksi karbon tetraklorida (CCl₄).

1.4 Originalitas Penelitian

Hingga saat ini belum ada publikasi penelitian tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak "*Continuous Multi-Stage Countercurrent*

Extraction"(CMCE) Propolis Terhadap Kadar IL-1 (Interleukin-1) Dan Histopatologi Sel Hepar Tikus Jantan Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Di Induksi Karbon Tetraklorida (CCl₄). Adapun penelitian penunjang yang telah ditemukan peneliti sebagai berikut:

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

Nama Tahun Penelitian	Judul	Metode	Hasil
Soroy, Lardo, et al. 2014. ¹⁷	The effect of a unique propolis compound (Propoelix™) on clinical outcomes in patients with dengue hemorrhagic fever.	Penelitian uji klinis dengan Desain <i>randomized controlled trial</i>	Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak propolis dengan sistem ekstraksi " <i>continuous multi-stage countercurrent extraction</i> " (CMCE) dapat mempercepat peningkatan jumlah trombosit dan kadar TNF- α pada pasien dengan DBD
Krisnansari, et al. 2014. ²¹	Potensi Hepatoprotektor Propolis Terhadap Hepar Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i>) Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida	Penelitian eksperimental dengan rancangan <i>pre-post test control study</i>	Hasil penelitian menunjukkan bahwa propolis 0,054 gr dan 0,108 gr menunjukkan aktivitas hepatoprotektif terhadap kerusakan hepar yang diinduksi CCl ₄ yang ditunjukkan dengan menurunnya IL-6 dan SOD dan persentase kerusakan sel hepar yang lebih rendah.
Santoso, et al. 2016. ²²	Pengaruh Pemberian Ekstrak Etil Asetat Buah Dewandaru (<i>Eugenia uniflora</i> L.) Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl ₄).	Penelitian eksperimental dengan <i>randomized control group post test only design</i>	Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi karbontetraklorida dan diberikan ekstrak etil asetat buah dewandaru dapat mengurangi degenerasi melemak dengan memperkecil vakuola-vakuola lemak didalam sitoplasma sel hati. Namun, nekrosis pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ekstrak etil asetat buah dewandaru sudah

				sebagian menunjukkan adanya perubahan pada sel hati mencit.
Maulina, Meutia. 2015. ¹	Pengaruh Pemberian Xanthone Terhadap Gambaran Nekrosis Sel Hepar Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Jantan Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl4)	Penelitian eksperimental dengan <i>randomized control group post test only design</i>		Pemberian xanthone dosis 35, 70 dan 140 mg/KgBB/hari mampu menurunkan nekrosis sel hepar tikus putih jantan yang diinduksi CCl4.
Widodo, Gagus. ²³	Pengaruh Terhadap Interleukin-1 Tikus Yang Diinduksi Obat Anti Tuberkulosis. Quercetin Kadar (IL-1)	Penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan <i>post - test-only control group</i>		Pemberian Quercetin dengan dosis 50 mg/kgBB (Q50) mean±sd (251,65 ± 50,42) adalah dosis yang mendapatkan hasil terbaik dalam menurunkan kadar Interleukin-1. Terdapat pengaruh quercetin terhadap kadar interleukin-1 (IL-1) dalam mengatasi efek hepatotoksik pada tikus yang diinduksi obat anti tuberkulosis

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Diharapkan ekstrak propolis dapat memberikan manfaat sebagai hepatoprotektordan antioksidan dengan cara mencegah/mengurangi stres oksidatif yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl4).

1.5.2 Manfaat Ilmiah

Menambah informasi dan ilmu pengetahuan baru tentang potensi hepatoprotektor ekstrak propolis dalam menurunkan kadar IL-1 (interleukin-1) dan gambaran histopatologi sel hepar tikus jantan wistar (*rattus norvegicus*) yang di induksi karbon tetraklorida (CCl4).