

## I. PENDAHULUAN

Pada umumnya ibu hamil masih mengonsumsi kafein setiap harinya (The Food and Drug Administration Oakridge National Laboratory, 2010). Konsumsi kafein dapat melalui kopi, kola, coklat, teh, *soft drink*, makanan, serta obat-obatan (Nawrot *et al.*, 2002). Sejumlah penelitian pada hewan telah menunjukkan bahwa kafein dapat menyebabkan cacat lahir, kelahiran prematur, mengurangi kesuburan, dan meningkatkan risiko lahir dengan berat badan yang rendah hingga menyebabkan keguguran spontan (Commite on Toxicity, 2001; Weng *et al.*, 2008).

Kafein merupakan senyawa aktif xanthin (1,3,7-trimethylxanthine) yang memiliki berbagai efek farmakologi (Nawrot *et al.*, 2002). Kafein memiliki efek yang menguntungkan berupa stimulasi sistem saraf pusat dan pernafasan yang ditandai dengan berkurangnya rasa lelah dan menghasilkan efek bronkodilatasi yang lemah (Welsh, 2001; Burns *et al.*, 2014). Disisi lain, efek merugikan kafein pun beragam, seperti dapat menyebabkan insomnia, ansietas, meningkatnya tekanan darah dan denyut nadi serta merupakan faktor risiko osteoporosis (Mesas *et al.*, 2011; Drake *et al.*, 2013; Marquina, 2013).

Meskipun belum diperoleh kepastian antara cacat janin dengan konsumsi kafein pada manusia, tetapi kemampuan kafein yang dapat melintasi plasenta menuju sejumlah substansial cairan ketuban, darah tali pusat, plasma dan urin bayi yang baru lahir, serta ekskresi kafein melalui ASI baik pada tikus maupun manusia dapat berpotensi mengganggu perkembangan janin (Mose *et al.*, 2008). Batas aman dalam mengonsumsi kafein pada wanita hamil yaitu kurang dari 300 mg/hari

(Mother to Baby, 2011). Wanita hamil yang mengonsumsi kafein lebih dari 300 mg/hari akan meningkatkan risiko perlambatan pertumbuhan, kelainan skeletal dan keguguran spontan (Committee on Toxicity, 2001). Hal ini dibuktikan dengan penelitian mengenai efek teratogenik kafein pada fetus mencit yang sebelumnya telah dilakukan pada tahun 1960 oleh Nishimura, ia menemukan bahwa kafein dapat menyebabkan kelainan sistem skeletal dan *cleft palate*. Dan didukung oleh bukti penelitian Santoso pada tahun 2004 bahwa kafein dapat menyebabkan kelainan struktur anatomi pada skeleton fetus yaitu tungkai belakang torsi, ekor bengkok, terbentuknya jembatan *costae*, dan menghambat penulangan pada sternum, metacarpus, serta metatarsus fetus.

Menurut Beck dan Urbano (1991), kafein mampu mengintervensi mitosis yaitu menurunkan aktivitas enzim polimerase DNA, menginduksi mitosis pada sel mamal sebelum replikasi DNA pada fase sintesis, menghambat aktivitas enzim fosfodiesterase, menghambat proses osteogenesis dan berpotensi menyebabkan kelainan perkembangan embrio. Pengaruh negatif kafein terhadap janin diperparah dengan adanya perpanjangan waktu paruh kafein pada wanita hamil dari 3,5 jam menjadi 16 jam. Masa perpanjangan waktu paruh pada masa organogenesis akan mengakibatkan terjadinya akumulasi substansial kafein yang potensial mengganggu fetus dan plasenta (EFSA, 2015).

Salah satu solusi untuk mengurangi efek negatif yang disebabkan oleh kafein adalah dengan penggunaan sediaan herbal pada wanita hamil. Karena sebagian masyarakat menganggap bahwa sediaan herbal lebih aman dibandingkan obat-obatan kimia modern (Broussard *et al.*, 2010). Salah satu sediaan herbal yang

populer digunakan pada saat ini adalah propolis. Propolis merupakan suatu zat yang dihasilkan oleh lebah madu yang mengandung senyawa flavon *chrysin* (5,7-dihidroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one) (Jeong *et al.*, 2016), *Caffeic Acid Phenetyl Ester* (50 %), lilin (30 %), minyak esensial (10 %), polen (5 %), dan komponen organik lainnya (5 %) (Franz, 2008). Propolis bersifat lengket yang dikumpulkan dari sari tanaman, terutama dari bunga dan pucuk daun, kemudian dicampur dengan air liur lebah (Marcucci *et al.*, 2001).

Propolis berfungsi memperbaiki kondisi patologis dari bagian tubuh yang sakit, bekerja sebagai antioksidan serta meningkatkan sistem kekebalan tubuh baik humoral maupun seluler (El Sohaimy dan Masry, 2014). Pada percobaan yang dilakukan oleh Bereket C *et al.*, pada tahun 2014, propolis dapat memperbaiki kelainan skeletal pada tikus dengan cara mempercepat osteogenesis. Mungkin hal ini juga berlaku pada fetus yang mengalami hambatan dalam proses osteogenesis akibat terpapar kafein. Penelitian Sartika *et al.*, pada tahun 2013 juga membuktikan bahwa pemberian ekstrak propolis memiliki pengaruh pada perbaikan tulang saat pergerakan gigi ortodonti dengan cara meningkatkan jumlah *osteoblast* secara signifikan. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian pada tahun 2008 yang dilakukan oleh Elwakkad *et al.*, bahwa propolis memengaruhi pembentukan tulang. Kemudian penelitian terbaru pada tahun 2016 oleh Jeong *et al.*, memperlihatkan bahwa pemberian propolis secara signifikan dapat menurunkan konsentrasi maksimum kafein dalam plasma.

Toksisitas reproduksi merupakan salah satu uji toksisitas yang harus dilakukan untuk sediaan herbal dan bahan kimia yang akan dikonsumsi manusia.

Uji toksisitas reproduksi yang sering digunakan adalah uji teratogenitas. Teratologi adalah studi tentang penyebab, mekanisme dan manifestasi embrionik yang cacat (abnormal). Zat kimia yang bersifat teratogen secara nyata dapat memengaruhi perkembangan janin dan menimbulkan efek yang berubah-ubah mulai *letalitas* sampai kelainan bentuk (malformasi) serta keterlambatan pertumbuhan. Prinsip teratologi adalah pemberian senyawa uji pada hewan percobaan pada masa kehamilan dan melihat pengaruhnya terhadap perkembangan fetus sehingga diketahui kemampuan atau potensi toksisitas senyawa terhadap sel janin yang sedang berkembang (Almahdy, 2012).

Berdasarkan hal di atas, peneliti ingin melihat pengaruh pemberian propolis terhadap skeletal fetus mencit yang diinduksi kafein. Penelitian uji teratogen menggunakan metode *in vivo* yaitu menggunakan hewan percobaan mencit putih betina. Dan metode analisa yang digunakan yaitu analisa variansi (ANOVA) satu arah.

