

I. PENDAHULUAN

Hati merupakan organ sentral dalam metabolisme tubuh (Sacher, 2004). Organ ini memiliki fungsi yang kompleks diantaranya memiliki peranan dalam metabolisme karbohidrat, protein, lemak, vitamin dan obat-obatan (Ganong, 2008). Sebagai pusat metabolisme di tubuh, hati rentan terpapar zat kimia yang bersifat toksik sehingga dapat menimbulkan kerusakan (Crawford, 2007) seperti peradangan sel-sel hepar (hepatitis), degenerasi sel bahkan kematian sel (nekrosis) (Robins & Kumar, 1995).

Gangguan fungsi hati menjadi masalah besar di negara maju maupun negara berkembang, terutama di Indonesia (Depkes RI, 2007). Menurut data Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) tahun 2013, sebanyak 20-40% penyakit hati disebabkan oleh obat-obatan dan 50% penderita hepatitis akut merupakan akibat dari reaksi obat terhadap hati. Di Amerika Serikat, terdapat sekitar 2000 kasus gagal hati akut yang terjadi setiap tahunnya dan lebih dari 50% disebabkan oleh obat (Mehta, 2010). Sebuah penelitian di Perancis menunjukkan sekitar 13,9 kasus/100.000 populasi kejadian DILI (Drug Induce Liver Injury) (Mehta, 2010). Sebanyak 14% kasus DILI menyebabkan transplantasi hati bahkan kematian di Singapore (Wai, 2006). Drug Induced Liver Injury (DILI) adalah istilah lain dari hepatotoksik yang diinduksi oleh obat (Cinthya *et al.*, 2012).

Obat yang dikatakan hepatotoksik adalah obat yang dapat menginduksi kerusakan hati (Sonderup, 2006). Obat penginduksi kerusakan hati semakin diakui

sebagai penyebab terjadinya penyakit hati akut dan kronis (Isabel *et al.*, 2008). Asetaminofen, obat Human Immunodeficiency Virus (HIV), troglitazon, anti-konvulsan (seperti asam valproat), analgesik, antibiotik, dan obat anti-kanker adalah agen penyebab umum dari DILI dengan kematian (Tajiri, 2008). Asam valproat merupakan salah satu obat yang bersifat hepatotoksik. Biasanya asam valproat digunakan untuk mengobati penyakit epilepsi. Pada percobaan hewan, asam valproat telah menyebabkan sel hepatosit mengalami degeneratif dan nekrosis dengan mekanisme induksi enzim dan radikal bebas sehingga muncul stress oksidatif yang ditandai dengan meningkatnya lipid peroksidase dan menurunnya kadar glutathion hati (Perucca, 2002).

Bhadauria *et al.*, (2007) mengemukakan bahwa propolis berpotensi sebagai hepatoprotektor pada cedera hepar kronis dengan cara mempertahankan aktivitas antioksidan yang dimiliki. Propolis (lem lebah), suatu produk alam yang dihasilkan oleh lebah madu (*Apis mellifera*, L.) yang telah digunakan selama ribuan tahun untuk pengobatan tradisional (Vidda-Marcos *et al.*, 2008). Produk ini telah menarik minat peneliti dalam beberapa dekade terakhir karena sifat-sifat biologis dan farmakologisnya, antara lain seperti antioksidan (Fabris *et al.*, 2013), anti Inflamasi (Funakoshi-Tago *et al.*, 2015), immunomodulator (Bufalo MC and Sforcin JM, 2015), anti virus (Dota *et al.*, 2011), anti mikroba (Santana *et al.*, 2012), anti bakteri (Seide, 2008), anti kanker (Sawicka *et al.*, 2012) dan hepatoprotektor (Bankova, 2005). Propolis mengandung asam ferulat, asam kafeat dan esternya yaitu caffeic acid phenethyl ester (CAPE) yang berfungsi sebagai hepatoprotektor (Bankova, 2005).

Hepatoprotektor adalah senyawa atau zat yang berkhasiat melindungi sel hati terhadap pengaruh zat toksik yang dapat merusak hati.

Beberapa hasil penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa propolis dapat mencegah kerusakan sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol dan peningkatan dosis propolis dapat meningkatkan daya proteksi kerusakan sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol dengan pemberian dosis propolis 0.0104 ml/ 20 gr BB dan 0.0208 ml/ 20gr/BB (Wulan, 2011). Kemudian juga telah dilakukan penelitian tentang efek protektif propolis terhadap kerusakan hati yang dilakukan pada mencit dengan dosis propolis 25, 50, dan 100 mg/kgBB secara per oral, dapat melindungi hati dari kerusakan yang diinduksi dengan CCL4 (Veronica, 2016). Krisnansari *et al* (2014), juga membuktikan bahwa propolis 0,054 gram dan 0,108 gram dapat memperbaiki fungsi dan perlemakan hati pada tikus. Pemberian propolis 200 mg/kgBB juga memberikan efek protektif, dapat meningkatkan HDL dan menurunkan LDL pada tikus. Kadar kolesterol plasma yang menurun atau dalam batas normal akan membantu organ hati dalam menjalankan fungsi metaboliknya dan kejadian perlemakan hati dapat dicegah (Kolankaya *et al.*, 2002).

Propolis dapat menangkap radikal hidroksi dan superoksida kemudian menetralkan radikal bebas sehingga melindungi sel dan mempertahankan keutuhan struktur sel dan jaringan serta dapat melindungi membran lipid terhadap reaksi yang tidak diinginkan (Bendich, 1992). CAPE mempunyai aktivitas antioksidan 4-6 kali lebih kuat terhadap oksidan dan H₂O₂ dan radikal bebas, dibandingkan vitamin C dan N-acetyl-cystein (NAC) (Nakajima, 2009). CAPE merupakan sisi aktif flavonoid

yang bekerja untuk memaksimalkan aktivitas Scavenger terhadap radikal bebas, dengan cara menurunkan aktivitas radikal bebas sehingga tidak terlalu reaktif (Cadenas and Packer, 2002).

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian propolis terhadap kerusakan hati mencit apakah dapat memberikan efek proteksi terhadap kerusakan hati mencit yang diinduksi asam valproat, serta membandingkan peningkatan dosis propolis dengan efek proteksinya. Tujuan secara khusus yaitu untuk melihat pengaruh propolis terhadap aktivitas SGPT, skor degenerasi sel hati serta skor sel inflamasi (radang) terhadap hepar mencit yang diinduksi asam valproat. Parameter yang digunakan adalah kadar enzim SGPT serta gambaran histologi hati.

