

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Telaah Pustaka

2.1.1. Sodium Nitrit

A. Profil Sodium Nitrit

Sodium nitrit (NaNO_2) adalah senyawa yang berasal dari ikatan antara natrium (Na) dan nitrit (NO_2^-) (Lundberg *et al.*, 2008). Sodium nitrit merupakan senyawa berupa kristal putih dengan berat molekul (BM) sebesar 69, sangat larut di dalam air dan amonia, namun juga dapat larut dalam methanol, etanol, eter, dan piridin (Ambarwati, 2012). Nitrit (NO_2^-) secara alami ditemukan di lingkungan sebagai bagian dari siklus nitrogen bumi. Nitrit (NO_2^-) dapat teroksidasi (berikatan dengan oksigen) menjadi nitrat (NO_3^-) ketika berada di udara, dan nitrat dapat mengalami reduksi menjadi nitrit melalui berbagai proses biologis di dalam tanaman, mikroba, dll (Chan *et al.*, 2001).

Nitrit dapat digolongkan menjadi dua bentuk yaitu, nitrit anorganik dan nitrit organik. Nitrit anorganik dapat dibentuk secara eksogen maupun endogen. Pembentukan secara eksogen biasa ditemukan di lingkungan dalam bentuk yang larut air melalui proses siklus nitrogen. Nitrit anorganik sering berikatan dengan Na^+ or K^+ secara alamiah (Gehle, 2013). Pembentukan secara endogen terjadi di dalam tubuh manusia, bentuk anorganik ini dapat dibentuk melalui dua mekanisme yaitu dengan oksidasi nitrit oksida (NO) dengan perantara L-Arginin dan proses reduksi nitrat dengan perantara enzim xantin oksidoreduktase. Sedangkan nitrit organik merupakan senyawa yang lebih kompleks, dan sebagian besar ditemukan pada produk-produk kesehatan buatan manusia dan bersifat lipofilik (Lundberg *et al.*, 2008).

B. Pemanfaatan Sodium Nitrit

Sodium nitrit merupakan senyawa yang memiliki efek baik dan efek buruk bagi kesehatan manusia. Sodium nitrit sering dimanfaatkan pada industri makanan sebagai pengawet makanan olahan terutama daging dan ikan, seperti kornet, sosis, dan burger (Silalahi, 2005). Penghambatan pembusukan ini dilakukan dengan cara

menghambat pembelahan sel dari bakteri *Clostridium botulinum* serta penghambatan toksin yang dihasilkannya (Lim *et al.*, 2016). Selain sebagai bahan pengawet, sodium nitrit juga dapat memberikan warna merah terang pada daging, serta pemberi aroma (Cahyadi, 2006). Sodium nitrit tidak hanya dimanfaatkan pada industri pangan, namun juga di berbagai industri lain misalnya bidang kedokteran hewan, juga memanfaatkan senyawa ini sebagai relaksan intestinal, vasodilator, agen antidotum sianida, serta bronkodilator. Industri lainnya pun banyak yang memanfaatkan sodium nitrit seperti penggunaan sodium nitrit pada percetakan dan pewarnaan tekstil, *bleaching* serat-serat kaca, reagen laboratorium, pencegah karat, pelapis metal, serta pabrik karet (Chan *et al.*, 2001).

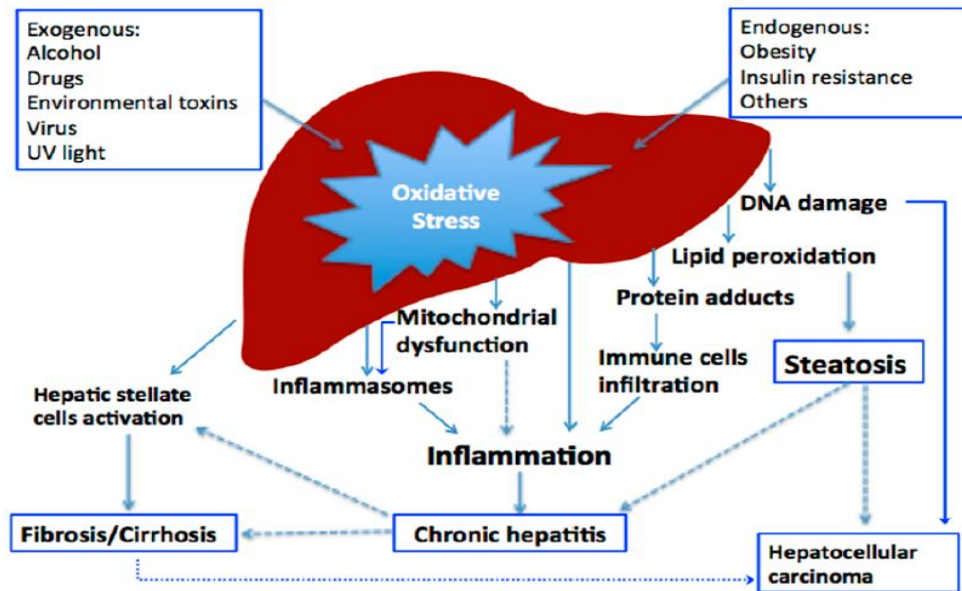
C. Bahaya Sodium Nitrit

Keberadaan dan pemanfaat sodium nitrit yang sangat luas menyebabkan paparan sodium nitrit ke dalam tubuh dapat melalui berbagai cara. Nitrit sebenarnya berada di udara bebas sehingga dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui inhalasi, namun jumlah nitrit yang masuk bersama dengan udara saat bernafas tidak cukup besar untuk menimbulkan efek samping pada tubuh manusia (Ambarwati, 2012). Keberadaan nitrit di tanah jarang dapat masuk ke dalam tubuh manusia secara langsung, pada anak-anak dapat terjadi apabila mereka memasukkan tanah yang mengandung nitrit ke dalam mulut mereka. Kontak langsung antara debu yang mengandung sodium nitrit dengan kulit manusia juga meningkatkan paparan. Paparan sodium nitrit ke dalam tubuh manusia paling utama adalah melalui jalur pencernaan bersamaan dengan makanan dan minuman yang mengandung sodium nitrit baik yang secara alami seperti sayur-sayuran dan buah-buahan, ataupun yang buatan seperti sosis, kornet, dan burger. Pelepasan sodium nitrit pada tanah dan air limbah pembuangan juga dapat berpengaruh jika mengkontaminasi sumber air minum manusia. Makanan dan minuman yang masuk melalui *intake* sehari-hari manusia dapat menyebabkan *overexposure* (Chan *et al.*, 2001).

Konsumsi sodium nitrit yang berlebihan akan dapat menyebabkan beberapa efek buruk terhadap tubuh terutama akibat hipoksia jaringan. Hipoksia ini dapat

terjadi akibat reaksi nitrit dengan hemoglobin pada darah manusia yang membentuk methemoglobin, yang afinitasnya terhadap oksigen tidak sebesar hemoglobin. Pada keadaan normal, kadar Methemoglobin adalah < 1% dari total hemoglobin. Kadar methemoglobin 3-15% dapat menyebabkan sianosis. Gejala seperti pusing, *fatigue*, *dyspneu*, serta *nausea* dapat terjadi apabila kadarnya >20%, dan dapat meningkatkan angka mortalitas jika mencapai >70% (Gehle, 2013). Penurunan afinitas hemoglobin terhadap oksigen ini mengakibatkan penurunan distribusi oksigen ke seluruh jaringan tubuh manusia sehingga terjadilah hipoksia, yang selanjutnya dapat mengakibatkan jejas sel, neurodegenerasi, bahkan apoptosis (kematian sel). Ambarwati (2012) mengatakan bahwa ikatan antara nitrit dan hemoglobin juga akan menginduksi pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) yang akan menyebabkan stres oksidatif pada membran sel eritrosit yang menyebabkan eritrosit mengalami hemolisis. Konsumsi sodium nitrit juga bisa menyebabkan anemia, dengan adanya penelitian yang menunjukkan hasil penurunan angka eritrosit dan hemoglobin pada konsumsi sodium nitrit secara berlebihan (Ambarwati, 2012).

Li *et al.* (2015) menyatakan bahwa peningkatan pembentukan ROS yang berujung pada stres oksidatif akan menyebabkan berbagai kerusakan hepar, yang merupakan target utama dari ROS. Kerusakan hepar akibat adanya stres oksidatif terjadi akibat efek stres oksidatif terhadap berbagai jenis sel yang ada di hepar. Sel parenkim hepar merupakan subjek utama dalam terjadinya kerusakan hepar akibat stres oksidatif, hal ini diakibatkan produksi ROS oleh mitokondria, mikrosom, serta peroksisom yang ada pada sel tersebut. Selain itu, sel kupffer, sel stellata hepar, serta sel endotel juga bersifat sensitif terhadap stres oksidatif. Stres oksidatif dapat menginduksi sel kupffer untuk menghasilkan berbagai sitokin, misalnya TNF- α yang akan meningkatkan kejadian apoptosis serta inflamasi. Peningkatan aktivitas sel stellata hepar akibat stres oksidatif dapat menyebabkan sirosis hepatik. Melalui berbagai mekanisme, stres oksidatif yang terjadi pada hepar sangat berbahaya karena dapat menyebabkan berbagai kerusakan kronis pada hepar seperti sirosis hepatik, hepatitis kronis, serta karsinoma hepatoseluler (gambar 1) (Li *et al.*, 2015).



Gambar 1. Mekanisme kerusakan hepar akibat stres oksidatif (Li *et al.*, 2015)

Nitrit juga dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular (Chan *et al.*, 2001). Paparan nitrit terus-menerus yang selanjutnya akan dimetabolisme menjadi nitrit oksida (NO) dapat menyebabkan pelepasan ion kalsium (Ca^{2+}) dari sel-sel otot polos, termasuk sel pembuluh darah, yang selanjutnya menyebabkan relaksasi dan vasodilatasi. Efek ini selanjutnya dapat menyebabkan hipotensi, peningkatan denyut nadi (takikardi), dan penurunan kemampuan darah membawa oksigen ke jaringan (hipoksia). Vasodilatasi yang terjadi di arteri cerebri media ditambah dengan peningkatan tekanan cairan serebral juga dapat menyebabkan nyeri kepala. Namun efek vasodilatasi juga dapat bermanfaat dalam pengobatan penyakit kardiovaskular (Gehle, 2013).

Sodium nitrit juga dapat mengganggu fungsi otak baik pada anak ataupun dewasa. Hipoksia yang terjadi akibat peningkatan methemoglobin dapat menyebabkan penurunan perfusi dan penurunan produksi ATP (Harper *et al.*, 2015). Stres oksidatif juga dapat menyebabkan kerusakan otak melalui dua mekanisme yaitu inhibisi pada enzim *acetylcholine esterase* (AChE) (menyebabkan terhambatnya metabolisme seluler) dan meningkatkan aktivitas *lactate dehydrogenase* (LDH)

(Amin *et al.*, 2016). Hal ini dapat menyebabkan terjadinya pusing (*dizziness*), penurunan kesadaran, kejang, serta penurunan aktivitas motorik (Harper *et al.*, 2015).

Penelitian mengenai kanker yang diinduksi sodium nitrit juga telah banyak dilakukan (Amin *et al.*, 2016). Hasil yang paling kuat serta bukti yang paling konsisten mengenai kanker adalah terjadinya kanker pada traktus gastrointestinal, terutama kanker gaster. Beberapa kanker yang dilaporkan berkaitan dengan konsumsi nitrit adalah kanker otak, ginjal, testis, serta non Hodgkin lymphoma (Harper *et al.*, 2015). Kejadian kanker ini berkaitan dengan terjadinya peningkatan nitrosasi (ikatan dengan nitrogen oksida) pada mioglobin sehingga terbentuk nitrosmioglobin yang merupakan agen karsinogenik (Petrova *et al.*, 2011).

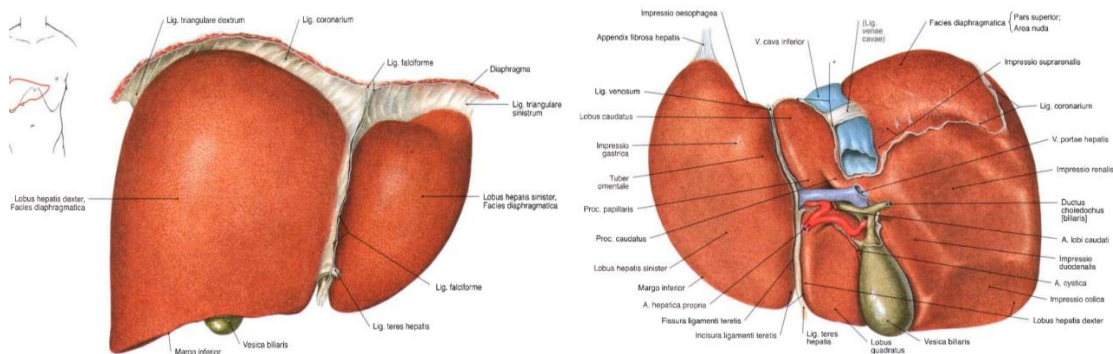
2.1.2 Hepar

A. Anatomi Hepar

Hepar merupakan organ visceral terbesar yang terdapat pada tubuh manusia, dengan berat 1200-1500 gram, atau sekitar 1/50 berat badan orang dewasa dan 1/18 berat badan bayi. Hepar bertekstur lunak, lentur, dan terletak di regio dekstra superior cavitas abdominalis. Hepar memiliki dua facies yaitu facies diaphragmatica merupakan permukaan atas hepar yang terletak di bawah kubah diafragma berbentuk cembung, sedangkan permukaan bawah hepar disebut facies visceralis (caudalis/posteroinferior) tidak beraturan dan membentuk cetakan organ viscera yang berdekatan (Snell, 2012).

Secara umum hepar terbagi menjadi dua lobus yaitu lobus dekstra dan sinistra, yang dipisahkan oleh ligamentum falciformis, pada bagian inferior disebut dengan fisura ligamentum teres dan pada bagian posterior disebut fisura ligamentum venosum. Ukuran lobus dekstra enam (6) kali lebih besar daripada lobus sinistra, dan terletak pada region hipokondrium dekstra. Pada lobus hepatis dekstra terdapat dua (2) lobus yaitu lobus quadratus dan lobus caudatus. Lobus quadratus terletak diantara fisura ligamentum teres dan vesika fellea, sedangkan lobus caudatus terletak di fascies dorsalis lobus hepatis dekstra setinggi vertebra Th X-XI. Batas caudal dari lobus caudatus adalah porta hepatis, batas kirinya adalah fisura ligamentum venosum,

sedangkan batas kanannya adalah fossa vena kava inferior. Lalu, terdapat prosesus caudatus, yaitu suatu penonjolan yang menghubungkan lobus caudatus dan lobus hepatis dekstra (gambar 2). Lobus sinistra terletak di region epigastrik bahkan terkadang sampai region hipokondrium sinistra (Hadi, 2002).



Gambar 2. Anatomi Hepar Manusia (Paulsen & Waschke, 2012)

Vaskularisasi hepar diperankan oleh dua pembuluh darah yaitu arteri hepatica dan vena porta hepatica. Arteri hepatica komunis merupakan salah satu percabangan dari arteri solika, berjalan ke ventral pada margo superior pancreas di sebelah dorsal pars superior duodeni. Kemudian membelok dan masuk ke dalam ligamentum hepaticoduodenale di bagian caudal foramen epiploicum winslowi. Didalam ligamentum hepaticoduodenale, arteri hepatica komunis bersama dengan vena porta hepatica dan duktus koledokus membentuk trias porta yang terbungkus oleh kapsula glissoni, dan nantinya akan masuk ke dalam porta hepatica. Arteri hepatica komunis ketika sampai pada porta hepatica akan bercabang menjadi dua (2) yaitu arteri hepatica propria dekstra dan arteri hepatica propria sinistra. Arteri hepatica mengandung banyak oksigen (arterial) dan memberikan 1/5 darah untuk hepar. Vena porta hepatica memberikan 4/5 darah untuk hepar. Vena porta hepatica merupakan gabungan antara vena lienalis dan vena mesentrika superior. Aliran darah dari vena porta hepatica merupakan darah yang sedikit oksigen (*venous*) karena telah digunakan oleh limfe dan usus sebelumnya. Guna dari vena porta hepatica adalah mengantarkan hasil metabolisme yang telah diabsorpsi oleh traktus gastrointestinal. Vena porta hepatica juga akan bercabang menjadi ramus dekstra dan sinistra.

Selanjutnya, cabang-cabang arteri hepatica dan vena porta baik ramu dekstra maupun sinistra akan mengalir dari perifer lobulus ke dalam ruang kapiler yang melebar yang disebut sinusoid. Sinusoid ini terdapat diantara barisan sel-sel hepar ke vena sentral. Vena sentral dari semua lobulus hati kemudian mengalirkan darah ke vena hepatica dekstra dan sinistra, dan akan meninggalkan pars posterior hepar untuk selanjutnya membawa aliran darah dari hepar menuju vena cava inferior (Snell, 2012).

Inervasi hepar diperankan oleh n. hepaticus yang terdiri dari ganglia simpatis dan parasimpatis. Serabut ini kemudian akan bersinaps dalam plexus coeliacus, nervus vagus sinistra dan dekstra, serta nervus phrenicus dekstra (Hadi, 2002).

B. Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ merupakan organ yang sangat penting karena memiliki sangat banyak fungsi bagi tubuh manusia. Pertama, hepar berfungsi untuk metabolisme nutrient utama (karbohidrat, lemak, protein) setelah penyerapan mereka dari saluran pencernaan. Kedua, hepar berperan dalam detoksifikasi atau degradasi zat-zat sisa, hormon, obat, serta senyawa asing lainnya. Ketiga, hepar mensintesis berbagai protein plasma, protein-protein koagulasi, serta protein-protein yang bertugas untuk mengangkut berbagai hormon di dalam darah diantaranya adalah hormon steroid dan tiroid. Keempat, hepar bersama dengan renal bertugas mengaktifkan vitamin D. Kelima, hepar sebagai tempat penyimpanan glikogen, lemak, besi, tembaga, besi, serta vitamin tubuh. Keenam, menghancurkan bakteri serta eritrosit yang telah using. Ketujuh yaitu ekskresi bilirubin dan kolesterol. Kedelapan, hepar juga berperan dalam sekresi empedu (Sherwood, 2012).

Menurut Guyton and Hall (2008), hepar memiliki beberapa fungsi metabolik yaitu:

a. Metabolisme karbohidrat

Hepar berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, monosakarida yang telah diabsorpsi dari intestine selanjutnya akan diolah dan disimpan dalam hepar. Fruktosa dan galaktosa akan dikonversi menjadi glukosa. Glukosa kemudian akan dipecah (glikolisis) hingga akhirnya menjadi ATP bermanfaat sebagai sumber tenaga tubuh,

sebagian glukosa akan disimpan hepar dalam bentuk glikogen (glikogenesis). Pada keadaan hipoglikemi (kekurangan glukosa dalam darah) maka hepar akan membentuk glukosa dari glikogen (glikogenolisis) atau dari asam-asam amino atau asam lemak (glukoneogenesis) (Tortora, 2012).

b. Metabolisme lemak

Sebagian besar lipid dalam tubuh manusia, terutama trigliserida, pada awalnya bersifat hidrofobik, sehingga ketika bersirkulasi di dalam darah, lipid memerlukan protein pengikat yang bersifat larut air. Protein ini dihasilkan oleh hepar dan intestine, kemudian berikatan dengan lipid membentuk lipoprotein. Lipoprotein terdiri atas protein (apoprotein), fosfolipid, serta kolesterol pada bagian luar yang membungkus trigliserid dan lipid lain di bagian dalam. Lipoprotein inilah yang kemudian akan mengantarkan lipid menuju organ yang membutuhkan, dan yang akan membuang lipid dari sirkulasi apabila tidak diperlukan. Sumber kolesterol di tubuh manusia ada dua (2) macam yaitu melalui diet serta yang utama adalah pembentukan oleh hepatosit (Hadi, 2002).

Lipid dapat dioksidasi oleh tubuh untuk membentuk ATP apabila diperlukan. Ketika tidak diperlukan, lipid akan disimpan dalam jaringan adipose di seluruh bagian tubuh dan hepar. Jaringan adiposa akan mengambil trigliserida dari kilomikron dan VLDLs (*very low density lipoprotein*) dan kemudian akan disimpan sampai mereka diperlukan untuk pembentukan ATP. Penyimpanan trigliserida di dalam jaringan adipose merupakan 98% cadangan energy tubuh manusia. Trigliserida dapat membentuk ATP apabila telah dipecah menjadi gliserol dan asam lemak (lipolisis) yang dikatalase oleh enzim lipase. Sel hepar dan sel adiposa juga dapat membentuk lipid (lipogenesis) dari asam amino atau glukosa dengan stimulasi oleh hormone insulin. Konsumsi glukosa, protein, dan lemak yang melebihi kebutuhan tubuh meenstimulasi terjadinya lipogenesis dan akhirnya membentuk trigliserida (Tortora, 2011).

c. Metabolisme protein

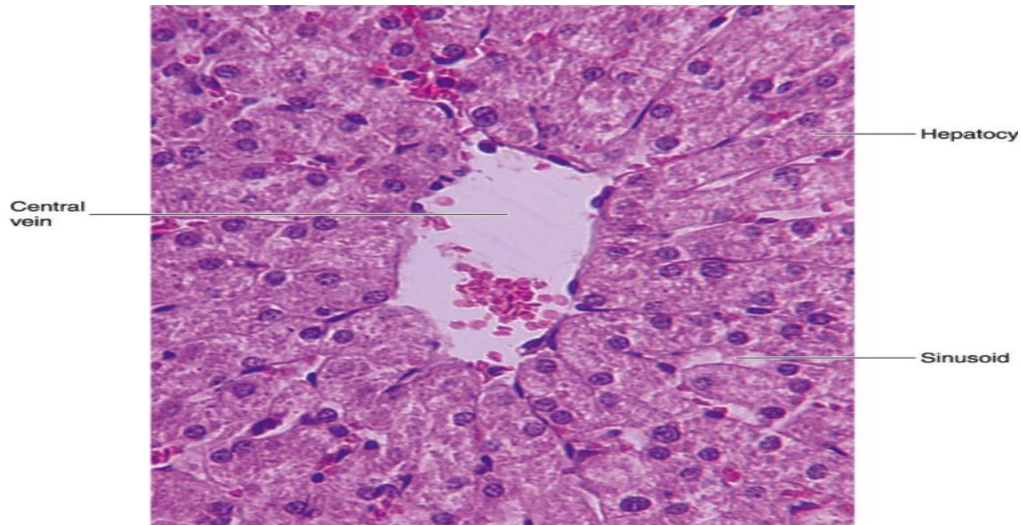
Protein yang masuk ke dalam traktus digestivus akan dipecah menjadi bentuk asam amino. Tidak seperti trigliserida dan glukosa yang dapat disimpan, asam amino akan langsung dioksidasi menjadi ATP atau disintesis menjadi bentuk protein baru untuk pertumbuhan dan perbaikan tubuh (Hadi, 2002). Konsumsi protein yang berlebihan tidak akan dibuang bersama urin ataupun feses, melainkan akan diubah menjadi bentuk glukosa (glukoneogenesis) serta lipid (lipogenesis). Asam amino yang telah dicerna akan segera disusun ulang untuk membentuk protein baru yang memiliki berbagai fungsi tubuh. Sebagian besar asam amino akan diubah ke dalam bentuk enzim, sedangkan peran lainnya adalah sebagai protein plasma dalam sirkulasi (hemoglobin, albumin, globulin), protein yang terlibat dalam penjendalan darah (fibrinogen), pembentuk hormon (insulin), atau elemen kontraktil pada otot (aktin dan miosin). Sebagian protein juga bermanfaat sebagai komponen struktural tubuh misalnya elastin, kolagen, dan keratin, serta sebagai bagian dari sistem imun (imunoglobulin) (Tortora, 2011).

Pembentukan ATP dari asam amino tidak dapat langsung terjadi, asam amino harus mengalami proses deaminasi (pelepasan amino (NH_2)) oleh hepar. Setelah deaminasi barulah asam amino dapat masuk ke dalam siklus kreb untuk mengalami oksidasi. Proses deaminasi terjadi di dalam hepatosit, dengan produk sampingannya berupa ammonia (NH_3) yang bersifat sangat toksik. Hepar kemudian mengkonversi ammonia menjadi urea yang akan keluar dari tubuh bersama urin (Tortora, 2011).

C. Histologi Hepar

Hepar merupakan organ yang memiliki dua (2) lobus yaitu dekstra dan sinistra. Setiap lobus hepar terdiri atas banyak lobulus, suatu unit hexagonal sebagai unit fungsional dan struktural hepar. Setiap lobulus hepar terdiri atas tiga sampai enam area portal (trias portal) di perifer, serta vena sentralis di bagian pusatnya. Setiap lobulus berkontak sangat erat sehingga sulit untuk menentukan batas antar lobulus hepar. Lobulus hepar terdiri atas beberapa sel yang menyunnya antara lain

sel hepatosit, sel endotel, sel makrofag (kupffer), dan sel ito / stelata (Gambar 3) (Junqueira et al., 2007).



Gambar 3. Gambaran Histologi Hepar Normal (Junqueira et al., 2007)

Sel Hepatosit merupakan sel utama dan jumlahnya paling banyak dalam hepar. Hepatosit adalah sel epitel yang berkelompok membentuk lempengan yang saling berhubungan. Hepatosit tersusun secara radial (menyerupai susunan bata) mengarah dari bagian perifer ke bagian sentral mengelilingi vena sentral lobulus hepar dan beranastomosis membentuk struktur mirip seperti labirin dan busa (spons). Diantara lempengan sel hepatosit terdapat celah yang mengandung komponen mikrovaskular (kapiler), yang disebut sinusoid hepar. Sinusoid ini terdiri atas susunan diskontinu sel endotel bertingkat. Sel hepatosit dan sel endotel dibatasi oleh lamina basalis tipis dan celah perisinusoid (celah disse). Celah ini sangat berguna bagi fisiologis tubuh, karena merupakan tempat masuknya mikrovili hepatosit yang akan menjadi tempat pertukaran makromolekul (lipoprotein, albumin, fibrinogen) antara hepatosit dan darah (Junqueira et al., 2007).

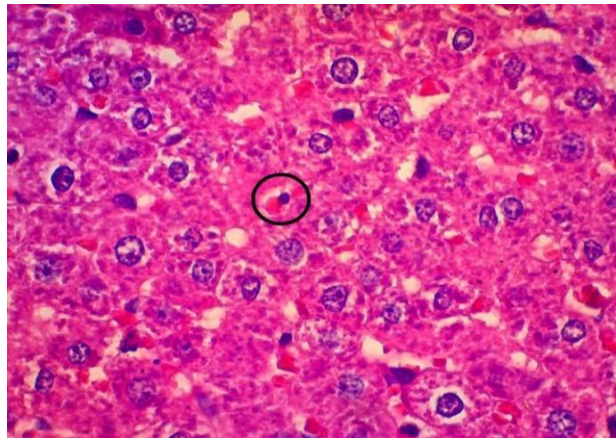
Selain sel endotel, ada dua sel yang menopang sinusoid hepar yaitu sel kupffer dan sel ito. Sel kupffer merupakan sel makrofag khas yang terdapat dalam hepar dan merupakan bagian dari sistem retikulo endothelial (RES). Sel kupffer terletak di antar sel endotel sinusoid dan permukaan luminal dalam sinusoid. Fungsi

utamanya adalah melisiskan eritrosit tua, mendaur ulang heme, membersihkan debris, serta sebagai *antigen-presenting cell* (APC) pada imunitas adaptif. Pada celah perisinusoid terdapat sel penimbul lemak (sel ito atau sel stellata) yang jumlahnya cukup banyak (sekitar 8% dari total sel hati), namun sulit ditemukan pada sediaan rutin. Sel Ito biasanya mengandung droplet lipid kecil dan berfungsi sebagai tempat penyimpanan vitamin A tubuh manusia serta produksi matriks ekstra dan kolagen (Junqueira et al., 2007).

D. Histopatologi Hepar

1. Radang

Radang adalah respon yang dilakukan tubuh terhadap terjadinya injuri atau masuknya benda asing yang ditandai dengan sebaran sel radang yang secara histologis akan terlihat kumpulan sel-sel fagosit baik monosit ataupun sel polimorfonuklear (gambar 4) (Robbin, 2014).



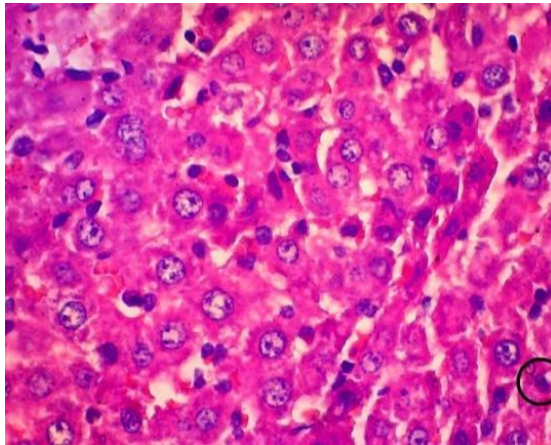
Gambar 4. Gambaran Infiltrasi Leukosit pada Sel Hepar (Saputri, 2015)

2. Fibrosis

Fibrosis adalah penumpukan matriks ekstraseluler yang dihasilkan sel stellata hepar yang biasanya terbentuk sebagai mekanisme penyembuhan dari suatu cedera. Fibrosis pada hepar biasanya terjadi sebagai respon terhadap cedera kronis pada sel hati dimana jejas yang timbul tidak akan diiringi oleh regenerasi (*irreversible*), secara histologis dapat terlihat sebagai suatu hipertrofi ataupun atrofi (Marwoto, 2010).

3. Degenerasi

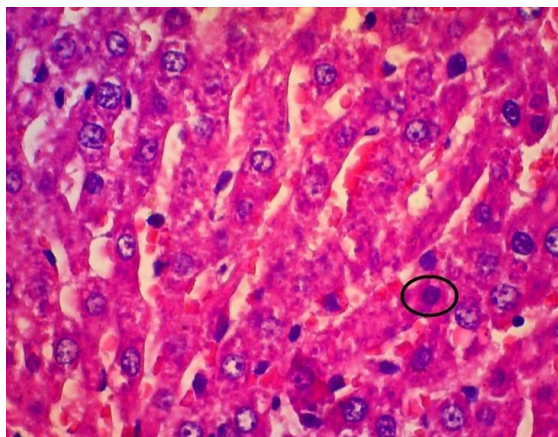
Degenerasi merupakan kerusakan sel yang bersifat *reversible*, yang dapat berlanjut menjadi nekrosis sel. Degenerasi ditandai dengan kerusakan struktur sel normal sebagai respon dari suatu jejas. Secara histologis dapat ditandai dengan pembengkakan sel (degenerasi parenkimatososa), timbulnya vakuola di dalam sitoplasma (degenerasi hidrofik), serta perlemakan sel (gambar 5) (Bhara, 2009).



Gambar 5. Gambaran Vakuolisasi Sel Hepar (Saputri, 2015)

4. Nekrosis

Merupakan kerusakan sel yang bersifat *irreversible*, dengan gambaran histologi berupa dengan gambaran inti mengalami penyusutan dan menjadi gelap (piknosis), atau inti akan terpecah (karioreksis), atau tampak tidak memiliki inti (kariolisis) (gambar 6) (Kumar, 2012).



Gambar 6. Gambaran Piknosis Sel Hepar (Saputri, 2015)

2.1.3. Propolis

A. Profil Propolis

Propolis atau lem lebah merupakan produk resin alami yang diproduksi oleh lebah. Lebah awalnya mengambil getah (resin) tumbuhan yang terutama berasal dari tunas tumbuhan. Resin ini merupakan bahan dasar pembuatan propolis. Lebah kemudian membawa resin yang telah diambil dari tanaman menuju ke sarangnya dan mencampur dengan nektar tanaman serta lilin (*wax*) yang dihasilkan lebah itu sendiri (Sforcin & Bankova, 2011). Air liur lebah mengandung enzim yang membantu proses pembuatan propolis dari bahan-bahan tersebut. Warna dari propolis dapat bermacam-macam, seperti, merah, kuning, hijau, coklat, tergantung dari sumber tanaman yang diambil resinnya oleh lebah. Lebah biasa menggunakan propolis sebagai bahan perekat dalam pembuatan sarangnya. Fungsi lain propolis dalam kehidupan lebah adalah sebagai bahan untuk mensterilkan sarangnya, karena dapat berfungsi sebagai antimikroba dan juga antijamur (Farooqui & Farooqui, 2012). Propolis juga bermanfaat bagi lebah tidak hanya untuk melindungi sarangnya dari bakteri yang berasal dari luar namun propolis juga memiliki efek anti pembusukan yang mampu mencegah pembusukan organisme yang berhasil menyusup ke dalam sarangnya sehingga tidak terjadi dekomposisi (Huang *et al.*, 2014).

Propolis telah dimanfaatkan manusia sejak zaman kuno (Sforcin & Bankova, 2011). Orang-orang mesir kuno memanfaatkan efek anti pembusukan yang dimiliki propolis sebagai bahan untuk mengawetkan tubuh orang yang telah mati. Orang-orang romawi dan yunani memanfaatkan propolis sebagai antiseptik dan penyembuh luka. Badan farmakologi London pada abad ke-17 bahkan sudah memasukkan propolis ke dalam daftar obat. Pemanfaatan propolis terus berlangsung sampai zaman sekarang, penggunaannya dalam produksi makanan sehat serta kosmetik, baik dalam bentuk murni propolis ataupun dengan penambahan zat-zat lain (Damayanti *et al.*, 2016).

Propolis tidak dapat digunakan secara langsung dan harus diekstraksi menggunakan pelarut terlebih dahulu karena struktur kimiawinya yang begitu

kompleks. Berikut pelarut yang sering digunakan pada proses ekstraksi propolis yang bergantung pada zat bioaktif yang akan diekstraksi, bahan tersebut meliputi Aseton, methanol, ethanol, ether, kloroform, serta air (Sforcin & Bankova, 2011).

B. Kandungan Propolis

Secara umum, propolis dibentuk dari 50% resin tumbuhan, 30% lilin lebah, 10% minyak essential dan aromatik, 5% serbuk sari, dan 5% berasal dari bahan organik lainnya (Doganyigit *et al.*, 2013). Letak geografis mempengaruhi kandungan propolis, karena bahan dasar propolis yang merupakan resin dari suatu tumbuhan yang dihisap oleh lebah, sehingga perbedaan tumbuhan menyebabkan terjadinya perbedaan kandungan propolis (tabel 1) (Popova *et al.*, 2010). Propolis yang terdapat di Indonesia adalah tipe *pacific* dengan sumber tumbuhan utamanya adalah *Macaranga tanarius* dan kandungan mayor adalah *C-Prenyl-flavanones* yang merupakan turunan flavonoid. Tipe *pacific* terdapat pada negara-negara di region pasifik seperti Jepang, Filipina, dan Taiwan. Propolis yang terdapat di Rusia adalah tipe *Birch*, dengan kadungan utamanya adalah *flavones, flavonols, serta isoflavonoids*. Sedangkan propolis tipe *Mediterranean* berasal dari Yunani dan Malta mengandung *diterpenes* (Sforcin & Bankova, 2011).

Tabel 1. Jenis propolis (Sforcin,2011)

Propolis type	Geographic origin	Plant source	Major constituents
Poplar	Europe, North America, non-tropic regions of Asia, New Zealand	<i>Populus</i> spp. of section Aigeiros, most often <i>P. nigra</i> L.	Flavones, flavanones, cinnamic acids and their esters
Green (alecrim) Brazilian	Brazil	<i>Baccharis</i> spp., predominantly <i>B. dracunculifolia</i> DC.	Prenylated <i>p</i> -coumaric acids, diterpenic acids
Birch	Russia	<i>Betula verrucosa</i> Ehrh.	Flavones and flavonols (not the same as in Poplar type)
Red propolis	Cuba, Brazil, Mexico	<i>Dalbergia</i> spp.	Isoflavonoids (isovlavans, pterocarpan)
Mediterranean	Sicily, Greece, Crete, Malta,	Cupressaceae (species unidentified)	Diterpenes (mainly acids of labdane type)
"Clusia"	Cuba, Venezuela	<i>Clusia</i> spp.	Polyprenylated benzophenones
"Pacific"	Pacific region (Okinawa, Taiwan, Indonesia)	<i>Macaranga tanarius</i>	C-Prenyl-flavanones

Resin yang merupakan komponen terbesar dalam propolis (50%), mengandung banyak zat bioaktif yang bermanfaat bagi tubuh. Kandungan bioaktif utama dari propolis adalah flavonoid, yang merupakan kandungan dengan kontribusi efek paling dominan pada farmakologi yang bermanfaat bagi kesehatan tubuh (Nabavi *et al.*, 2015). Flavonoid memiliki berbagai aktifitas farmakologi seperti antioksidan, antiinflamasi, serta anti bakteri (Huang *et al.*, 2014). Selain Flavonoid, resin propolis juga mengandung senyawa lain yaitu fenol dan berbagai bentuk asam. Pada beberapa tipe propolis, dapat ditemukan beberapa senyawa fenol seperti *caffeic acid*, *ferulic acid*, *cinnamic acid*, *p-coumaric acid*, dan derivatnya (Huang *et al.*, 2014). Salah satu bentuk fenol yang terdapat pada propolis adalah *Caffeic acid phenetyl ester* (CAPE) yang memiliki efek neuroproteksi, antiviral, antiinflamasi, aktioksidan, dan imunomodulator (Alkis *et al.*, 2015). Selain resin, propolis juga mengandung protein, mineral, gula, dan vitamin. Protein terutama didapatkan dari serbuk sari tanaman. Kandungan mineral terutama adalah besi, zinc, keton, quinon, dll (tabel 2). Gula yang dikandung propolis berasal dari nectar tanaman yang dihisap oleh lebah. Karena banyaknya kandungan yang bermanfaat dari propolis, maka propolis telah banyak digunakan dalam berbagai macam pengobatan tradisional (Doganyigit *et al.*, 2013).

Tabel 2. Komponen Propolis (Doganyigit *et al.*, 2013)

Kelas Komponen	Grup Komponen	Presentase(%)
Resin	Flavonoid,Asam fenolat ester(CAPE)	45-55
Asam lemak, lilin	Lilin lebah dan zat lain yang berasal dari tumbuhan	25-35
Minyak esensial	Zat yang mudah menguap	10
Polen	Protein(16 asam amino bebas,>1%) arginin,dan prolin sebanyak 46%	5
Bahan organik dan mineral lain	14 mineral(besi, seng, keton, lakton, quinon, steroid, asam benzoic,vitamin,gula)	5

C. Efek Propolis Bagi Tubuh

Flavonoid dan CAPE yang terdapat pada propolis bersifat antioksidan dan antiinflamasi. Flavonoid dapat menjadi *scavenger* radikal bebas (Wagh, 2013). Radikal bebas, seperti ROS, merupakan senyawa yang memiliki ikatan atom bebas, sehingga akan mencoba mencari pasangan dari senyawa lain. Target utama dari ROS adalah protein, asam lemak, dan protein. Selanjutnya ROS akan mengakibatkan stres oksidatif dan peroksidase lipid sehingga terjadilah nekrosis sel. CAPE dapat menghambat produksi dari ROS dengan cara menjadi scavenger radikal bebas, menurunkan kadar *malondialdehyde* (MAD) yang merupakan *marker* dari peroksidasi lipid, meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD), dan menurunkan kadar NO (Alkis *et al.*, 2015) Sehingga mencegah terjadinya stres oksidatif serta mencegah terjadinya peroksidasi lipid tentunya menurunkan jumlah sel yang mengalami nekrosis (Daleprane & Abdalla, 2013). Selain itu, propolis juga dapat meningkatkan kerja dari beberapa antioksidan endogen dalam tubuh manusia seperti *glutathione* (GSH), , *catalase* (CAT), *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PDH), *superoxide dismutase* (SOD), dan *glutathione-S- transferase* (GST) (Bhadauria, 2012).

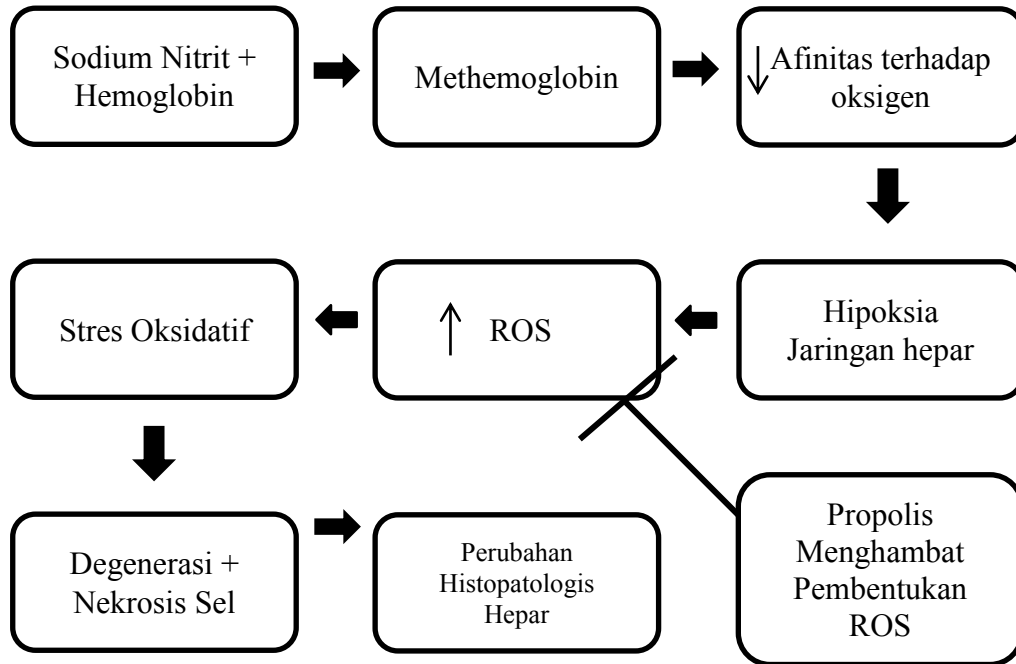
Propolis juga bersifat antitumor. Propolis memiliki efek anti tumor dengan cara menghambat pertumbuhan sel, menghambat sintesis DNA sel tumor, dan menginduksi apoptosis sel (Wagh, 2013). CAPE juga mempengaruhi siklus sel dengan membuat sel beristirahat. Selain itu, CAPE juga dapat menghambat terjadinya angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru), yang merupakan proses dalam terjadinya tumor. CAPE menghambat ekspresi *metalloproteinase* (MMPs) dan produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Propolis Brazillian hijau dilaporkan memiliki aktivitas sitotoksik dengan meningkatkan aktivitas sel Natural Killer terhadap kejadian limfoma. Sedangkan propolis brazillian merah dapat menghambat angiogenesis dengan cara menurunkan *hypoxia-inducible factor 1 alpha* (HIF1 α) yang dapat menurunkan ekspresi dari gen *vascular endothelial growth factor*

(VEGF). Namun efek antitumor dari propolis masih harus dibandingkan dengan pengobatan tumor yang telah ada (Sforcin & Bankova, 2011).

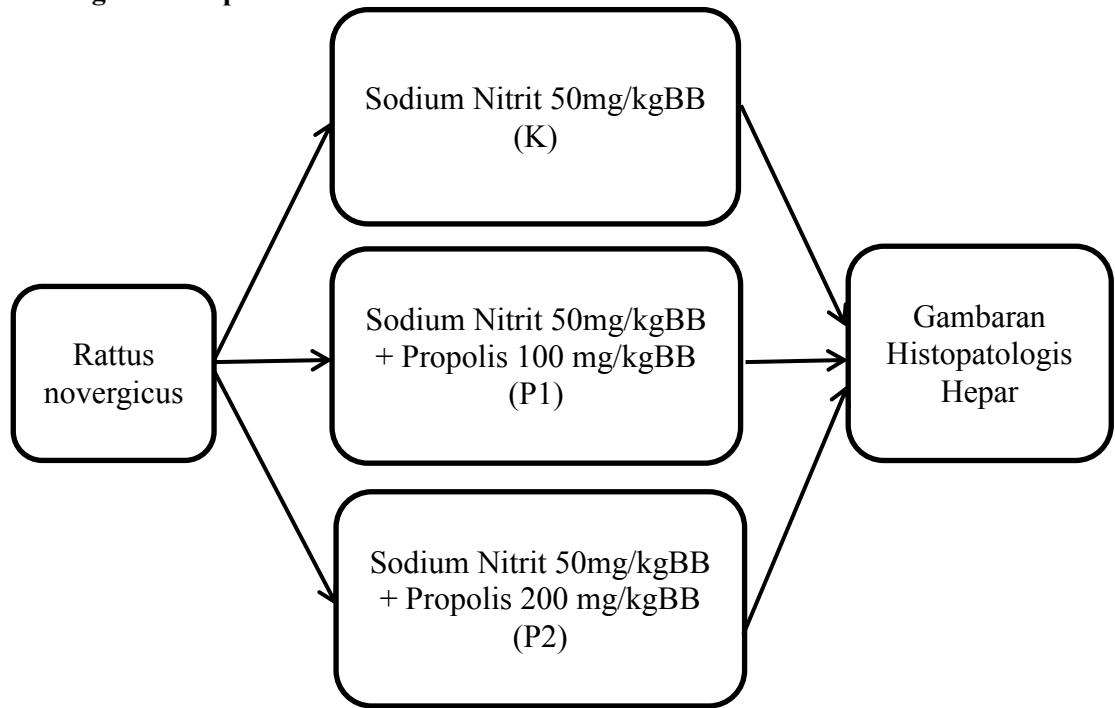
Propolis yang digunakan lebah untuk melindungi sarangnya dari mikroba juga dapat memberikan efek antimikroba pada manusia untuk melawan berbagai jenis bakteri, virus, parasit, dan jamur. Efek antimikroba yang terdapat pada propolis dilakukan dengan dua (2) cara yaitu dengan membunuh mikroba secara langsung dan meningkatkan sistem imun pada manusia (Sforcin & Bankova, 2011). Propolis mampu meningkatkan imunitas primer manusia dengan cara meningkatkan aktivitas sel yang mempresentasikan antigen (APC) kepada sel limfosit sehingga terjadi peningkatan produksi antibodi. CAPE juga menghambat produksi IFN-gamma yang berperan dalam proses inflamasi serta meningkatkan produksi antibodi (Sforcin & Bankova, 2011). Propolis dapat menghambat patogen yang resisten terhadap antibiotik seperti *Paenibacillus larvae* yang merupakan patogen pada lebah madu *Apis mellifera*. Propolis juga dapat bekerja secara sinergis dengan obat antimikroba lain, baik yang bekerja menghambat sintesis dinding sel seperti amoksisilin dan ampisilin, maupun yang bekerja pada ribosom seperti kloramfenikol dan tetrasiklin (Sforcin & Bankova, 2011). Propolis dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif ataupun negatif. Selain itu, propolis dilaporkan memiliki sifat antiprotozoa melawan *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Leishmania donovani*, dan *Toxoplasma gondii* (Wagh, 2013).

Propolis juga memiliki sifat antiepileptik dan neuroprotektif. Propolis memiliki aktivitas anti epileptik dengan cara bekerja sebagai ligand dari reseptor benzodiazepine. Propolis dapat menghambat neuroinflamasi dengan cara menghambat pelepasan *nitric oxide* (NO) dan sitokin proinflamasi seperti Tumor necrosis factor (TNF- α) dan interleukin-1 (IL-1). Selain itu, Flavonoid dapat menghambat akumulasi dari protein amiloid beta yang merupakan penyebab dari kehilangan neuron secara progresif pada penyakit Alzheimer (Balakhrisnan *et al.*, 2015).

2.2 Kerangka Teori



2.3 Kerangka Konsep



2.4 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka, kerangka teori dan kerangka konsep maka hipotesis pada penelitian ini “terdapat pengaruh pemberian propolis terhadap gambaran histopatologis hepar tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi sodium nitrit”.