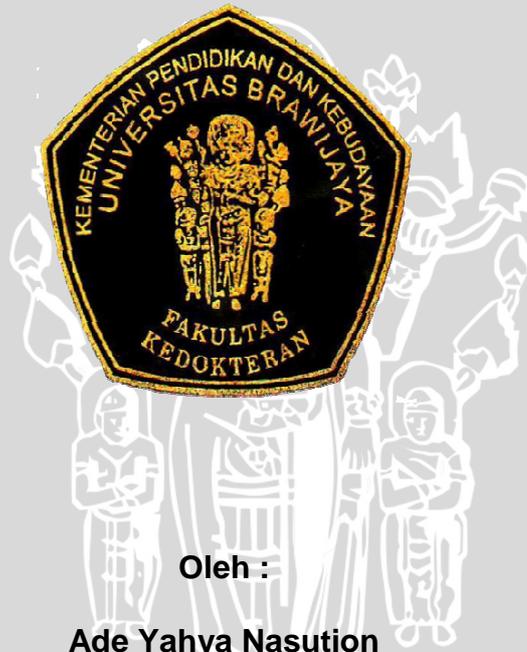


**PENGARUH EKSTRAK PROPOLIS TERHADAP KADAR SGOT  
(SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC TRANSAMINASE) DAN SGPT  
(SERUM GLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE) PADA TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvegicus*) STRAIN WISTAR DENGAN DIET TINGGI LEMAK**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**



**Oleh :**

**Ade Yahya Nasution**

**0910713002**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK PROPOLIS TERHADAP KADAR SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) DAN SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) STRAIN WISTAR DENGAN DIET TINGGI LEMAK**

Oleh:

Ade Yahya Nasution

NIM: 0910713002

Telah diuji pada :

Hari : Senin

Tanggal : 28 Januari 2013

Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I

dr. Habiba Aurora, M. Biomed  
NIP. 19840628 200812 2 003

Penguji II /PembimbingI

Penguji III /PembimbingII

drg. Prasetyo Adi, MS  
NIP. 19560416 198303 1 003

dr. Putu Adi Santosa, SpPK  
NIP. 19640902 199603 1 003

Mengetahui,

Ketua Jurusan Kedokteran

Prof.Dr.dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTMH, M.Sc, Sp.Park(K)

NIP.19520410 198002 1 001

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji Syukur ke Hadirat Allah Yang Maha Kuasa, Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Karena hanya dengan berkah dan rahmat-Nya, penulisan tugas akhir ini dapat selesai. Tugas akhir ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada program pendidikan dokter umum Universitas Brawijaya Malang.

Ketertarikan penulis terhadap topik ini didasarkan atas banyaknya kemanfaatan propolis dalam kehidupan sehari-hari. Oleh karena itu, penulis ingin mengetahui apakah propolis, dapat digunakan untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang luar biasa kepada :

1. Dr. dr. Karyono Mintaroem, SpPA selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. drg. Prasetyo Adi, MS selaku Dosen Pembimbing pertama yang telah banyak meluangkan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan penulis dengan sabar dan senantiasa memberi semangat selama penulisan tugas akhir ini.
3. dr. Putu Adi Santosa, SpPK selaku Dosen Pembimbing kedua yang telah banyak meluangkan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama penulisan tugas akhir ini.
4. dr. Habiba Aurora, M. Biomed selaku Dosen Penguji atas kesediaannya memberikan masukan dan penilaiannya untuk menyempurnakan tugas akhir.
5. Mas Memet dan Bu Ferida selaku staf Laboratorium Farmakologi FK-Unibraw untuk keahlian dan ketelatenannya dalam membantu pelaksanaan penelitian.
6. Mbak Fitri selaku staf Laboratorium Biokimia FK-Unibraw untuk keahlian dan ketelatenannya dalam membantu pelaksanaan penelitian.
7. Segenap Anggota Tim Pengelola Tugas Akhir Fakultas Kedokteran

Universitas Brawijaya khususnya Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt. dan dr. Soemardini, MPd. Serta Mbak Betty, Mas Mijan diruang TA.

8. Terimakasih kepada bapak dan ibuku serta kakakku yang selalu memberikan doa dan dukungan terus-menerus agar karya tulis ini cepat selesai.
9. Terimakasih kepada Raras Pratita yang telah membantu dan memberikan semangat dan hiburan serta doa.
10. Sahabat-sahabatku yaitu: Savitri Budi, Yunneke Renna, Oktavinayu Sari L., Arwinda Diassanti, Citra Ayu L., Yulianda Maziya, Yennie Ayu, Mas Tenta, Deva Garuda Eka P, Anggun Baitul R, Rizka R. C, Yoana F, Bela Siska A, Nova L. A. A, Amalia P. W, Yordan A. W, Muhammad Wildan H, Ahnia N, Muammar H. B, Tri Adiatmoko, Angelia G. K. K, Adam Irsyaddyra, yang telah member bantuan dan semangat yang luar biasa.
11. Teman-teman pendidikan dokter angkatan 2009 yang selalu kompak dan memberikan suasana yang menyenangkan dalam menuntut ilmu, semoga tetap kompak sampai kita semua lulus menjadi dokter.
12. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang telah membantu selama ini, baik secara langsung maupun tidak langsung.

Akhir kata penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kritik dan saran yang membangun untuk penulis sangat penulis harapkan. Semoga tugas akhir ini dapat diterima dan akan bermanfaat bagi penulis dan bagi pembaca yang membutuhkannya.

Malang, 21 Februari 2013

Penulis

## ABSTRAK

Yahya Nasution, Ade. 2012. *Pengaruh Ekstrak Propolis Terhadap Kadar SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) dan SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase) Pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Strain Wistar Dengan Diet Tinggi Lemak*. Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing (1) drg. Prasetyo Adi, MS. (2) dr. Putu Adi Santosa, SpPK.

Propolis merupakan substansi bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah *Apis mellifera* dari pucuk daun pada berbagai jenis tanaman yang berbeda. Salah satu manfaat propolis yang belum banyak digali adalah sebagai antihiperlipidemia. Propolis mengandung beberapa bahan aktif seperti flavonoid dan quercetin yang diduga dapat mencegah perlemakan hati, sehingga kadar SGOT dan SGPT dalam darah menurun. Oleh karena itu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak propolis dengan dosis bertingkat terhadap kadar SGOT dan SGPT serum pada tikus hiperlipidemia. Penelitian ini menggunakan studi *true experimental*, dilakukan pada 25 ekor tikus wistar jantan yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok. Kelompok 1 adalah tikus diberi diet normal saja selama 59 hari. Kelompok 2 adalah tikus diberi diet tinggi lemak saja selama 59 hari. Kelompok 3 sampai 5 diberi diet tinggi lemak dan diberi ekstrak propolis dengan dosis berbeda ( 15mg/kgBB, 30mg/kgBB, 45mg/kgBB ) secara per oral dengan disonde setiap hari sekali selama 59 hari. Parameter yang diukur adalah kadar SGOT dan SGPT. Analisis data menggunakan metode One Way Anova. Analisa data menunjukkan bahwa pemberian ekstrak propolis dan peningkatan dosis ekstrak propolis tidak berpengaruh terhadap kadar SGOT secara signifikan, namun berbeda dengan kadar SGPT yang berpengaruh signifikan. Kesimpulan penelitian ini adalah ekstrak propolis berpengaruh dalam penurunan kadar SGOT dan SGPT pada dosis 45 mg/dl pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar dengan diet tinggi lemak.

**Kata Kunci:** ekstrak propolis, kadar SGOT dan SGPT, diet tinggi lemak.

## ABSTRACT

Nasution, Ade Yahya. 2012. *Effect of Propolis Extract on SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) and SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase) Level of Wistar Rats (Rattus norvegicus) with High Fat Diet*. Final Assigment, Medical Faculty of Brawijaya University. Supervisors (1) drg. Prasetyo Adi, MS. (2) dr. Putu Adi Santosa, SpPK.

Propolis is a resin substance collected by *Apis mellifera* bees from the leaf buds on a variety of different plant species. One of propolis benefits, haven't much been explored is antihyperlipidemia. Propolis contains several active ingredients such as flavonoid and quercetin may prevent fatty liver condition that considered to be able to decrease SGOT and SGPT in blood. Because of that, a study to determine the effect of stratified dose of propolis extract on SGOT and SGPT level in hyperlipidemic rats was done. This experiment use true experimental, done on 25 wistar rats that were randomly divided into 5 groups. Group 1 was rats fed by standard diet for 59 days. Groups 2 was rats fed by high fat diet for 59 days. Groups 3 to 5 were rats fed by high fat diet and were given different doses propolis extract ( 15mg/kgBB, 30mg/kgBB, 45mg/kgBB ) per oral per day for 59 days. Parameter that was measured was SGOT and SGPT level. Data analysis which used the One-Way ANOVA method. Analysis of the data showed that the extract of propolis and propolis extract increased dose had no effect on SGOT levels significantly, but in contrast to the significant levels of SGPT. The conclusion of this study is the effect of propolis extract in decreasing levels of SGOT and SGPT at a dose of 45 mg/dl in wistar rats (*Rattus norvegicus*) with a high-fat diet..

**Key Words:** *propolis extract, SGOT and SGPT, high fat diet.*

DAFTAR ISI

Halaman

Judul .....	i
Halaman Persetujuan .....	ii
Kata Pengantar .....	iii
Abstrak .....	vi
Abstract .....	vii
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel .....	xi
Daftar Gambar .....	xii
Daftar Grafik .....	xiii
Daftar Lampiran .....	xiv
Daftar Singkatan .....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian	
1.4.1 Manfaat Akademis .....	5
1.4.2 Manfaat Praktis .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Hiperlipidemia	
2.1.1 Pengertian .....	6
2.1.2 Klasifikasi .....	7
2.1.3 Mekanisme Hiperlipidemia .....	8
2.1.4 Penatalaksanaan Hiperlipidemia .....	9
2.2 Lipid dan Lipoprotein	
2.2.1 Pengertian .....	10
2.2.2 Karakteristik .....	11
2.2.3 Metabolisme Lipoprotein	
2.2.3.1 Jalur Metabolisme Eksogen .....	13
2.2.3.2 Jalur Metabolisme Endogen .....	14
2.2.3.3 Jalur <i>Reverse Cholesterol Transport</i> .....	14
2.3 Anatomi dan Fisiologi Hati .....	15



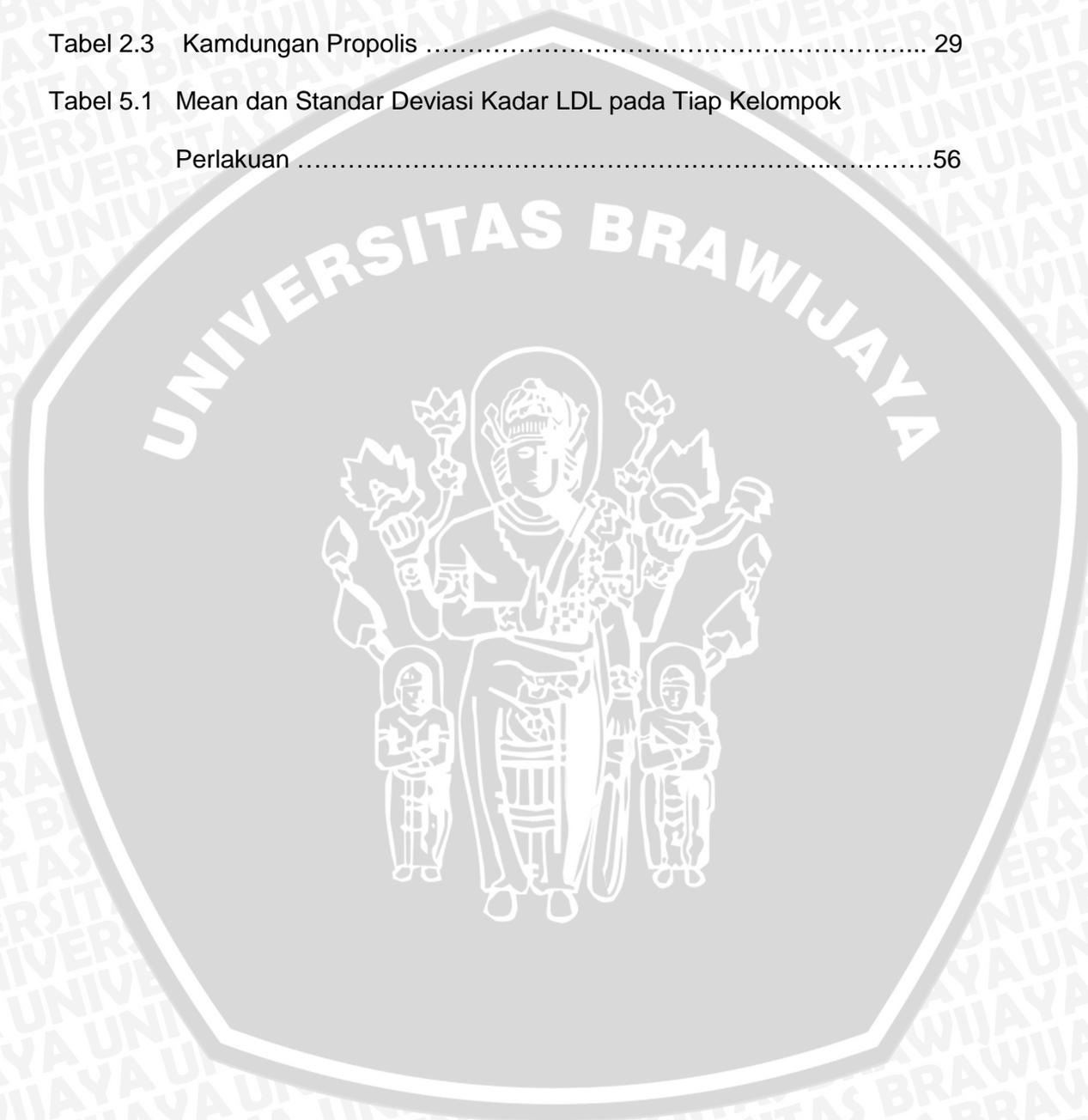
2.4 Perlemakan Hati	
2.4.1 Pengertian .....	19
2.4.2 Patogenesis .....	22
2.4.3 Diagnosis .....	25
2.5 Enzim Transaminase (SGPT dan SGOT)	
2.5.1 SGOT ( <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> ) .....	26
2.5.2 SGPT ( <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i> ) .....	27
2.6 Propolis	
2.6.1 Pengertian .....	28
2.6.2 Kandungan Propolis .....	28
2.6.2.1 Flavonoid .....	30
2.6.2.2 Quercetin .....	31
2.6.2.3 Polifenol .....	32
2.6.3 Manfaat Propolis .....	33
2.6.4 Peran Propolis pada Hiperlipidemia .....	34
2.6.5 Toksisitas Propolis .....	35
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	38
3.2 Hipotesis Penelitian .....	40
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Jenis dan Desain Penelitian .....	41
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	41
4.3 Subyek Penelitian .....	41
4.4 Variabel Penelitian	
4.4.1 Variabel Bebas .....	42
4.4.2 Variabel Terikat .....	44
4.5 Definisi Operasional .....	44
4.6 Alat dan Bahan	
4.6.1 Alat .....	45
4.6.2 Bahan Penelitian	
4.6.2.1 Bahan Pakan Tikus .....	46
4.6.2.3 Bahan Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT .....	46
4.7 Prosedur Penelitian	
4.7.1 Persiapan	
4.7.1.1 Persiapan Hewan Coba .....	46
4.7.1.2 Pembuatan Pakan Standar .....	47
4.7.2 Pembuatan Tikus Wistar Model Hiperlipidemia	

4.7.2.1 Pemberian Pakan Tinggi Lemak ( <i>High Fat Diet</i> ) .....	47
4.7.3 Pemberian Ekstrak Propolis	
4.7.3.1 Ekstraksi Propolis .....	47
4.7.3.2 Pemberian Ekstrak Propolis pada Tikus. ....	49
4.7.4 Proses Pembedahan Tikus .....	49
4.7.5 Pemeriksaan SGPT dan SGOT	
4.7.5.1 Cara Pemeriksaan .....	50
4.7.5.1.1 Pemeriksaan SGOT .....	50
4.7.5.1.2 Pemeriksaan SGPT .....	51
4.8 Pengumpulan Data .....	52
4.9 Analisa Hasil Penelitian .....	52
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA</b>	
5.1 Hasil Penelitian .....	55
5.2 Analisa Data .....	57
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b> .....	<b>60</b>
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1 Kesimpulan .....	64
7.2 Saran .....	64
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>65</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>72</b>



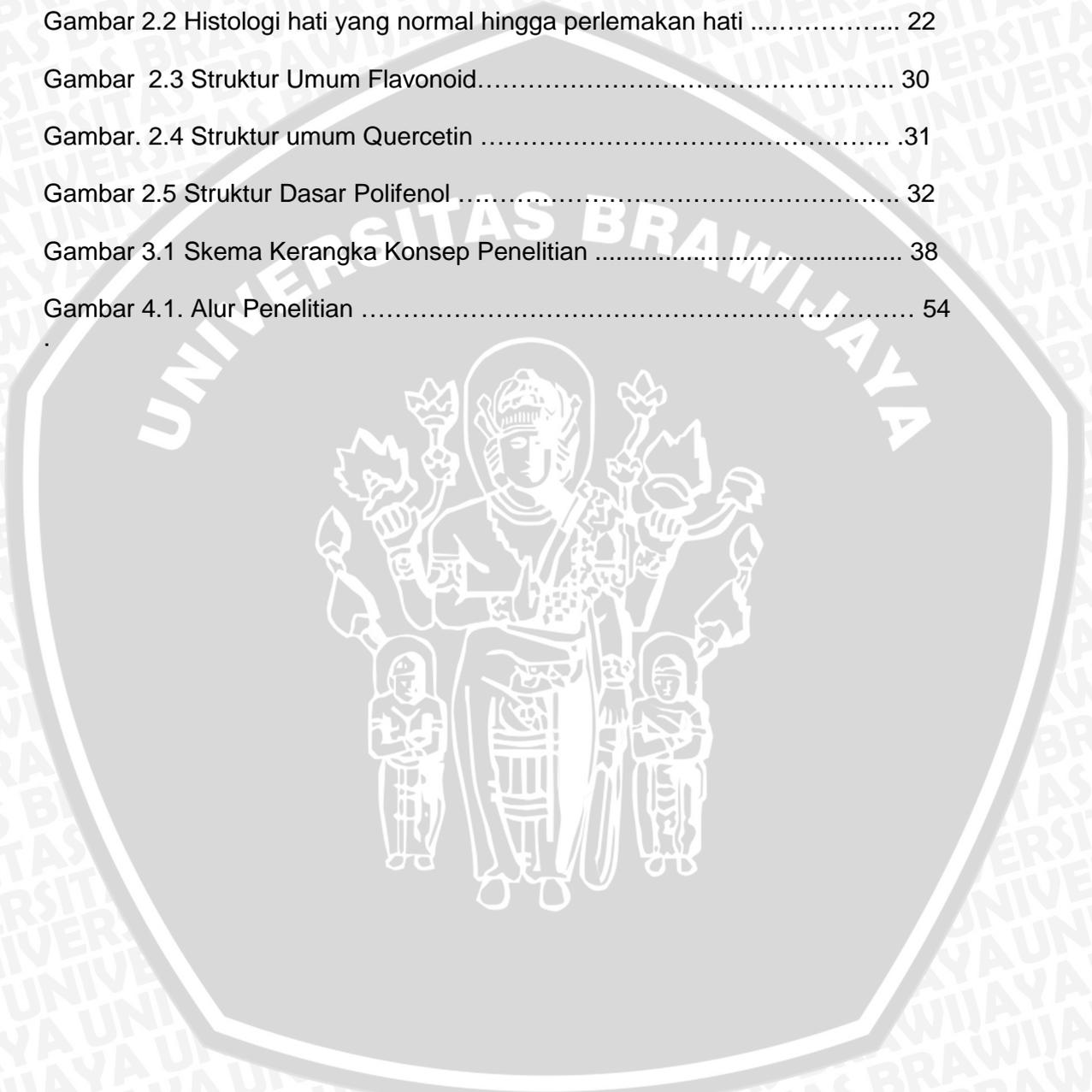
DAFTAR TABEL

No Tabel	Judul	Halaman
Tabel 2.1	Karakteristi beberapa Apolipoprotein.....	11
Tabel 2.2	Karakteristik Lipoprotein Plasma .....	12
Tabel 2.3	Kamdungan Propolis .....	29
Tabel 5.1	Mean dan Standar Deviasi Kadar LDL pada Tiap Kelompok Perlakuan .....	56



## DAFTAR GAMBAR

No Gambar	Judul	Halaman
Gambar 2.1	Tahap utama dalam metabolisme lipid yang mengandung apo B-100.....	9
Gambar 2.2	Histologi hati yang normal hingga perlemakan hati .....	22
Gambar 2.3	Struktur Umum Flavonoid.....	30
Gambar. 2.4	Struktur umum Quercetin .....	31
Gambar 2.5	Struktur Dasar Polifenol .....	32
Gambar 3.1	Skema Kerangka Konsep Penelitian .....	38
Gambar 4.1.	Alur Penelitian .....	54



### DAFTAR GRAFIK

No Grafik	Judul	Halaman
Grafik 5.1	Grafik kadar SGOT dan SGPT antara kontrol positif, negatif, perlakuan 1, 2, 3.....	56



**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran1 :Test of Normality .....	71
Lampiran2 : Test of Homogeneity of Variances .....	71
Lampiran3 : ANOVA .....	72
Lampiran4 : Multiple Comparasons .....	73
Lampiran5 : Homogeneous Subsets .....	75
Lampiran 6 : Test of Pearson Correlations .....	76
Lampiran 7 : Test of Regression .....	76
Lampiran 8 : Pemeriksaan SGOT dan SGPT .....	79
Lampiran 9 : Kelaikan Etik.....	82
Lampiran 10 : Pernyataan Keaslian Tulisan.....	83



## DAFTAR SINGKATAN

TC : Total Kolesterol

MI : *Infark Miokard*

HDL : *High Density Lipoprotein*

LDL : *Low Density Lipoprotein*

PJK : *Penyakit Jantung Koroner*

IDL : *intermediate density lipoprotein*

SRA : *scavenger-A*

Lp : *Lipoprotein*

TG : *Trigliserida*

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

LRP : *LDL receptor related protein*

FFA : *free fatty acid*

NEFA : *non esterified fatty acid*

AST : *Aspartat aminotransferase*

ALT : *Alanin aminotransferase*

SGPT : *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*

SGOT : *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*

CK : *Creatinin Kinase*

LDH : *Lactat dehydrogenase*

SOD : *Superoxide dismutase*

LPL : *Lipoprotein Lipase*

ABC : *Adenosine triphospate-binding cassette transporter-1*

LCAT : *Lecithin cholesterol acyltransferase*

SR-BI : *Scavenger receptor class B type 1*

CETP : *cholesterol esterified transfer protein*

ATP : *adenosine triphospate*

NAFLD : *Non alcoholic fatty liver disease*

NASH : *non alcoholic steato hepatitis*

ALD : *alcoholic liver disease*

ROS : *reactive oxygen species*

TNF : *Tumor necrosis factor*



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang

Saat ini telah terjadi pergeseran atau perubahan pola penyakit penyebab mortalitas dan morbiditas di kalangan masyarakat, ditandai dengan perubahan pola penyakit infeksi menjadi penyakit-penyakit degeneratif dan metabolik. Kecenderungan ini tidak semata-mata akibat usia lanjut tetapi juga menyerang orang-orang lebih muda. Salah satu faktor yang memungkinkan adalah gaya hidup, mulai dari pola makan yang tidak seimbang, sampai kurangnya aktivitas olahraga (Nainggolan dan Cornell, 2005)

Kemajuan teknologi informasi dan ekonomi menyebabkan terjadinya perubahan gaya hidup masyarakat, perubahan tersebut, juga terjadi pada pola makan. Kecenderungan mengkonsumsi makanan berkolesterol tinggi dan berlemak beresiko menyebabkan peningkatan kadar lipid dalam darah yang kita kenal dengan istilah hiperlipidemia. Gambaran yang paling sering didapatkan berupa peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL, serta penurunan kadar HDL (Sopia, 2009)

Diet tinggi lemak dan kolesterol terdiri dari komponen kolesterol, asam kolat, dan minyak babi. Berdasarkan penelitian (Murwani dkk, 2006), kandungan diet tinggi lemak, dimana lemak tersebut merupakan lemak yang teroksidasi dan dapat meningkatkan *fatty streak* di pembuluh aorta karena dengan mengonsumsi diet tinggi lemak secara berkelanjutan dapat meningkatkan resiko terjadinya aterosklerosis (Deasy, 2011). Konsumsi diet tinggi lemak juga menjadi faktor resiko meningkatnya stress oksidatif.

Istilah hiperlipidemia menyatakan peningkatan kolesterol dan atau trigliserida serum di atas batas normal. Kasus dengan kadar tinggi yang disebabkan oleh gangguan sistemik disebut sebagai hiperlipidemia sekunder. Penyebab utama hiperlipidemia adalah obesitas, asupan alcohol yang berlebihan, diabetes mellitus, hipotiroidisme dan sindrom nefrotik. Hiperlipidemia akibat predisposisi genetic terhadap kelainan metabolisme lipid disebut sebagai hiperlipidemia primer (Aaronson, 2007).

Pada keadaan hiperlipidemia terjadi ketidakseimbangan laju pembentukan Triasilgliserol dan ekspornya sehingga menyebabkan perlemakan hati. Oleh karena berbagai sebab, lipid terutama sebagai triasilgliserol dapat terakumulasi di hati. Jika penimbunan lipid di hati menjadi kronik, perubahan fibrotik dapat terjadi di sel-sel berkembang menjadi sirosis dan gangguan fungsi hati (Murray et al, 2006).

SGOT (*serum glutamic oxaloacetic transaminase*) disebut juga AST (*aspartat aminotransferase*) adalah suatu enzim yang biasanya ada dalam sel-sel hati dan jantung. SGOT dilepaskan ke dalam darah ketika hati atau jantung rusak. Tingkat darah SGOT yang demikian tinggi dengan kerusakan hati (misalnya, dari hepatitis virus) atau dengan gangguan jantung (misalnya, dari serangan jantung). Beberapa obat juga dapat meningkatkan kadar SGOT (Medterms,2011).

SGPT (*serum glutamic pyruvic transaminase*) atau juga dinamakan ALT (*alanin aminotransferase*) adalah enzim intrasel yang banyak ditemukan pada sel hati yang dilepaskan dari jaringan yang rusak serta efektif untuk mendiagnosis destruksi hepatoseluler. Enzim ini dalam jumlah yang kecil juga dijumpai pada otot jantung, ginjal dan otot rangka. Pada gangguan fungsi hati, hati akan mengeluarkan enzim tersebut sebagai tanda adanya kerusakan sel-sel hati (Sherman,1991).

Propolis merupakan substansi bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah *Apis Mellifera* dari pucuk daun pada berbagai jenis tanaman yang berbeda. Lebah mencampur resin tersebut dengan substansi dari polen dan jenis-jenis enzim saliva aktif yang berbeda-beda. Enzim disekresikan oleh kelenjar yang terletak dalam kepala dan dada insek (termasuk lebah). Lebah memanfaatkan propolis untuk beberapa hal, antara lain: (1) dalam jumlah kecil ditambahkan pada lilin, (2) untuk melapisi sarang lebah dengan sebagai konstruksi, perawatan, dan proteksi sarang, (3) pelapis ruangan-ruangan tempat ratu meletakkan telur, sehingga larva yang menetas kelak akan terlindungi dari penyakit.

Propolis mengandung presentase tinggi senyawa isoflavonoids 3-hydroxy-8, 9-dimethoxypterocarpan, dan medicarpin. Kandungan isoflavin dalam propolis memiliki aktivitas antimikroba, antifungal, antikanker, osteoporosis, antioksidan, meningkatkan kesehatan, astringent, anti-ulcer, choleric, spasmolytic, anaesthetic. (Silva, 2007). Propolis mengandung senyawa aromatik, flavonoid, quercettinterpenoid, dan gula. Selain itu, terdapat juga mineral Fe, Ca, Mg, K, Na, dan Zn (Ankova, 2009). Propolis alami mengandung sejumlah asam amino seperti valin, isoleusin, leusin, prolin, alanin, dan glisin yang berperan dalam pembentukan sel-sel tubuh (Pereira, 2003)

Kandungan propolis yang disebutkan diatas terutama kandungan flavonoid yang tinggi dapat mengurangi peningkatan kolesterol dan trigliserida serum sehingga dapat mengurangi resiko terjadinya perlemakan hati. Bila perlemakan hati dapat dihambat oleh propolis maka kemungkinan terjadinya jejas pada hati juga dapat dihambat sehingga mempengaruhi kadar SGOT dan SGPT yang dikeluarkan oleh hati.

Berdasarkan data yang telah diuraikan di atas maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak ethanol propolis terhadap kadar SGOT dan SGPT dalam darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi diet tinggi lemak.

## 1.2 Rumusan masalah

1. Apakah pemberian ekstrak Propolis dapat mempengaruhi kadar SGOT (*serum glutamic oxaloacetic transaminase*) dan SGPT (*serum glutamic pyruvic transaminase*) pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) Strain Wistar yang diberikan diet tinggi lemak?
2. Apakah peningkatan dosis ekstrak propolis dapat menurunkan kadar SGOT (*serum glutamic oxaloacetic transaminase*) dan SGPT (*serum glutamic pyruvic transaminase*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberikan diet tinggi lemak?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efek ekstrak Propolis dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi diet tinggi lemak.
2. Untuk mengetahui efek peningkatan dosis ekstrak propolis dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberikan diet tinggi lemak.

## 1.4 Manfaat Penelitian

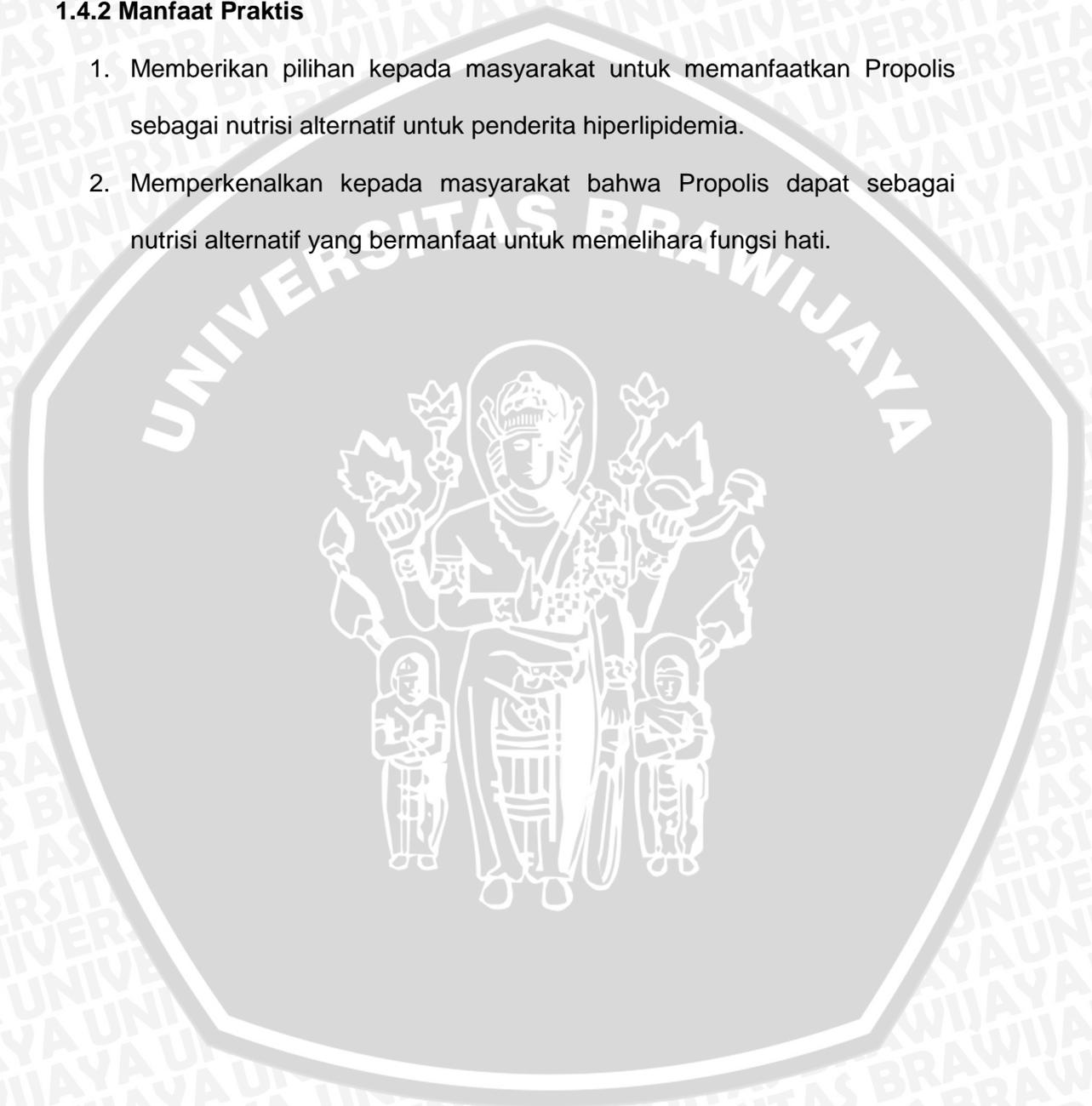
### 1.4.1 Manfaat Akademis

13. Dapat menambah pengetahuan tentang manfaat ekstrak propolis pada Hiperlipidemia.

14. Dapat mengetahui pengaruh ekstrak propolis terhadap kadar serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) dan serum *glutamic pyruvic transaminase* (SGPT).

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

1. Memberikan pilihan kepada masyarakat untuk memanfaatkan Propolis sebagai nutrisi alternatif untuk penderita hiperlipidemia.
2. Memperkenalkan kepada masyarakat bahwa Propolis dapat sebagai nutrisi alternatif yang bermanfaat untuk memelihara fungsi hati.



## BAB 2

### Tinjauan Pustaka

#### 2.1 Hiperlipidemia

##### 2.1.1 Pengertian

Lipid plasma yaitu kolesterol, trigliserida, fosfolipid, dan asam lemak bebas berasal dari makanan (eksogen) dan dari sintesis lemak (endogen). Kolesterol dan trigliserida adalah dua jenis lipid yang relatif mempunyai makna klinis penting sehubungan dengan aterogenesis. Lipid tidak larut dalam plasma sehingga lipid terikat pada protein sebagai mekanisme transpor dalam serum. Ikatan ini menghasilkan empat kelas utama lipoprotein: (1) kilomikron, (2) Lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), (3) Lipoprotein densitas rendah (LDL), dan (4) Lipoprotein densitas tinggi (HDL). Kadar relatif lipid dan protein berbeda pada setiap kelas tersebut. Dari keempat kelas lipoprotein yang ada, LDL yang paling tinggi kadar kolesterolnya, sedangkan kilomikron dan VLDL paling tinggi kadar trigliseridanya. Kadar protein tertinggi terdapat pada HDL (Adam, 2009).

Hiperlipidemia adalah bila terdapat peningkatan dari salah satu atau lebih dari kolesterol, kolesterol ester, fosfolipid, atau trigliserid. Kadar lipid yang abnormal dapat berkontribusi pada penyakit jantung koroner, *peripheral vascular disease*, stroke, dan problem kesehatan lainnya. Pasien dengan hiperlipidemia juga memiliki hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, atau gabungan dari keduanya (Braundwald, 2001).

Hiperkolesterolemia adalah suatu peningkatan dari total kolesterol (TC) dengan kadar trigliserid yang normal. Hal ini biasanya berhubungan dengan peningkatan kolesterol-LDL karena kolesterol-LDL membawa kurang lebih 65-75% dari total kolesterol plasma (Braundwald, 2001).

Hipertrigliseridemia terjadi bila adanya kenaikan trigliserid (TG), dimana hal ini merupakan faktor resiko independent untuk penyakit jantung koroner. Walaupun pengobatan untuk hipertrigliseridemia bergantung pada penyebab kenaikan trigliserid dan tingkat keparahannya, tujuan terapi utama adalah untuk mencapai target kolesterol-LDL yang optimal (Braundwald, 2001).

### 2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi Dislipidemia dapat berdasarkan atas primer yang tidak jelas penyebabnya dan sekunder yang mempunyai penyakit dasar seperti pada sindroma nefrotik, diabetes melitus, hipotiroidisme. Selain itu klasifikasi dislipidemia dapat juga dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, *isolated low HDL-cholesterol*, dan dislipidemia campuran (Adam, 2009).

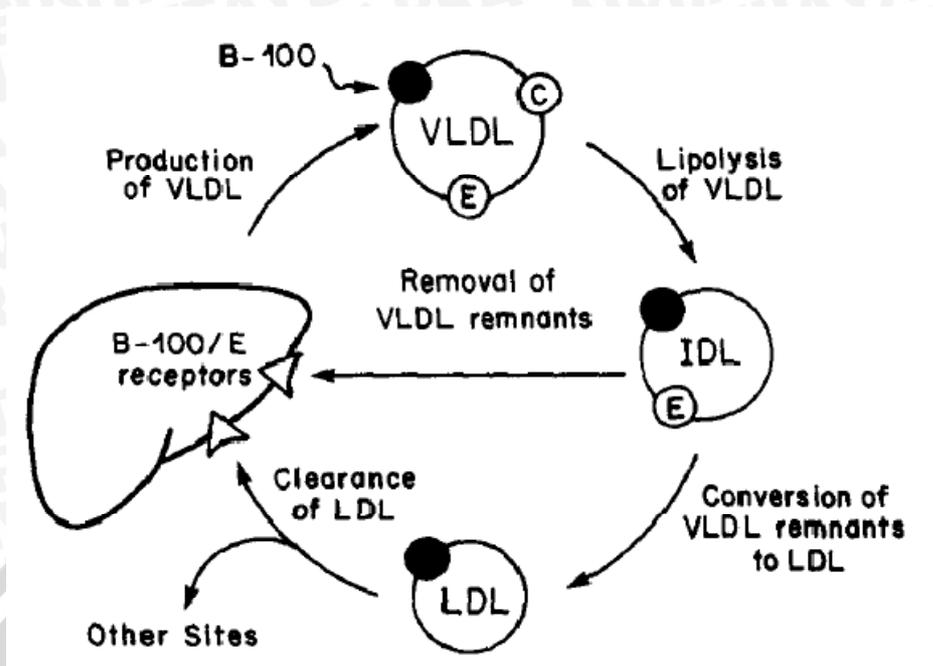
Sebagian besar kasus peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol total bersifat sementara dan tidak berat, dan terutama merupakan akibat dari makan lemak. Pembuangan lemak dari darah pada setiap orang memiliki kecepatan yang berbeda. Seseorang bisa makan sejumlah besar lemak hewani dan tidak pernah memiliki kadar kolesterol total lebih dari 200 mg/dL, sedangkan yang lainnya menjalani diet rendah lemak yang ketat dan tidak pernah memiliki kadar kolesterol total dibawah 260 mg/dL. Perbedaan ini tampaknya bersifat genetik dan secara luas berhubungan dengan perbedaan kecepatan masuk dan keluarnya lipoprotein dari aliran darah (medicastore, 2011).

## Kadar lemak darah

Pemeriksaan laboratorium	Kisaran yg ideal (mg/dL darah)
Kolesterol total	120-200
Kilomikron	Negatif (setelah berpuasa selama 12 jam)
VLDL	1-30
LDL	60-160
HDL	35-65
Perbandingan LDL dengan HDL	< 3,5
Trigliserida	10-160

### 2.1.3 Mekanisme Hiperlipidemia

Bila adanya defek atau gangguan pada jalur metabolisme (gambar 2.1) maka dapat terjadi hiperlipoproteinemia. Defek ini dapat disebabkan karena produksi berlebihan dari lipoprotein atau adanya penurunan katabolisme lipid. Konsentrasi lipoprotein bergantung keseimbangan antara masukan dan bersihan. Pada kondisi stabil, masukan dan keluaran lipoprotein adalah konstan. Saat terjadi peningkatan dari masukan lipoprotein, terjadi mekanisme kompensasi untuk mengatasi kenaikan tersebut. Pada beberapa kasus, kompensasi dapat hampir sempurna, dan peningkatan konsentrasi lipoprotein dapat minimal. Namun pada kasus lain yang kompensasinya tidak sempurna bahkan buruk, dapat berkembang menjadi hiperlipidemia. Ketidak seimbangan masukan dan bersihan itu dapat terjadi bila adanya penurunan bersihan (clearance) LDL, terhambatnya lipolisis, adanya *remnant removal defect*, dan produksi lipoprotein yang berlebihan (Grundey, 1984).



Gambar 2.1 Tahap utama dalam metabolisme lipid yang mengandung apo B-100

#### 2.1.4 Penatalaksanaan Hiperlipidemia

Pengobatan hiperlipidemia bertujuan menurunkan kolesterol, LDL, dan atau trigliserida, serta meningkatkan kolesterol HDL. Terdapat bukti bahwa kedua efek tersebut dapat memperlambat atau bahkan membalik progresi lesi aterosklerotik. Target kadar LDL pada individu yang berisiko tinggi mengalami infark miokard (MI) atau kejadian kardiovaskular serius lainnya ditetapkan lebih rendah daripada kadar untuk individu yang berisiko rendah. Sebagai contoh, panduan terkini dari US menyatakan bahwa LDL harus kurang dari 160 mg/dl (4,1 mmol/L) untuk individu dengan kategori risiko terendah, sementara itu untuk pasien berisiko tinggi dengan PJK, diabetes atau risiko 10 tahun mengalami PJK sebesar >20 %, maka kadar LDL harus kurang dari 100 mg/dl (2,6 mmol/L), dengan pertimbangan yang diberikan untuk target kurang dari 70 mg/dl (1,8 mmol/L) (Price, 2009).

Pengobatan seringkali dimulai dengan diet rendah lemak, tinggi karbohidrat. Jika diet ini gagal untuk menormalkan hiperlipidemia secara adekuat setelah 3 bulan, maka dipertimbangkan terapi dengan obat penurun lipid.

Sebagian besar pasien dengan kolesterol tinggi diobati dengan statin karena statin secara konsisten menunjukkan dapat menurunkan PJK dan mortalitas yang disebabkan. Hal tersebut sangat bernilai, karena selain LDL yang meningkat, tingginya kadar trigliserida (ditunjukkan oleh VLDL tinggi) dan rendahnya kadar HDL diyakini memacu perkembangan aterosklerosis. Kombinasi factor ini umum terjadi pada pasien dengan sindroma metabolic dan penggunaan statin dengan fibrat dan asam nikotinat, yang menyebabkan peningkatan besar kadar HDL akan meningkat pada individu ini (Price, 2009).

## 2.2 Lipid dan Lipoprotein

### 2.2.1 Pengertian

Di dalam darah kita ditemukan tiga jenis lipid yaitu kolesterol, trigliserid, dan fosfolipid. Oleh karena sifat lipid yang susah larut dalam lemak, maka perlu dibuat bentuk yang terlarut. Untuk itu dibutuhkan suatu zat pelarut yaitu suatu protein yang dikenal dengan nama apolipoprotein atau apoprotein. Pada saat ini dikenal sembilan jenis apoprotein yang diberi nama secara alfabetis yaitu Apo A, Apo B, Apo C, dan Apo E. Senyawa lipid dengan apoprotein ini dikenal dengan nama lipoprotein. Setiap jenis lipoprotein mempunyai Apo tersendiri. Sebagai contoh VLDL, IDL, dan LDL mengandung Apo B100, sedang Apo B48 ditemukan di kilomikron.

Setiap lipoprotein akan terdiri atas kolesterol (bebas atau ester), trigliserid, fosfolipid, dan apoprotein. Lipoprotein berbentuk sferik dan mempunyai inti trigliserid dan kolesterol ester dan dikelilingi oleh fosfolipid dan sedikit kolesterol bebas. Apoprotein ditemukan pada permukaan lipoprotein.

Setiap lipoprotein berbeda dalam ukuran, densitas, komposisi lemak, dan komposisi apoprotein. Dengan menggunakan ultrasentrifusi, pada manusia dapat dibedakan enam jenis lipoprotein yaitu *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *very low density lipoprotein* (VLDL), kilomikron, dan lipoprotein a kecil Lp(a)

### 2.2.2 Karakteristik

Tabel 2.1 Karakteristik beberapa Apolipoprotein

Apolipoprotein	Lipoprotein	Fungsi Metabolik
<b>Apo AI</b>	HDL, Kilomikron	Komponen struktural HDL; aktifator LCAT
<b>Apo AII</b>	HDL, Kilomikron	Belum diketahui
<b>Apo AIV</b>	HDL, Kilomikron	Belum diketahui, mungkin sebagai fasilitator transfer Apo lain antara HDL dan kilomikron
<b>Apo B48</b>	Kilomikron	Dibutuhkan <i>for assembly</i> dan sekresi kilomikron dari usus halus
<b>Apo B100</b>	VLDL, IDL, LDL	Dibutuhkan <i>for assembly</i> dan sekresi VLDL dari hati, struktur protein dari VLDL, IDL, LDL; ligand untuk reseptor LDL
<b>Apo CI</b>	Kilomikron, VLDL, IDL, LDL	Dapat menghambat ambilan hati terhadap LDL, IDL, LDL, kilomikron dan remnant VLDL
<b>Apo CII</b>	Kilomikron, VLDL, IDL, HDL	Aktifator enzim lipoprotein lipase
<b>Apo CIII</b>	Kilomikron,LDL	Inhibitor enzim lipoprotein lipase; dapat menghambat ambilan kilomikron, VLDL, IDL, HDL, dan VLDL di hati
<b>Apo E</b>	Kilomikron, LDL, VLDL, IDL, HDL	Ligand untuk beberapa lipoprotein dari reseptor LDL, LRP, dan kemungkinan terhadap apo E dari reseptor hati lain

Tabel 2.2 Karakteristik Lipoprotein Plasma

Lipoprotein	Densitas	Lipid Utama	Diameter	Apolipoprotein menurut urutan yang terpenting
<b>HDL</b>	1.21-1.063	Kolesterol ester	7.5-10.5	A-1, A-II, C, E
<b>LDL</b>	1.063-1.019	Kolesterol ester	21.5	B-100
<b>IDL</b>	1.019-1.006	Kolesterol ester, trigliserid	25-3	B-100, C, dan E
<b>VLDL</b>	< 1.006	Trigliserid	39-100	B-100, C, E
<b>Kilomikron</b>	< 1.006	Trigliserid	60-500	B-48, C, A-I, A-II, A-IV
<b>Lp (a)</b>	1.04-1.08	Kolesterol ester	21-30	B-100, Lp (a)

### 2.2.3 Metabolisme Lipoprotein

Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholestreol transport*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserid, sedang jalur *reverse cholestreol transport* khusus mengenai kolesterol-HDL. . (Adam, 2009).

#### 2.2.3.1 Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun berasal dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam eritrosit mukosa usus halus. Trigliserid akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolestrerol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan

keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan nama kilomikron.

Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torakikus akan masuk ke dalam aliran darah. Triglisierid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA) = *non-esterified fatty acid* (NEFA). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai triglisierid kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan triglisierid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar triglisierid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati.

#### 2.2.3.2 Jalur Metabolisme Endogen

Triglisierid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi triglisierid di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah kembali menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Beberapa keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense LDL*) seperti pada sindrom

metabolik dan diabetes melitus; dan kadar kolesterol-HDL dimana semakin tinggi kadar kolesterol HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL.

### 2.2.3.3 Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E; dan disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. HDL nascent berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) dibagikan dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu *transporter* yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1.

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai “penyerap” kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati. . (Adam, 2009).

## 2.3 Anatomi dan Fisiologi Hati

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia, mempunyai berat sekitar 1.5 kg . Walaupun berat hati hanya 2-3% dari berat tubuh , namun hati terlibat dalam 25-30% pemakaian oksigen. Sekitar 300 milyar sel-sel hati terutama hepatosit yang jumlahnya kurang lebih 80%, merupakan tempat utama metabolisme intermedier (Koolman, J & Rohm K.H, 2001)

Hati manusia terletak pada bagian atas cavum abdominis, dibawah diafragma, dikedua sisi kuadran atas, yang sebagian besar terdapat pada sebelah kanan. Beratnya 1200-1600 gram. Permukaan atas terletak bersentuhan dibawah diafragma, permukaan bawah terletak bersentuhan di atas organ-organ abdomen. Hepar difiksasi secara erat oleh tekanan intraabdominal dan dibungkus oleh peritonium kecuali di daerah posterior-posterior yang berdekatan dengan vena cava inferior dan mengadakan kontak langsung dengan diafragma.

Hepar dibungkus oleh simpai yg tebal, terdiri dari serabut kolagen dan jaringan elastis yg disebut Kapsul Glisson. Simpai ini akan masuk ke dalam parenchym hepar mengikuti pembuluh darah getah bening dan duktus biliaris. Massa dari hepar seperti spons yg terdiri dari sel-sel yg disusun di dalam lempengan-lempengan/ plate dimana akan masuk ke dalamnya sistem pembuluh kapiler yang disebut sinusoid. Sinusoid-sinusoid tersebut berbeda dengan kapiler-kapiler di bagian tubuh yang lain, oleh karena lapisan endotel yang meliputinya terediri dari sel-sel fagosit yg disebut sel kupfer. Sel kupfer lebih permeabel yang artinya mudah dilalui oleh sel-sel makro dibandingkan kapiler-kapiler yang lain .Lempengan sel-sel hepar tersebut tebalnya 1 sel dan punya hubungan erat dengan sinusoid. Pada pemantauan selanjutnya nampak parenkim tersusun dalam lobuli-lobuli Di tengah-tengah lobuli tdp 1 vena sentralis yg merupakan cabang dari vena-vena hepatica (vena yang menyalurkan darah keluar dari hepar).Di bagian tepi di antara lobuli-lobuli terhadap tumpukan jaringan ikat yang disebut traktus portalis/ TRIAD yaitu traktus portalis yang mengandung cabang-cabang vena porta, arteri hepatica, ductus biliaris.Cabang dari vena porta dan arteri hepatica akan mengeluarkan isinya langsung ke dalam sinusoid setelah banyak percabangan Sistem bilier dimulai dari canaliculi biliaris yang halus yg terletak di antara sel-sel hepar dan bahkan turut membentuk dinding sel. Canaliculi akan mengeluarkan isinya ke dalam intralobularis, dibawa

ke dalam empedu yg lebih besar , air keluar dari saluran empedu menuju kandung empedu. (Kelompok Diskusi Medikal Bedah, Universitas Indonesia)

Hati merupakan pusat dari metabolisme seluruh tubuh, merupakan sumber energi tubuh sebanyak 20% serta menggunakan 20 – 25% oksigen darah. Ada beberapa fungsi hati yaitu :

#### 1. Fungsi hati sebagai metabolisme karbohidrat

Pembentukan, perubahan dan pemecahan karbohidrat, lemak dan protein saling berkaitan 1 sama lain. Hati mengubah pentosa dan heksosa yang diserap dari usus halus menjadi glikogen, mekanisme ini disebut glikogenesis. Glikogen lalu ditimbun di dalam hati kemudian hati akan memecahkan glikogen menjadi glukosa. Proses pemecahan glikogen menjadi glukosa disebut glikogenolisis. Karena proses-proses ini, hati merupakan sumber utama glukosa dalam tubuh, selanjutnya hati mengubah glukosa melalui heksosa monophosphat shunt dan terbentuklah pentosa. Pembentukan pentosa mempunyai beberapa tujuan: Menghasilkan energi, biosintesis dari nukleotida, nucleic acid dan ATP, dan membentuk/ biosintesis senyawa 3 karbon (3C) yaitu piruvic acid (asam piruvat diperlukan dalam siklus krebs).

#### 2. Fungsi hati sebagai metabolisme lemak

Hati tidak hanya membentuk/ mensintesis lemak tapi sekaligus mengadakan katabolisis asam lemak. Asam lemak dipecah menjadi beberapa komponen :

- Senyawa 4 karbon – KETON BODIES
- Senyawa 2 karbon – ACTIVE ACETATE (dipecah menjadi asam lemak dan gliserol)
- Pembentukan kolesterol
- Pembentukan dan pemecahan fosfolipid

Hati merupakan pembentukan utama, sintesis, esterifikasi dan ekskresi kolesterol. Dimana serum Cholesterol menjadi standar pemeriksaan metabolisme lipid

### 3.Fungsi hati sebagai metabolisme protein

Hati mensintesis banyak macam protein dari asam amino. dengan proses deaminasi, hati juga mensintesis gula dari asam lemak dan asam amino. Dengan proses transaminasi, hati memproduksi asam amino dari bahan-bahan non nitrogen. Hati merupakan satu-satunya organ yg membentuk plasma albumin dan  $\delta$  - globulin dan organ utama bagi produksi urea. Urea merupakan end product metabolisme protein.  $\delta$  - globulin selain dibentuk di dalam hati, juga dibentuk di limpa dan sumsum tulang  $\beta$  - globulin hanya dibentuk di dalam hati. albumin mengandung  $\pm$  584 asam amino dengan berat molekul 66.000

### 4.Fungsi hati sehubungan dengan pembekuan darah

Hati merupakan organ penting bagi sintesis protein-protein yang berkaitan dengan koagulasi darah, misalnya: membentuk fibrinogen, protrombin, faktor V, VII, IX, X. Benda asing menusuk kena pembuluh darah – yang beraksi adalah faktor ekstrinsi, bila ada hubungan dengan katup jantung – yang beraksi adalah faktor intrinsik. Fibrin harus isomer biar kuat pembekuannya dan ditambah dengan faktor XIII, sedangkan Vit K dibutuhkan untuk pembentukan protrombin dan beberapa faktor koagulasi.

### 5.Fungsi hati sebagai metabolisme vitamin

Semua vitamin disimpan di dalam hati khususnya vitamin A, D, E, K

### 6.Fungsi hati sebagai detoksikasi

Hati adalah pusat detoksikasi tubuh, Proses detoksikasi terjadi pada proses oksidasi, reduksi, metilasi, esterifikasi dan konjugasi terhadap berbagai macam bahan seperti zat racun, obat over dosis.

### 7.Fungsi hati sebagai fagositosis dan imunitas

Sel kupfer merupakan saringan penting bakteri, pigmen dan berbagai bahan melalui proses fagositosis. Selain itu sel kupfer juga ikut memproduksi  $\alpha$ -globulin sebagai imun liver mechanism.

#### 8. Fungsi hemodinamik

Hati menerima  $\pm 25\%$  dari cardiac output, aliran darah hati yang normal  $\pm 1500$  cc/ menit atau  $1000 - 1800$  cc/ menit. Darah yang mengalir di dalam a.hepatica  $\pm 25\%$  dan di dalam v.porta  $75\%$  dari seluruh aliran darah ke hati. Aliran darah ke hepar dipengaruhi oleh faktor mekanis, pengaruh persarafan dan hormonal, aliran ini berubah cepat pada waktu exercise, terik matahari, shock. Hepar merupakan organ penting untuk mempertahankan aliran darah

### 2.4 Perlemakan Hati

#### 2.4.1 Pengertian

NAFLD merupakan deposisi lemak di hati pada subjek yang non-alkoholik, suatu kondisi yang mungkin memburuk menjadi end-stage liver disease. Spektrum perburukan NAFLD sama dengan alcoholic liver disease, namun tidak disebabkan konsumsi alkohol kronis. Dikatakan sebagai perlemakan hati apabila kandungan lemak di hati (sebagian besar terdiri atas trigliserida) melebihi  $5\%$  dari seluruh berat hati. Karena pengukuran berat hati sangat sulit dan tidak praktis, diagnosis dibuat berdasarkan analisis spesimen biopsi jaringan hati, yaitu ditemukannya  $5-10\%$  sel lemak dari keseluruhan hepatosit. Implikasi klinis NAFLD adalah signifikansinya pada populasi umum dan kemungkinan perburukannya menjadi sirosis hepatis dan liver cell failure (Dabhi et al, 2008).

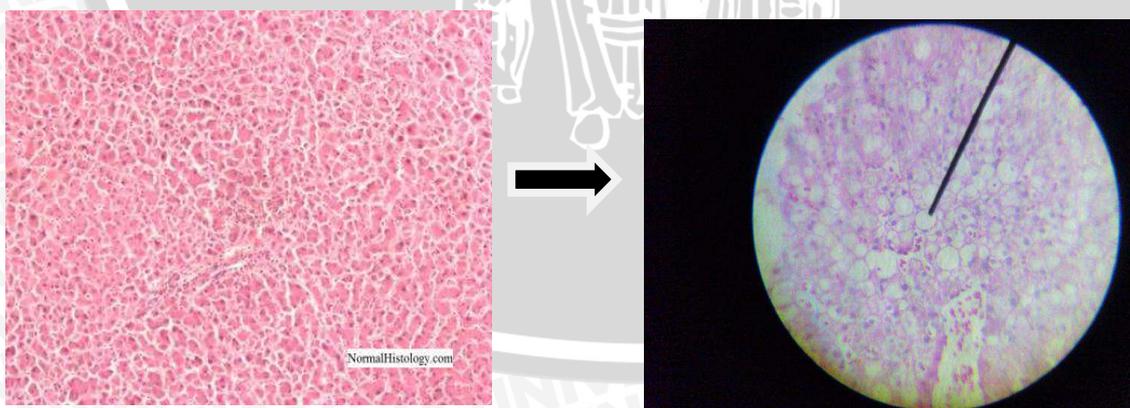
NAFLD didefinisikan sebagai adanya lemak yang berlebihan pada hati, yang terdeteksi baik melalui imaging maupun biopsi hati. NAFLD merupakan diagnosa eksklusi pada pasien yang tidak mengalami penyakit hati lainnya; namun semenjak berkembangnya kriteria histologik, terdapat pula NAFLD dan NASH yang disertai bentuk lain penyakit hati. Untuk menegakkan diagnosa,

pasien harus bebas dari alkohol atau hanya minum alkohol sesekali. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa maximal safe level dari konsumsi ethanol adalah 30 gram / hari, meski kriteria yang lebih ketat seperti 20 gram / hari untuk pria dan 10 gram / hari untuk wanita juga sering digunakan pada penelitian terhadap pasien dengan NAFLD (Basaranoglu and Neuschwander-Tetri, 2006).

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) meliputi spektrum luas dari penyakit hati, mulai dari fatty liver sederhana (steatosis), sampai ke non alcoholic steato hepatitis (NASH), dan sirosis (irreversible, advanced scarring of the liver). Pada semua derajat NAFLD terjadi akumulasi lemak (fatty infiltration) ke dalam sel-sel hati (hepatocytes). Pada NASH, akumulasi lemak dihubungkan dengan derajat yang bervariasi dari peradangan (hepatitis) dan fibrosis hati. Istilah "nonalcoholic" dipakai karena NAFLD dan NASH terjadi pada individu yang tidak mengonsumsi alkohol secara berlebihan. Pada banyak aspek, gambaran histologi dari NAFLD sama dengan gambaran histologi pada penyakit hati yang disebabkan oleh konsumsi alkohol berlebihan. Namun gambaran klinis pada NAFLD dan NASH sangatlah berbeda dengan gambaran klinis pada alcoholic liver disease (ALD). Spektrum NAFLD diperkirakan bermula dan berkembang dari tingkat yang paling sederhana yang disebut fatty liver sederhana (*steatosis*). Jadi fatty liver adalah kelainan awal dalam spektrum NAFLD. Fatty liver sederhana hanya terkait dengan akumulasi lemak di dalam sel-sel hati tanpa peradangan atau fibrosis (*scarring*). Lemak sesungguhnya terdiri dari tipe lemak khusus (*triglyceride*) yang berakumulasi pada kantong kecil di dalam sel-sel hati. Akumulasi lemak di dalam sel-sel hati tidak sama dengan sel-sel lemak (*adipocytes*) yang membentuk lemak tubuh kita. Fatty liver adalah kondisi yang tidak berbahaya, yang berarti dia sendiri tidak akan menyebabkan kerusakan hati yang signifikan (Duvnjak et al, 2007).

Tingkat selanjutnya dan derajat keparahan dalam spektrum NAFLD adalah NASH. Beruntung hanya sebagian kecil dari pasien dengan fatty liver sederhana yang berkembang menjadi NASH. Seperti yang sudah disinggung, NASH melibatkan akumulasi lemak di dalam sel-sel hati dan juga peradangan hati. Sel - sel yang meradang dapat menghancurkan sel-sel hati (hepatocellular necrosis). Dalam istilah "steatohepatitis" dan "steatonecrosis", steato mengacu pada fatty infiltration, hepatitis mengacu pada peradangan di dalam hati, dan necrosis mengacu pada sel-sel hati yang rusak. Bukti kuat menunjukkan bahwa NASH, berlawanan dengan fatty liver sederhana, bukanlah suatu kondisi yang tidak berbahaya. Ini berarti bahwa NASH pada akhirnya dapat menjurus ke fibrosis hati dan kemudian fibrosis berlanjut dan tidak dapat dikembalikan seperti semula (sirosis). Sirosis yang disebabkan oleh NASH adalah tingkat terakhir dan yang paling buruk dalam spektrum NAFLD (Duvnjak et al, 2007).

NAFLD dimulai dengan fatty liver, berlanjut ke NASH dan berakhir dengan sirosis. NASH merupakan tahap yang melibatkan akumulasi lemak (steatosis), peradangan (hepatitis) dan scarring (fibrosis) di dalam hati.



Gambar 2.2 Histologi hati yang normal hingga perlemakan hati

### 2.4.2 Patogenesis

Dua kondisi yang sering menyebabkan steatohepatitis non alkoholik adalah obesitas dan diabetes melitus, serta dua abnormalitas metabolik yang sangat kuat kaitannya dengan penyakit ini adalah peningkatan suplai asam lemak ke hati serta resistensi insulin.

Perlemakan hati (*fatty liver*) dibagi menjadi dua kategori utama. Tipe pertama berkaitan dengan peningkatan kadar asam lemak bebas plasma akibat mobilisasi lemak dari jaringan adiposa atau hidrolisis triasilgliserol lipoprotein oleh lipoprotein lipase di jaringan ekstra hepatic. Pembentukan VLDL tidak dapat mengimbangi meningkatnya influks dan esterifikasi asam lemak bebas sehingga terjadi penumpukan triasilgliserol dan menyebabkan perlemakan hati. Hal ini terjadi selama kelaparan dan mengonsumsi diet tinggi lemak.

Tipe kedua perlemakan hati biasanya disebabkan oleh blok metabolik dalam produksi lipoprotein plasma sehingga terjadi penimbunan triasilgliserol. Secara teoritis, lesi dapat disebabkan oleh (1) blok pada sintesis apolipoprotein, (2) blok pada sintesis lipoprotein dari lipid dan apolipoprotein, (3) kegagalan penyediaan fosfolipid yang ditemukan pada lipoprotein, atau, (4) kegagalan mekanisme sekretorik itu sendiri.

Pada perlemakan hati terjadi penumpukan lemak di hepatosit karena berbagai keadaan seperti dislipidemia, diabetes melitus, dan obesitas. Seperti diketahui bahwa dalam keadaan normal, asam lemak bebas dihantarkan memasuki organ hati lewat sirkulasi darah arteri dan portal. Di dalam hati, asam lemak bebas akan mengalami metabolisme lebih lanjut, seperti proses re-esterifikasi menjadi trigliserida atau digunakan untuk pembentukan lemak lainnya. Adanya peningkatan massa jaringan lemak tubuh, khususnya pada obesitas sentral, akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas yang kemudian menumpuk di hepatosit. Bertambahnya bertambahnya asam lemak

bebas dalam hati akan menimbulkan peningkatan oksidasi dan esterifikasi lemak. Proses ini terfokus di mitokondria sel hati sehingga pada akhirnya akan mengakibatkan kerusakan mitokondria itu sendiri.

Salah satu hipotesa mengenai patogenesis NAFLD adalah “two-hit” hypothesis yang diperkenalkan oleh Day dan James pada tahun 1998. Berdasarkan paradigma ini, abnormalitas primer adalah gangguan metabolik, paling sering akibat resistensi insulin, yang menyebabkan NAFLD. Kemudian terjadi second hit menyebabkan terjadinya injury dan inflamasi, atau NASH dan sekuelnya (Hijona et al, 2010).

Akumulasi lemak pada hati merupakan “*first hit*” pertama, yang merupakan akibat dari akumulasi trigliserida yang berlebihan yang disebabkan oleh perbedaan antara pemasukan dan sintesis dari lemak hati pada satu sisi dan  $\beta$  - oksidasi serta ekspor ke yang lainnya. Ketidakseimbangan ini terjadi bersama dengan faktor-faktor etiologi lainnya (Duvnjak et al, 2007).

Adanya lemak yang berlebihan merupakan persyaratan terjadinya kejadian berikutnya dari NASH. Karakteristik utama NAFLD adalah akumulasi trigliserida (TG) sebagai droplet lemak di antara sitoplasma hepatosit. Hal ini didefinisikan secara praktis sebagai didaptkannya lebih dari 10% hepatosit yang memiliki droplet lemak pada biopsi hati. Peningkatan transport free fatty acids (FFA) dan TG menuju ke hati, penurunan penggunaan FFA oleh hati, penurunan transport TG keluar dari hati, dan kegagalan beta-oksidasi FFA di antara hepatosit menyebabkan akumulasi TG di antara sitoplasma hepatosit. Kelebihan karbohidrat, baik dari sumber diet atau de novo gluconeogenesis di hati, merupakan stimulus utama terhadap sintesa asam lemak de novo di hati. Sebaliknya, pengambilan langsung lemak diet sebagai chylomicron remnants atau FFA merupakan faktor yang memiliki peranan relatif kecil terhadap akumulasi lemak hati (Basaranoglu and Neuschwander-Tetri, 2006).

Resistensi insulin merupakan penyebab utama akumulasi lemak di hati. Namun, kita juga mengetahui bahwa subgrup kecil dari pasien NAFLD tidak menunjukkan gambaran kegagalan sensitivitas insulin yang dapat dideteksi. Hal ini mendukung kemungkinan selain resistensi insulin yang juga penting pada kelompok pasien tersebut. Kemudian, bukti-bukti selanjutnya mendukung bahwa resistensi insulin tidak hanya berperan sebagai *first hit*, namun juga memegang peranan penting dalam inflamasi dan *hepatocyte injury* yang menggambarkan NASH (Hijona et al, 2007).

*Second Hit*, hati dengan kelebihan lemak lebih rentan terhadap stressor seperti *reactive oxygen species* (ROS), adipokin, dan sitokin, dibandingkan dengan hati normal. Kapasitas regeneratif fatty liver juga mengalami gangguan. Namun, faktor yang memainkan peranan kunci perkembangan NASH dari NAFLD masih belum diketahui pasti. Beberapa kemungkinan meliputi durasi infiltrasi lemak ke dalam hati dan durasi serta keparahan hiperinsulinemia. *Second hit* lain yang memungkinkan adalah stress oksidatif (peningkatan ROS dan penurunan antioksidan), peroksidasi lipid dan metabolit reaktif seperti malondialdehyde dan 4-hydroxynonenal, produk jaringan adiposa, transforming growth factor- $\beta$ , Fas ligand, disfungsi mitokondria dan defisiensi rantai respiratorik, dan small intestinal bacterial overgrowth (endotoxin dan TNF- $\alpha$ ) (Basaranoglu and Neuschwander - Tetri, 2006).

Keadaan di atas kemudian akan merusak sel-sel hati, lama kelamaan dapat merusak jaringan hingga organ. Jika sel-sel hati ini rusak, enzim di dalam hati akan keluar ke dalam darah, yaitu enzim SGOT dan SGPT, dimana enzim ini sebagai pertanda gangguan pada fungsi hati. Pada penelitian sebelumnya, selain meningkatnya jumlah sel hepatosit yang mengalami degenerasi lemak, pemberian minyak jelantah selama 14 hari atau lebih juga menyebabkan terjadinya kerusakan pada sel hepatosit, terlihat dari perubahan inti sel menjadi

inti piknotik dimana inti sel hati menyusut, batasnya tidak teratur, dan berwarna gelap dan ukuran sel hepatositnya beragam. Hal ini berarti dengan dosis yang sama, lama paparan minyak jelantah berpengaruh terhadap terjadinya kerusakan hati. Hal ini dikarenakan pemberian minyak jelantah menyebabkan terjadinya stres oksidatif sehingga terjadi peningkatan ROS yang akhirnya akan menyebabkan kematian hepatosit (Koch et al., 2007, Nakamoto et al., 2009).

### 2.4.3 Diagnosis

Biopsi hati merupakan baku emas (*gold standard*) pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis dan sejauh ini menjadi satu-satunya metode untuk membedakan perlemakan hati non alkoholik dengan perlemakan tanpa atau disertai inflamasi.

Tidak ada pemeriksaan laboratorium yang bisa secara akurat membedakan steatosis dengan steatohepatitis, atau perlemakan hati non alkoholik dengan perlemakan hati alkoholik. Peningkatan ringan sampai sedang, konsentrasi *aspartate aminotransferase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT), atau keduanya merupakan hasil temuan laboratorium yang paling sering didapatkan pada pasien-pasien dengan perlemakan hati non alkoholik. Beberapa pasien datang dengan enzim hati yang normal sama sekali. Kenaikan enzim hati biasanya tidak melebihi empat kali dengan rasio AST : ALT kurang dari satu, tetapi pada fibrosis lanjut rasio ini dapat mendekati atau bahkan melebihi satu. Perlu menjadi perhatian beberapa studi melaporkan bahwa konsentrasi AST dan ALT tidak memiliki korelasi dengan aktivitas histologis, bahkan konsentrasi enzim dapat tetap normal pada penyakit hati yang sudah lanjut.

## 2.5 Enzim Transaminase (SGPT dan SGOT)

### 2.5.1 SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*)

SGOT atau juga dinamakan AST (Aspartat aminotransferase) merupakan enzim yang dijumpai dalam otot jantung dan hati, sementara dalam konsentrasi sedang dijumpai pada otot rangka, ginjal dan pankreas. Konsentrasi rendah

dijumpai dalam darah, kecuali jika terjadi cedera seluler, kemudian dalam jumlah banyak dilepaskan ke dalam sirkulasi. Pada infark jantung, SGOT/AST akan meningkat setelah 10 jam dan mencapai puncaknya 24-48 jam setelah terjadinya infark. SGOT/AST akan normal kembali setelah 4-6 hari jika tidak terjadi infark tambahan. Kadar SGOT/AST biasanya dibandingkan dengan kadar enzim jantung lainnya, seperti CK (creatin kinase), LDH (lactat dehydrogenase). Pada penyakit hati, kadarnya akan meningkat 10 kali lebih dan akan tetap demikian dalam waktu yang lama. SGOT/AST serum umumnya diperiksa secara fotometri atau spektrofotometri, semi otomatis menggunakan fotometer atau spektrofotometer, atau secara otomatis menggunakan chemistry analyzer (Riswanto, 2009).

Nilai rujukan untuk SGOT/AST adalah :

Laki-laki : 0 - 50 U/L

Perempuan : 0 - 35 U/L

### **2.5.2 SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase)**

SGPT adalah singkatan dari *serum glutamic pyruvic transaminase*, sering juga disebut dengan istilah ALT (*alanin aminotransaminase*) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada sel hati serta efektif untuk mendiagnosis destruksi hepatoseluler. Enzim ini dalam jumlah yang kecil dijumpai pada otot jantung, ginjal dan otot rangka. SGPT jauh dianggap lebih spesifik untuk menilai kerusakan hati dibandingkan SGOT. SGPT meninggi pada kerusakan hati kronis dan hepatitis. Pada umumnya nilai tes SGPT/ALT lebih tinggi daripada SGOT/AST pada kerusakan parenkim hati akut, sedangkan pada proses kronis didapat sebaliknya. Sama halnya dengan SGOT, nilai SGPT dianggap abnormal jika nilai pemeriksaan Anda 2-3 kali lebih besar dari nilai normal. SGPT/ALT serum umumnya diperiksa secara fotometri atau spektrofotometri, secara semi otomatis atau otomatis. (Riswanto, 2009).

Nilai rujukan untuk SGPT/ALT adalah :

Laki-laki : 0 - 50 U/L

Perempuan : 0 - 35 U/L

## 2.6. Propolis

### 2.6.1 Pengertian

Propolis merupakan substansi bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah *Apis Mellifera* dari pucuk daun pada berbagai jenis tanaman yang berbeda. Lebah mencampur resin tersebut dengan substansi dari polen dan jenis-jenis enzim saliva aktif yang berbeda-beda. Enzim disekresikan oleh kelenjar yang terletak dalam kepala dan dada insek (termasuk lebah). Lebah memanfaatkan propolis untuk beberapa hal, antara lain: (1) dalam jumlah kecil ditambahkan pada lilin, (2) untuk melapisi sarang lebah dengan sebagai konstruksi, perawatan, dan proteksi sarang, (3) pelapis ruangan-ruangan tempat ratu meletakkan telur, sehingga larva yang menetas kelak akan terlindungi dari penyakit. Propolis merupakan produk alam yang tidak beracun dan mengandung senyawa kimia yang kompleks.

### 2.6.2 Kandungan Propolis

Propolis merupakan substansi bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah dari pucuk daun pada berbagai jenis tanaman yang berbeda. Propolis mengandung senyawa kompleks vitamin, mineral, enzim, senyawa fenolik, dan flavonoid untuk menghambat pelepasan histamin dengan cara stabilisasi selaput sel lipid (Wade, 2005).

Berbagai macam kandungan kimia propolis mempunyai kemampuan sebagai agen antibakteri. Senyawa yang terkandung dalam Propolis adalah flavon, flavonol, cinnamic acid, t-farsenol dan apigenin (Koo, 2002). Senyawa tersebut mampu menghambat pertumbuhan dan aktifitas enzim *Glycosyltransferase* bakteri *Streptococcus mutans* dan *Streptococcus sanguinis*. Senyawa triterpenoid pada propolis yakni ketone 20(29)-lupen-3-one-6 memiliki aktivitas antioksidan seperti tocoferol, senyawa lain memiliki aktivitas antioksidan

seperti tocoferol, senyawa lain memiliki aktivitas sitotoksik dan anti fungal (Trusheva, 2006). Berikut adalah tabel kandungan propolis berasal dari salah satu penelitian Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 2008

Tabel 2.3 Kandungan propolis

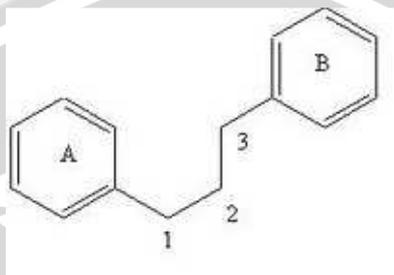
No	Parameter Uji	Hasil Uji		Satuan
		2	3	
1	Alkaloid sebagai Quinine	635,45	369,18	ppm
2	Flavonoid equivalen rutin	957,17	893,14	Ppm
3	Polifenol	9,93	10,02	%
4	Saponin	4,53	1,11	%
5	Tanin	0,56	0,49	%
6	Quercetin	151,03	105,84	Ppm
7	Caffeine	<50,00	<50,00	Ppm

Propolis mengandung presentase tinggi senyawa isoflavonoids 3-hydroxy-8, 9-dimethoxypterocarpan, dan medicarpin. Kandungan isoflavin dalam propolis memiliki aktivitas antimikroba, antifungal, antikanker, osteoporosis, antioksidan, meningkatkan kesehatan, astringent, anti-ulcer, choleric, spasmolytic, anaesthetic. (Silva, 2007). Propolis mengandung senyawa aromatik, flavonoid, quercettinterpenoid, dan gula. Selain itu, terdapat juga mineral Fe, Ca, Mg, K, Na, dan Zn (Ankova, 2009). Propolis alami mengandung sejumlah asam amino seperti valin, isoleusin, leusin, prolin, alanin, dan glisin yang berperan dalam pembentukan sel-sel tubuh (Pereira, 2003). Propolis juga kaya akan kandungan vitamin B<sub>1</sub>, vitamin B<sub>2</sub>, vitamin B<sub>3</sub>, dan vitamin B<sub>6</sub>.

### 2.6.2.1 Flavonoid

Flavonoid adalah kelompok senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu dan biru, dan

sebagian zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan (Sugrani, Agestia Waji, 2009). Senyawa flavonoid adalah senyawa yang mempunyai struktur C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. tiap bagian C<sub>6</sub> merupakan cincin benzen yang terdistribusi dan dihubungkan oleh atom C<sub>3</sub> yang merupakan rantai alifatik, seperti ditunjukkan pada Gambar 2.2. (Markham, 1988)



Gambar 2.2 Struktur Umum Flavonoid

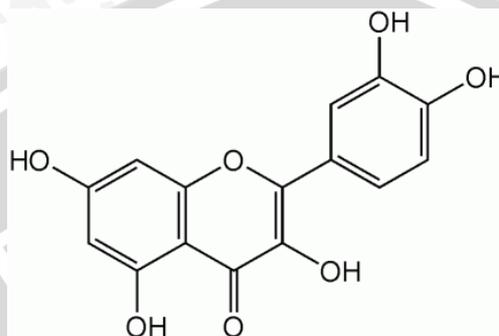
Manfaat flavonoid dalam tubuh manusia berfungsi sebagai antioksidan sehingga sangat baik untuk pencegahan kanker. Manfaat flavonoid antara lain anti inflamasi, mencegah keropos tulang, dan sebagai antibiotik (anti bakteri dan anti virus) (Sugrani, Agestia Waji, 2009).

Flavonoid merupakan senyawa pereduksi yang baik, menghambat banyak reaksi oksidasi, baik secara enzim maupun non enzim. Flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik radikal hidroksi dan superoksida dengan demikian melindungi lipid membran terhadap reaksi yang merusak. Aktivitas antioksidannya dapat menjelaskan mengapa flavonoid tertentu merupakan komponen aktif tumbuhan yang digunakan secara tradisional untuk mengobati gangguan fungsi hati (Robinson, 1995). Flavonoid dapat meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase yang dapat menguraikan trigliserida yang terdapat pada kilomikron (Nafisah, 2010).

#### 2.6.2.2 Quercetin

Quercetin adalah salah satu zat aktif kelas flavonoid yang secara biologis amat kuat. Bila vitamin C memiliki antioksidan 1 maka quercetin

memiliki aktivitas antioksidan 4,7. Flavonoid merupakan sekelompok besar antioksidan bernama polifenol yang terdiri atas antosianidin, biflavan, katekin, flavanon, flavon, flavonol. Quercetin adalah senyawa kelompok flavonol terbesar, quercetin dan glikosidanya berada dalam jumlah sekitar 60%-75% dari flavonoid (Sugrani, Agestia Waji, 2009).



Gambar 2.3 Struktur umum Quercetin

Quercetin (3,3',4',5,7 pentahidroksiflavan)

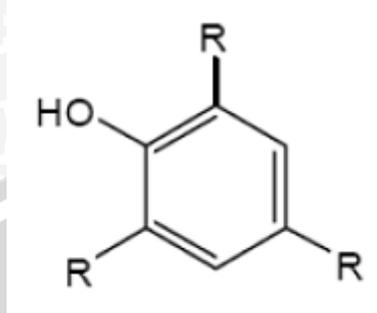
Manfaat quercetin dipercaya dapat melindungi tubuh dari beberapa jenis penyakit degeneratif dengan cara mencegah terjadinya peroksidasi lemak. Quercetin memperlihatkan kemampuan mencegah proses oksidasi dari LDL kolesterol dengan cara menangkap radikal bebas dan menghelat ion logam transisi (Sugrani, Agestia Waji, 2009).

Penelitian mengenai efek flavonoid morin, quercetin, serta asam nikotinat terhadap kadar lipid tikus yang diberi diet hiperlipidemia, didapatkan bahwa terjadi peningkatan kadar kolesterol HDL, penurunan kadar kolesterol LDL dan trigliserida (Ricardo *et al*, 2001). Sedangkan pada penelitian lain dikatakan bahwa quercetin dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL sampai 28,6% pada tikus yang diberi diet tinggi lemak (Yugarani .T, 1992).

#### 2.6.2.3 Polifenol

Fenol adalah senyawa dengan suatu gugus OH yang terikat pada cincin aromatik (Fessenden dan Fessenden, 1982). Fenolik merupakan metabolit

sekunder yang tersebar dalam tumbuhan. Senyawa fenolik dalam tumbuhan dapat berupa fenol sederhana, antraquinon, asam fenolat, kumarin, flavonoid, lignin dan tanin (Harborne, 1987).



Gambar 2.4 Struktur Dasar Polifenol

Senyawa fenol dapat di definisikan secara kimiawi oleh adanya satu cincin aromatik yang membawa satu (fenol) atau lebih (polifenol) substitusi hidroksil, termasuk derivat fungsionalnya. Zat ini memiliki tanda khas yakni memiliki banyak gugus fenol dalam molekulnya. Polifenol memiliki spektrum luas dengan sifat kelarutan pada suatu pelarut yang berbeda-beda. Hal ini disebabkan oleh gugus hidroksil pada senyawa tersebut yang dimiliki berbeda jumlah dan posisinya. (Hattenschwiler dan Vitousek, 20)

Turunan polifenol sebagai antioksidan dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas. Polifenol merupakan komponen yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan dalam buah dan sayuran (Hattenschwiler dan Vitousek, 2000).

Selain sebagai antioksidan, polifenol juga dapat menurunkan kadar kolesterol, LDL, dan trigliserida. Mekanisme penurunan tersebut adalah dengan cara meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase, sehingga katabolisme lipoprotein kaya trigliserida seperti VLDL dan IDL meningkat. Kadar kolesterol HDL meningkat secara tidak langsung akibat menurunnya kadar trigliserida VLDL atau karena meningkatnya produksi apo AI dan apo AII. Efek penurunan kolesterol

LDL diduga berhubungan dengan meningkatnya bersihan VLDL dan IDL dalam hati sehingga produksi LDL menurun (Suyatna dan Handoko, 1995)

### 2.6.3 Manfaat Propolis

Manusia dapat memanfaatkan propolis sebagai bahan kosmetik, teknologi pengolahan pangan, dan obat-obatan. Propolis memiliki aktifitas antibakterial dan antioksidan (Trusheva, 2006). Senyawa yang terkandung dalam propolis mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* (Koo, 2002). Propolis mampu menghambat pertumbuhan kelompok bakteri cocci dan bakteri gram positif, termasuk penyebab Tuberculosis. Selain itu juga beberapa bakteri gram negatif. Membantu penyembuhan kornea yang rusak (Martin, 2007), meningkatkan aktifitas sistem imun tubuh dan anti inflamasi (Boyanova, 2003).

Kandungan vitamin B pada propolis meningkatkan metabolisme sel tubuh sehingga meningkatkan pembentukan sel darah merah dan haemoglobin pada anak-anak dan orang dewasa (Mutsaers, 2005). Propolis berpengaruh terhadap pembentukan haemoglobin dengan meningkatkan absorpsi Fe dan mempercepat perombakan haemoglobin dari eritrosit yang mati (Haro, 2000).

Propolis menunjukkan efek *antihypertensive* pada tikus (Yoko *et al.*, 2004). Pada tikus diabet, pemberian ekstrak propolis menyebabkan penurunan kandungan glukosa darah (FBG), *fructosamine* (FRU), *malonaldehyde* (MDA), *nitric oxide* (NO), *nitric oxide synthase* (NOS), total kolesterol (TC), triglyceride (TG), lipoprotein kolesterol densitas rendah (LDLC), dan lipoprotein kolesterol berdensitas sangat rendah (VLDL-C) dalam serum tikus yang dipuaskan, dan meningkatkan level dalam serum lipoprotein kolesterol berdensitas tinggi (HDL-C) dan *superoxide dismutase* (SOD). Hal ini menimbulkan dugaan bahwa propolis dapat mengendalikan kandungan glukosa darah dan mengatur metabolisme glukosa dan lipida, menyebabkan turunnya

output *lipid peroxidation* dan membersihkan radikal bebas pada tikus dengan diabetes mellitus (Fuliang *et al.*, 2005).

#### 2.6.4 Peran Propolis pada Hiperlipidemia

Propolis mengandung presentase tinggi senyawa isoflavonoids 3-hydroxy-8, 9-dimethoxypterocarpan, dan medicarpin (Silva, 2007). Propolis mengandung senyawa aromatik, flavonoid, quercettinterpenoid, dan gula (Ankova, 2009). Quercetin dipercaya dapat melindungi tubuh dari beberapa jenis penyakit degeneratif dengan cara mencegah terjadinya peroksidasi lemak. Quercetin memperlihatkan kemampuan mencegah proses oksidasi dari LDL kolesterol dengan cara menangkap radikal bebas dan menghelat ion logam transisi (Sugrani, Agestia Waji, 2009).

Penelitian mengenai efek flavonoid terhadap kadar kolesterol HDL, didapatkan bahwa flavonoid dapat menaikkan kadar kolesterol HDL dengan cara meningkatkan produksi apo A1 (Guillaume R, dkk, *et al* 2006 ).

Menurut Fuliang *et al.*, 2005, pemberian ekstrak propolis menyebabkan penurunan kandungan glukosa darah (FBG), *fructosamine* (FRU), *malonaldehyde* (MDA), *nitric oxide* (NO), *nitric oxide synthase* (NOS), total kolesterol (TC), triglyceride (TG), lipoprotein kolesterol densitas rendah (LDLC), dan lipoprotein kolesterol berdensitas sangat rendah (VLDL-C) dalam serum tikus yang dipuasakan, dan meningkatkan level dalam serum lipoprotein kolesterol berdensitas tinggi (HDL-C).Juga menurut Alexandre Simoes Dias *et al* 2005,pemberian quercetin dapat mengurangi stress oksidatif sehingga peroksidasi lemak terlindungi, sehingga sel hati tidak rusak dan tidak meningkatnya hasil tes SGPT dan SGOT.

### 2.6.5 Toksisitas Propolis

Menurut Dra Mulyati Sarto, Msi dari LPPT UGM, 2010 riset membuktikan propolis aman meski dikonsumsi dalam jangka panjang. Toksisitas propolis sangat rendah. Mencit yang diberi propolis tiap hari selama 1 bulan dengan dosis normal, fungsi dan kondisi organ tubuhnya tetap bagus dan tidak bermasalah. Dosis normal yang dimaksud dalam 50 ml air untuk konsumsi manusia. Propolis baru menyebabkan kematian separuh jumlah hewan uji pada dosis di atas 10.000 mg/kg bobot badan. Jika dikonversikan ke orang berbobot 60 kg, dosis itu setarakan konsumsi 0,6 kg propolis setiap hari. Artinya keampuhan dan keamanan propolis telah terbukti.

Meskipun propolis memiliki kemampuan untuk mengatasi berbagai keluhan penyakit yang diderita manusia, tetapi diantara senyawa-senyawa kimia tanaman yang terkumpul di dalam propolis ada yang dapat menimbulkan alergi terhadap manusia. Oleh karena itu pada sebagian orang mungkin muncul alergi terhadap propolis. Alergi terhadap propolis ini dapat digolongkan menjadi 2 jenis Alergi yaitu Alergi Spontan dan Alergi Tertunda. Alergi spontan muncul disebabkan tubuh seseorang sensitif terhadap salah satu atau beberapa senyawa kimia tumbuhan yang terdapat di dalam propolis.

Alergi tertunda muncul disebabkan tubuh seseorang alergi terhadap sejumlah tertentu dari salah satu atau beberapa senyawa kimia tumbuhan yang terdapat di dalam propolis. Gejala Alergi tertunda dari propolis umumnya berupa gatal-gatal dikulit atau tenggorokan terasa panas. Adapun penyebab munculnya alergi tertunda adalah sebagai berikut:

1. Penggunaan propolis dalam dosis tinggi (diatas 10 tetes 3 kali sehari) selama terus-menerus tanpa jeda.
2. Selama penggunaan propolis pengguna kurang minum air putih hangat.

3. Terjadi penambahan senyawa kimia penyebab alergi pada propolis sebagai akibat langsung dari musim/bulan panen propolis di negara asal propolis.

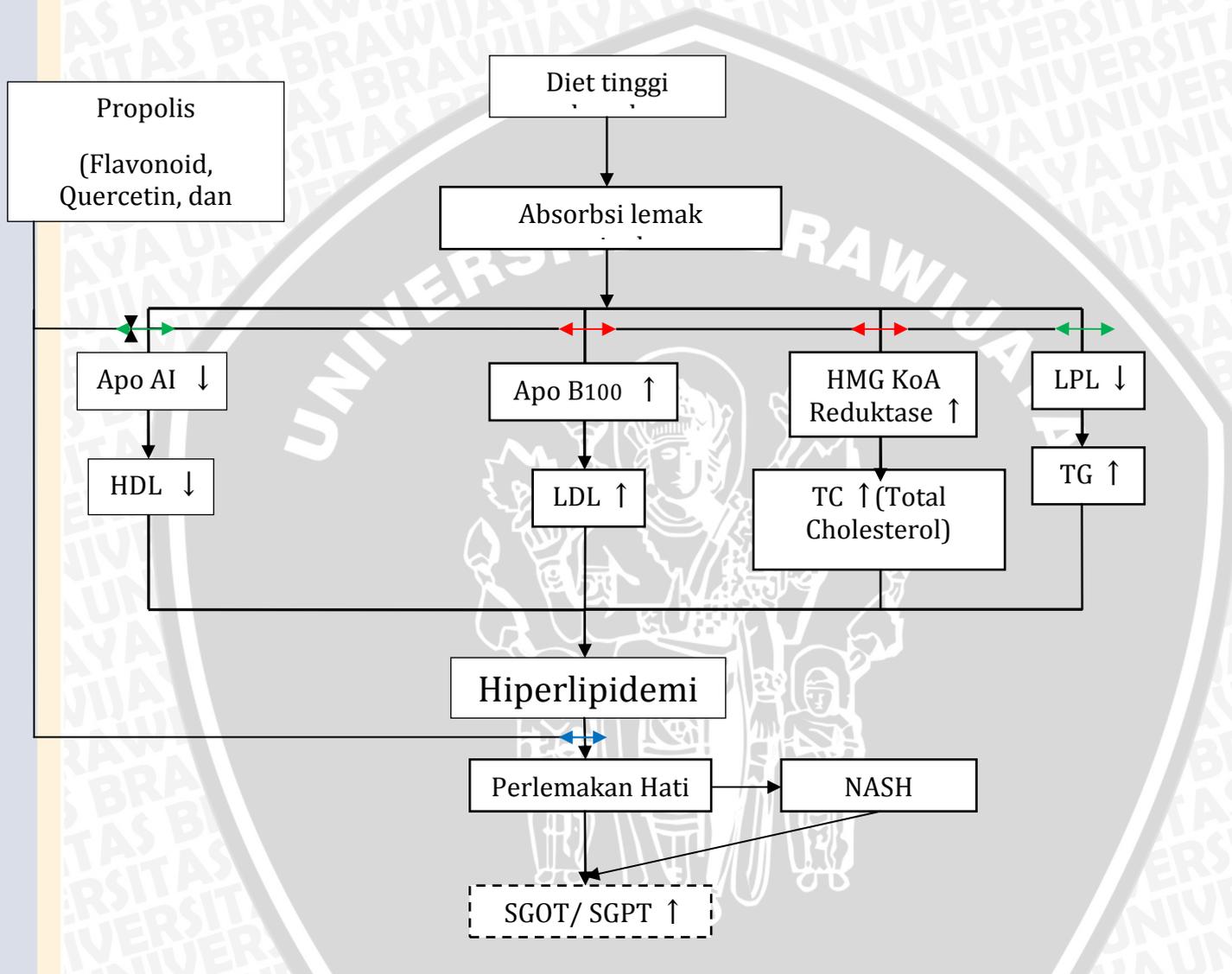
4. Perubahan pola konsumsi makanan pengguna propolis, umumnya pasien yang melakukan detosifikasi bisa mengalami gejala alergi terhadap propolis setelah pasien tersebut melakukan detoksifikasi, hal tersebut bisa terjadi karena detoksifikasi secara sederhana bisa dikatakan sebagai usaha meformat ulang reaksi tubuh terhadap lingkungannya, bisa jadi sebelum detoksifikasi tubuh sudah memiliki daya tahan terhadap senyawa penyebab alergi, tetapi setelah detosifikasi kemampuan tersebut hilang. (Nofriadi, 2009)



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1 Skema Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

- ↔ : zat aktif (meningkatkan)
- ↔ : mekanisme zat aktif (menghambat)
- ↔ : efek propolis (mencegah)
- : variabel yang diteliti

Pada penelitian ini, tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi perlakuan diet tinggi lemak memicu terjadinya penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) juga peningkatan LDL (*Low Density Lipoprotein*), TC (*Total Cholesterol*), dan TG (*Triglyseride*) pada darah. Sebagai penatalaksanaannya akan diberikan beberapa dosis berbeda dari ekstrak ethanol propolis untuk membuktikan efek propolis terhadap peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL, TG, TC, juga dapat mengurangi stress oksidatif yang dapat menyebabkan fatty liver pada tikus dalam suatu periode tertentu.

Propolis mengandung presentase tinggi senyawa isoflavonoids 3-hydroxy-8, 9-dimethoxypterocarpan, dan medicarpin. Propolis mengandung senyawa aromatik, flavonoid, quercettinterpenoid, dan gula. Selain itu, terdapat juga mineral Fe, Ca, Mg, K, Na, dan Zn (Ankova, 2009). Propolis alami mengandung sejumlah asam amino seperti valin, isoleusin, leusin, prolin, alanin, dan glisin yang berperan dalam pembentukan sel-sel tubuh (Pereira, 2003). Quecertrin dan flavonoid yang terkandung dalam propolis diharapkan mampu menurunkan kadar TG dan stress oksidatif. Penelitian mengenai efek flavonoid morin, quercetin, serta asam nikotinat terhadap kadar lipid tikus yang diberi diet hiperlipidemia, didapatkan bahwa terjadi peningkatan kadar kolesterol HDL, penurunan kadar kolesterol LDL dan trigliserida (Ricardo *et al*, 2001).

Dari penjelasan diatas, diketahui bahwa kandungan fitokimia di dalam propolis dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL juga menurunkan kadar LDL, TG, dan TC, juga menurunkan stress oksidatif dengan menangkap radikal bebas yang dapat mencegah perlemakan hati, sehingga kadar SGOT dan SGPT tidak meningkat.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

1. Pemberian ekstrak propolis dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi diet tinggi lemak.
2. Peningkatan dosis ekstrak propolis dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi diet tinggi lemak.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis dan Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental *in vivo* dengan menggunakan desain penelitian *Control Group Post Test Design*. Pada penelitian ini, hewan coba dibagi dalam 5 kelompok, yakni satu kelompok kontrol negatif, satu kelompok kontrol positif, dan tiga kelompok perlakuan. Untuk mendapatkan model dislipidemia, hewan coba diberi pakan tinggi lemak. Kemudian akan dilakukan pemberian ekstrak propolis dengan 3 dosis berbeda pada kelompok perlakuan.

#### 4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Pemeliharaan hewan coba selama penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Untuk pemeriksaan darah dilakukan di Laboratorium Prima Malang. Penelitian dilakukan selama 59 hari.

#### 4.3 Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini adalah tikus putih galur wistar yang diambil secara random.

Kriteria inklusi:

- Strain wistar
- Tikus jantan
- Berbadan sehat tampak aktif
- Umur 8-12 minggu
- Berat badan 115-130 g

Kriteria Eksklusi

- Tikus yang selama penelitian tidak mau makan

- Tikus yang kondisinya menurun, sakit dalam masa persiapan atau adaptasi.

Estimate jumlah perlakuan yang digunakan dalam penelitian ini dihitung dengan rumus:

$$\{(np - 1) - (p - 1)\} \geq 16 \quad (\text{Sastroasmoro, 1995})$$

Keterangan:

n = jumlah sampel tiap perlakuan

p = jumlah perlakuan

Jumlah perlakuan yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

$$\{(np - 1) - (p - 1)\} \geq 16$$

$$\{(5n - 1) - (5 - 1)\} \geq 16$$

$$5n - 5 \geq 16$$

$$5n \geq 21$$

$$n \geq 4,2 \text{ perlakuan}$$

Dengan demikian, akan digunakan 5 ekor tikus untuk setiap kelompok perlakuan.

#### 4.4 Variabel Penelitian

##### 4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak propolis yang terdiri dari 3 dosis. Penentuan besarnya dosis yang akan diberikan pada hewan coba ditentukan oleh adanya efek antioksidan terhadap tubuh tikus wistar. Karena belum ada eksplorasi dosis propolis yang berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol total, maka dilakukan percobaan penentuan dosis propolis yang berpengaruh terhadap kadar kolesterol total tikus dengan diet tinggi lemak.

Berdasarkan penelitian Bazo, *et al.* 2002 tentang pengaruh pemberian propolis terhadap pencegahan karsinogenesis kolon, dosis yang digunakan adalah 10 mg/ kgBB/ hari, 30 mg/ kgBB/ hari, dan 90 mg/ kgBB/ hari. Dari penelitian tersebut dapat disimpulkan dosis efektif adalah 30 mg/kgBB tikus. Dosis ini

mampu menekan proses perkembangan preneoplastik melalui mekanisme antioksidan. Sedangkan menurut penelitian dari Firman Jaya *dkk.* 2006, tentang pengaruh pemberian ekstrak propolis terhadap sistem kekebalan tubuh, dosis propolis yang dipakai adalah 9 mg/hari, 12 mg/hari dan 15 mg/hari. Dari penelitian tersebut dapat disimpulkan dosis efektif adalah 9 mg/ kgBB/ hari. Dasar pemberian propolis adalah adanya efek antioksidan terhadap sistem kekebalan tubuh. Apabila dosis tersebut dikonversikan dalam berat badan tikus 200 gram, maka dosis propolis yang digunakan adalah :

$$\text{dosis 1} = \frac{1000 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 9 \text{ mg/ hari} = 45 \text{ mg/kgBB/hari (dosis efektif)}$$

$$\text{dosis 2} = \frac{1000 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 12 \text{ mg/ hari} = 60 \text{ mg/kgBB/hari}$$

$$\text{dosis 3} = \frac{1000 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 15 \text{ mg/ hari} = 75 \text{ mg/kgBB/hari}$$

Oleh karena itu berdasarkan kedua penelitian di atas dosis propolis yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan deret hitung, yaitu:

- P1 : 15 mg/ kgBB/ hari  
P2 : 30 mg/ kgBB/ hari  
P3 : 45 mg/ kgBB/ hari

#### 4.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) dan SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) .

#### 4.5 Definisi Operasional

##### 1. Propolis

Propolis adalah bahan resin yang melekat pada bunga, pucuk dan kulit kayu, yang menempel pada lebah *Apis mellifera*. Propolis ini didapatkan dari Peternakan Lebah "Rimba Raya", Jalan Dr. Wahidin No. 8, Lawang.

##### 2. Ekstrak Propolis

Ekstrak Propolis yang digunakan adalah propolis *Apis mellifera* yang diekstrak dengan teknik maserasi menggunakan ethanol 70% di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

### 3. Tikus Wistar

Tikus yang digunakan adalah dari galur wistar dengan jenis kelamin jantan, berumur 8-12 minggu, dan berat badan 115-130 gr, yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Universitas Brawijaya Malang.

### 4. Diet tinggi lemak

Diet tinggi lemak adalah diet dengan komposisi PARS 50%, tepung terigu 25%, kolesterol 1%, asam cholat 0,05%, minyak babi 2,5%, dan air 21,4 %, yang diberikan pada tikus per hari selama 8 minggu (Ali dan Ketut, 2004).

### 5. Kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* dalam plasma adalah kadar SGOT dan SGPT yang diukur dengan metode kolorimetri pada setiap kelompok tikus.

## 4.6 Alat dan Bahan

### 4.6.1 Alat

- Alat untuk pemeliharaan tikus: bak plastik berukuran 45 cm x 35,5 cm x 14,5 cm, kandang tikus dari kawat dengan ukuran 36,5 cm x 28 cm x 15,5 cm, botol air, sekam
- Alat untuk pembuatan ransum makanan tikus: timbangan, neraca analitik, baskom, pengaduk, gelas ukur, penggilingan pakan, nampan
- Alat untuk pembuatan ekstrak propolis (metode maserasi): oven, blender, timbangan, gelas erlenmeyer, corong gelas, kertas saring, labu evaporation, labu penampung ethanol, evaporator, pendingin spiral/ rotatory evaporator, selang water pump, water bath, water pump, vacum pump, botol hasil ekstrak

- d. Alat untuk pemberian ekstrak propolis: spuit dan sonde
- e. Alat untuk pengambilan dan penyimpanan sampel darah: jarum suntik 10 ml, dan spuit disposable, tabung valkkon 15 ml, tabung untuk penyimpanan (efendorf), serum, mikro pipet, dan sentrifuge
- f. Alat pemeriksaan SGOT dan SGPT : spektrofotometer

#### 4.6.2 Bahan Penelitian

##### 4.6.2.1 Bahan pakan tikus

Pada beberapa penelitian yang pernah dilakukan diketahui bahwa komposisi diet normal yang diberikan adalah PARS 53,87%, tepung terigu 26,94% dan air sebesar 19,18%. Sedangkan untuk diet tinggi lemak yang diberikan berupa PARS 50%, tepung terigu 25%, kolesterol 1%, asam cholat 0,1%, minyak babi 2,5%, dan air sebanyak 21,4% (Ketut dan Ali, 2004)

##### 4.6.2.3 Bahan Pemeriksaan Kadar SGPT dan SGOT

- Darah tikus yang diambil dari jantung
- Reagen untuk SGOT dan SGPT

#### 4.7 Prosedur Penelitian

##### 4.7.1 Persiapan

###### 4.7.1.1 Persiapan Hewan Coba

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar didapatkan dari Fakultas Farmakologi Universitas Brawijaya Malang.
2. Awal percobaan semua tikus ditimbang berat badannya kemudian dilakukan randomisasi agar setiap tikus mempunyai peluang yang sama untuk mendapatkan perlakuan.
3. Sebelum perlakuan, tikus diadaptasikan pada kondisi laboratorium selama 7 hari. Selama itu, tikus diberi diet standar. Pemberian pakan tikus (diet standar) dan minuman diberikan secara *ad libidum*.

4. Pada masa adaptasi berat badan tikus ditimbang yaitu pada saat awal adaptasi dan sesudah adaptasi, agar dapat dipantau bahwa berat badan tikus tidak mengalami penurunan dan berada dalam kondisi yang baik.

#### 4.7.1.2 Pembuatan Pakan Standar

Pakan standar tikus Wistar adalah diet normal berupa konsekrat PARS 53,87%, tepung terigu 26,94%, dan air sebesar 19,18% (Ali dan Ketut, 2004).

Bahan makanan:

- Jumlah makanan rata-rata 25 g/hari untuk setiap tikus
- Pakan normal mengandung konsekrat PARS 53,87% dan tepung terigu 26,94% dan air sebesar 19,18%.
- Pemberian diberikan secara *ad libitum*.

#### 4.7.2 Pembuatan Tikus Wistar Model Hiperlipidemia

##### 4.7.2.1 Pemberian Pakan Tinggi Lemak (*High Fat Diet*)

Pakan tinggi lemak yang diberikan berupa PARS 50%, tepung terigu 25%, kolesterol 1%, asam cholat 0,05%, minyak babi 2,5% dan air sebesar 21,4% (Ali dan Ketut, 2004).

Bahan makanan

- Jumlah makanan rata-rata 25 g/hari untuk setiap tikus
- Diet tinggi lemak yang terdiri dari PARS 50%, tepung terigu 25%, kolesterol 1%, asam cholat 0,05%, minyak babi 2,5%, dan air sebesar 21,4%.

Berdasarkan penelitian Zhang (2008) yang dimodifikasi, pemberian pakan dilakukan secara *ad libitum* selama 59 hari.

#### 4.7.3 Pemberian Ekstrak Propolis

##### 4.7.3.1 Ekstraksi Propolis

Pada umumnya, propolis diekstraksi dengan metode Harbone (1987) dan Matienzo & Lamonera (2004). Ekstraksi dilakukan secara maserasi dengan pelarut ethanol 70% dengan bahan 100 gram propolis Apis millefera yang didapat dari Peternakan Lebah Rimba Raya Lawang. Proses ekstraksi dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

#### Cara Pembuatan Ekstrak Propolis

1. Proses pengeringan
  - a. Bersihkan propolis yang akan dikeringkan
  - b. Potong kecil-kecil
  - c. Lalu masukkan oven dengan suhu 40-60° C atau dengan panas matahari hingga kering (bebas kandungan air)
2. Proses ekstraksi
  - a. Setelah kering, haluskan dengan blender sampai halus
  - b. Timbang sebanyak 100 gram (sample kering)
  - c. Masukkan 100 gram sample kering ke dalam gelas erlenmeyer ukuran  $\pm 1$  L
  - d. Lalu rendam dengan ethanol sampai volume 900 ml
  - e. Kocok sampai benar-benar tercampur (30 menit)
  - f. Diamkan 1 malam sampai mengendap
  - g. Ambil lapisan atas campuran ethanol (pelarut) dengan zat aktif yang sudah tercampur (bisa dengan cara penyaringan menggunakan kertas saring)
  - h. Lakukan proses perendaman ini sampai 3 kali
3. Proses evaporasi
  - a. Masukkan dalam labu evaporasi 1 L
  - b. Pasang labu evaporasi dalam evaporator
  - c. Isi water bath dengan air sampai penuh

- d. Pasang semua rangkaian alat termasuk rotatory evaporator, pemanas water bath (atur sampai 90°C) atau sesuai dengan Titik Didih pelarut, sambungkan dengan aliran listrik
- e. Biarkan larutan ethanol memisah dengan zat aktif yang sudah ada dalam labu evaporasi
- f. Tunggu sampai aliran ethanol berhenti menetes pada labu penampungan ( $\pm 1,5$  sampai 2 jam untuk 1 labu)  $\pm 900$  ml
- g. Hasil yang diperoleh kira-kira  $\frac{1}{4}$  dari bahan alam propolis
- h. Masukkan hasil ekstraksi propolis ke dalam botol plastik/ kaca
- i. Kemudian simpan dalam lemari es

#### 4.7.3.2 Pemberian Ekstrak Propolis pada Tikus

Ekstrak propolis diberikan setiap hari pada kelompok perlakuan I (15 mg/kgBB tikus), II (30 mg/kgBB tikus), dan III (45 mg/kgBB tikus) secara peroral selama 59 hari dengan sonde sehingga dapat masuk ke mulut tikus hingga ke lambung. Sebelum disondekan ke dalam lambung tikus, propolis yang telah diekstrak diencerkan masing-masing dalam 2 ml air.

#### 4.7.4 Proses Pembedahan Tikus

Cara pembedahan untuk pengukuran variabel penelitian adalah sebagai berikut:

- a) Tikus dianestesi terlebih dahulu dengan chloroform per inhalasi.
- b) Tikus dibaringkan pada permukaan meja yang keras yang dialasi stererofoam. Kaki dan tangan tikus difiksasi dengan jarum pentul pada alas stererofoam.
- c) Thorax dan abdomen tikus dibuka dengan memotong dinding abdomen (kulut dan peritoneum) pada aksis median. Pembukaan abdomen diperluas ke arah lateral sehingga organ-organ dalam rongga abdomen terlihat.

- d) Dilakukan pengambilan serum tikus yang diambil dari bilik jantung dengan menggunakan jarum suntik.

#### 4.7.5 Pemeriksaan SGOT dan SGPT

Pemeriksaan kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) diketahui dari hasil pemeriksaan laboratorium dengan metode CHOD-PAP pada akhir penelitian (hari ke 60).

##### 4.7.5.1 Cara Pemeriksaan

##### 4.7.5.1.1 Pemeriksaan SGOT

Reagen

SGOT R1	2 x 24 mL / 3 x 40 mL / 4 x 100 mL
Tris Buffer (pH 7.8)	88 mmol/L
L-Aspartate	260 mmol/L
LDH	≥1500 U/L
MDH	≥900 U/L
SGOT R2	2 x 6 mL / 3 x 10 mL / 4 x 25 mL
α -ketoglutarate	12 mmol/L
NADH	0.24 mmol/L

Penyimpanan dan stabilitas, reagen disegel stabil sampai dengan tanggal kadaluwarsa pada label, bila disimpan pada 2-8°C. Reagen linier samapi 1000 U/L. Jika konsentrasi lebih besar dari 350 U/L, ikuti prosedur linearitas yang tinggi untuk mendapatkan linearitas yang lebih tinggi dari 1000 U/L. Jika konsentrasi lebih besar dari linearitas, encerkan sampel dengan normal saline dan ulangi pengujian tersebut. Kalikan hasilnya dengan faktor pengenceran.

Kisaran normal, dianjurkan bahwa setiap laboratorium membangun nilai-nilai sendiri referensi. Nilai berikut dapat digunakan sebagai garis panduan, serum bisa mencapai 46 U/L.

Persiapan dan stabilitas reagen, campur 4 volume reagen 1 (R1) dengan volume reagen 2 (R2). Reagen bekerja stabil selama 30 hari pada 2-8°C. Tindakan pencegahan, untuk menghindari kontaminasi, menggunakan barang-barang laboratorium yang bersih. Hindari paparan langsung reagen bekerja untuk cahaya.

#### 4.7.5.1.2 Pemeriksaan SGPT

Komposisi Reagent

SGPT (S.L) R1	2x 24 mL / 3 x 40 mL / 4 x 100 mL
Tris buffer (pH 7.5)	110 mmol/L
L-Alanine	600 mmol/L
LDH	> 1500 U/L
SGPT (S.L) R2	2 x 6 ml / 3 x 10 mL / 4 x 25 mL
α –ketoglutarate	16 mmol/L
NADH	0.24 mmol/L

Penyimpanan dan stabilitas, reagen disegel stabil sampai dengan tanggal kadaluwarsa pada label, bila disimpan pada 2-8°C. Reagen linier samapi 350 U/L. Untuk mendapatkan linearitas hingga 1000 U/L, ikuti prosedur linieritas tinggi. Jika konsentrasi lebih besar dari linearitas mencairkan sampel dengan normal saline dan ulangi pengujian tersebut. Kalikan hasilnya dengan faktor pengenceran.

Kisaran normal, dianjurkan bahwa setiap laboratorium membangun nilai-nilai sendiri referensi. Nilai berikut dapat digunakan sebagai garis panduan, serum bisa mencapai 49 U/L.

Persiapan dan stabilitas reagen, campur 4 volume reagen 1 (R1) dengan volume reagen 2 (R2). Reagen bekerja stabil selama 30 hari pada 2-8°C. Tindakan pencegahan, untuk menghindari kontaminasi, menggunakan barang-barang laboratorium yang bersih. Hindari paparan langsung reagen bekerja untuk cahaya.

#### 4.8 Pengumpulan Data

4.8.1 Data kadar SGPT dan SGOT diketahui dari hasil pemeriksaan laboratorium dengan metode CHOD-PAP pada sampel serum tikus pada akhir penelitian.

4.8.2 Data berat badan tikus diperoleh dari hasil penimbangan berat badan tikus yang dilakukan 1 minggu sekali.

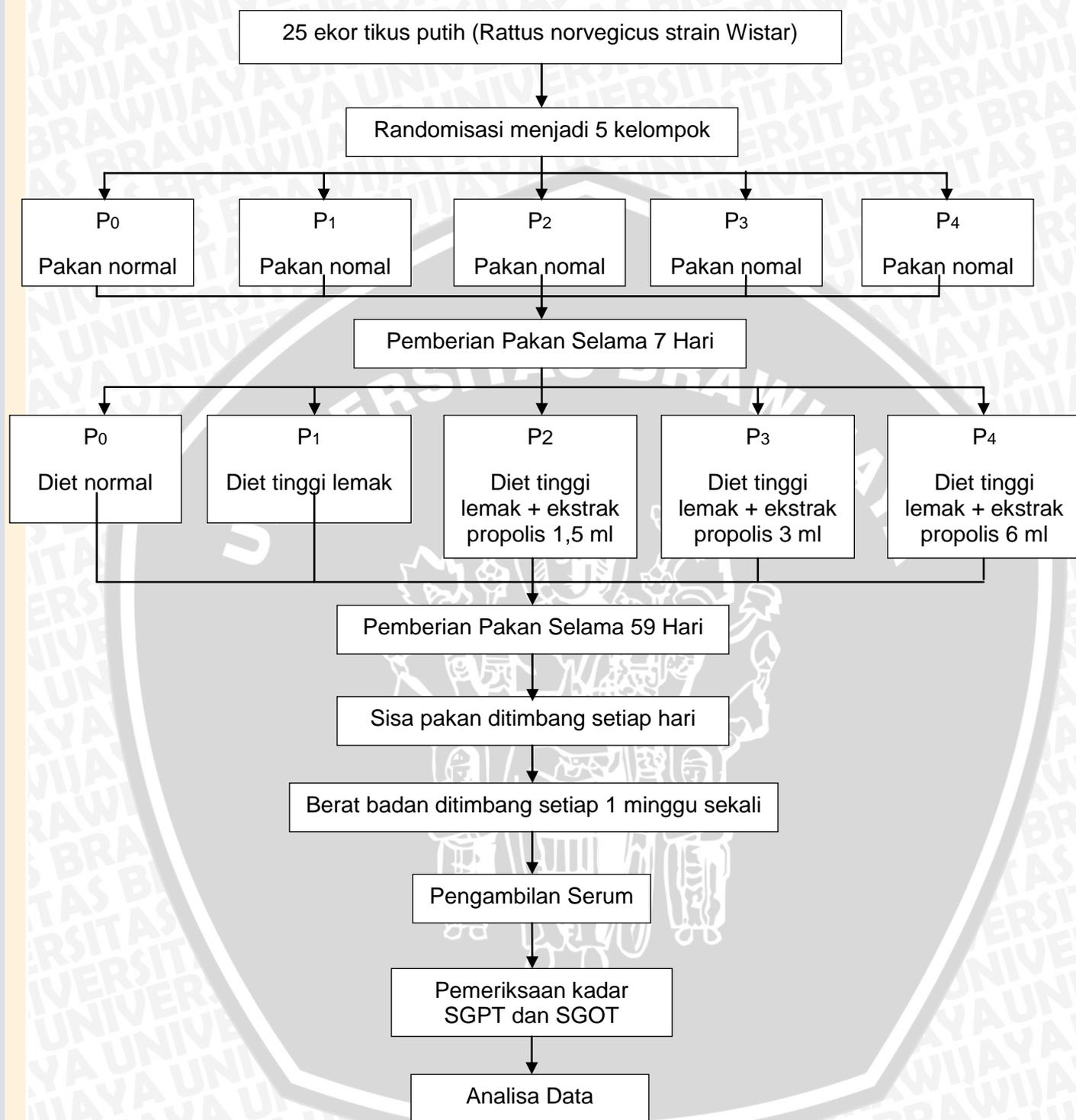
4.8.3 Data intake pakan tikus diperoleh dari selisih antara berat pakan awal dikurangi sisa pakan (waste) yang dilakukan setiap hari.

#### 4.9 Analisa Hasil Penelitian

Data mengenai kadar SGPT dan SGOT disajikan dalam bentuk tabel dan grafik kemudian dianalisis secara deskriptif. Data kadar SGPT dan SGOT yang telah dikumpulkan, diolah dengan cara tabulasi. Berdasarkan tabulasi tersebut, dilakukan uji statistik dengan menggunakan SPSS, yaitu dengan menggunakan ANOVA satu arah (*One Way ANOVA*) untuk melihat perbedaan kadar SGPT dan SGOT pada taraf perlakuan. Apabila dari uji *One Way ANOVA* terdapat perbedaan, maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tuckey* untuk mengetahui dimana letak perbedaan dari 5 perlakuan yang diberikan. Uji statistik dilakukan pada derajat kepercayaan 95% dengan  $\alpha = 0,05$ . Hasil uji statistik dinyatakan bermakna bermakna bila  $p < 0,05$ . Uji statistik dilanjutkan dengan uji regresi untuk mengetahui hubungan antara dosis propolis dengan kadar SGPT dan SGOT tikus Wistar. Analisis data dilanjutkan dengan koefisiensi determinasi atau  $R^2$  untuk mengetahui seberapa besar kadar SGPT dan SGOT tikus Wistar

yang dipengaruhi oleh ekstrak propolis. Selanjutnya untuk mengetahui kekuatan hubungan antara peningkatan dosis ekstrak propolis dengan penurunan kadar SGPT dan SGOT digunakan uji korelasi. Hubungan antar variabel dinyatakan cukup kuat bila  $R > 0,5$ .





Gambar 4.1. Alur Penelitian

## BAB V

### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

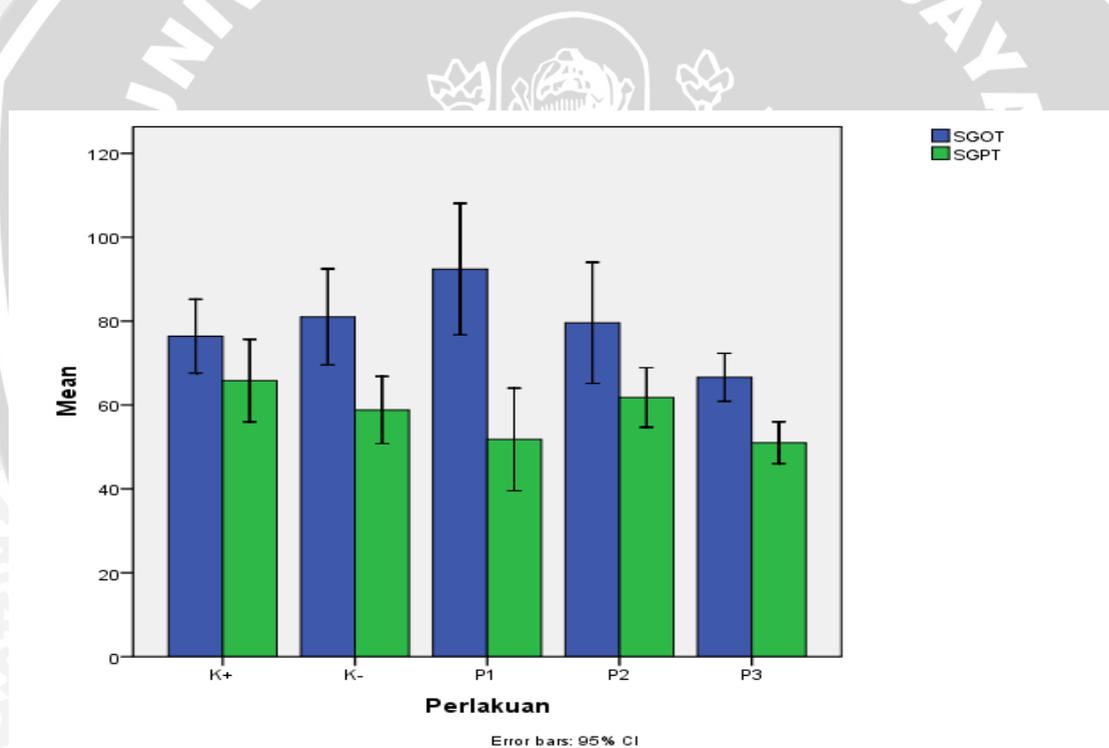
#### 5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini, didapatkan data hasil untuk masing–masing kelompok perlakuan. Penelitian ini terdiri dari lima macam perlakuan, yaitu kelompok 1 adalah tikus diberi diet normal saja (kontrol negatif), kelompok 2 adalah tikus diberi diet tinggi lemak saja (kontrol positif), kelompok 3 sampai dengan 5 adalah tikus diberi diet tinggi lemak dan ekstrak propolis dosis 15mg/kgBB, 30mg/kgBB, dan 45mg/kgBB. Diet tinggi lemak dan propolis diberikan setiap hari selama 59 hari.

Pengukuran kadar SGPT dan SGOT dilakukan pada hari ke 60. Pengukuran rata-rata kadar SGPT dan SGOT dilakukan terhadap masing-masing kelompok perlakuan ditampilkan pada tabel 5.1. Rata-rata pada masing-masing perlakuan dihitung dengan cara menjumlahkan semua kadar SGPT dan SGOT serum pada masing-masing kelompok perlakuan dibagi dengan jumlah sample pada masing-masing kelompok perlakuan. Perincian rata-rata kadar SGPT dan SGOT ditampilkan pada tabel 5.1 sebagai berikut:

Tabel 5.1 Mean dan Standar Deviasi Kadar SGOT dan SGPT pada Tiap Kelompok Perlakuan

Kelompok perlakuan	Mean $\pm$ SD kadar SGOT	Mean $\pm$ SD kadar SGPT
K+:Propolis (-) diet TL (+)	<b>76.4 <math>\pm</math> 7.09</b>	<b>65.8 <math>\pm</math> 7.92</b>
K-:Propolis (-) diet TL (-)	<b>81.0 <math>\pm</math> 9.22</b>	<b>58.8 <math>\pm</math> 6.46</b>
P1:Propolis 15 mg+ diet TL	<b>92.4 <math>\pm</math> 12.62</b>	<b>51.8 <math>\pm</math> 9.86</b>
P2:Propolis 30 mg+ diet TL	<b>79.6 <math>\pm</math> 11.63</b>	<b>61.8 <math>\pm</math> 5.72</b>
P3:Propolis 45 mg+ diet TL	<b>66.6 <math>\pm</math> 4.615</b>	<b>51.0 <math>\pm</math> 4.00</b>



Grafik 5.1 Grafik kadar SGOT dan SGPT antara kontrol positif, negatif, perlakuan 1, 2 dan 3

## 5.2 Analisa Data

Data kadar SGOT dan SGPT terlebih dahulu diuji untuk normalitas dan homogenitasnya sebagai uji prasyarat agar bisa dilakukan uji beda parametric *One way anova*. Jika dari hasil uji normalitas Kolmogorov-Smirnov menunjukkan distribusi data yang normal ( $p > 0.05$ ) dan uji homogenitas menyatakan bahwa data penelitian homogen ( $p > 0.05$ ), maka dapat dilakukan uji beda parametric *One way anova*. Berdasarkan hasil uji normalitas kolmogorov smirnov, distribusi data kadar SGOT dan SGPT adalah normal ( $p = 0.839$  untuk SGOT dan  $p = 0.933$  untuk SGPT) dan berdasarkan hasil uji homogenitas, varian data adalah homogen ( $p = 0.289$  untuk SGOT dan  $p = 0.244$  untuk SGPT). Sehingga data kadar SGOT dan SGPT dapat dianalisa dengan uji beda one way anova

Uji beda parametric one way anova dilakukan guna mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar SGOT dan SGPT paska terpapar oleh *propolis* dengan berbagai dosis. Dikatakan terdapat perbedaan kadar SGOT dan SGPT yang bermakna jika  $p < 0.05$ . Dari uji beda one way anova, terdapat perbedaan yang bermakna atau signifikan kadar SGOT dan SGPT paska terpapar oleh *propolis* dengan berbagai dosis ( $p = 0.007$  untuk SGOT dan  $p = 0.014$  untuk SGPT) atau dengan kata lain perbedaan dosis *propolis* mengakibatkan perbedaan kadar SGOT dan SGPT. Selanjutnya dilakukan uji multi komparasi Pos Hoc Tukey guna melihat apakah terdapat perbedaan pada setiap perlakuan.

Tidak terdapat perbedaan kadar SGOT yang bermakna antara semua kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kontrol positif ( $K^+$  = tikus diet tinggi lemak tanpa *propolis*) ( $p > 0.05$ ; lihat tabel Pos Hoc Tukey di atas). Dan menariknya tidak terdapat perbedaan kadar SGOT yang bermakna antara semua kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kontrol negative ( $K^-$  = tikus

normal) ( $p > 0.05$ ), bahkan kadar SGOT pada kelompok kontrol positif juga tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol negatif ( $p = 0.938$ ).

Terdapat perbedaan kadar SGPT yang bermakna antara kontrol positif dengan kelompok P1 (diet tinggi lemak + propolis 15 mg) dan P3 (diet tinggi lemak + propolis 45 mg) ( $p < 0.05$ ;  $p = 0.038$  untuk P1 vs K+ dan  $p = 0.026$  untuk P3 vs K+), namun tidak terdapat perbedaan kadar SGPT yang bermakna antara K+ dengan P2 (diet tinggi lemak + propolis 30 mg) ( $p = 0.896$ ).

Uji korelasi parametric Pearson menunjukkan nilai signifikansi (*P-value*) = 0,228 ( $p > 0,05$ ) dan *correlation coefficient* -0.250 untuk korelasi antara perlakuan dengan SGOT, yang berarti tidak terdapat korelasi bermakna antara dua variabel (dosis propolis dengan kadar SGOT). Sedangkan untuk korelasi antara SGPT dengan perlakuan menunjukkan nilai  $p = 0.027$  dan nilai *correlation coefficient* -0.441, yang berarti terdapat korelasi yang bermakna antara propolis dengan kadar SGPT. *Pearson correlation coefficient* ( $r$ ) bernilai negatif berarti korelasinya berbanding terbalik, yang artinya semakin tinggi dosis propolis, maka semakin rendah kadar SGPT, serta menunjukkan korelasi yang lemah ( $r < 0.500$ ).

Selanjutnya dilakukan uji regresi linier merupakan uji statistik yang dilakukan untuk mengetahui besar pengaruh variabel independen (propolis dengan berbagai dosis) terhadap variabel dependen (kadar SGOT dan SGPT). Nilai  $R^2$  (R square) dari tabel *Model summary* menunjukkan bahwa 6.3% ( $0.063 \times 100\%$ ) dari variabel kadar SGOT dipengaruhi oleh variabel independen yakni paparan propolis. Dengan kata lain sebanyak 6.3% perubahan kadar SGOT dikarenakan oleh paparan propolis.

Sedangkan untuk variabel SGPT Nilai  $R^2$  (R square) dari tabel *Model summary* menunjukkan bahwa 19.5% ( $0.195 \times 100\%$ ) dari variabel kadar SGPT

dipengaruhi oleh variable independen yakni paparan propolis. Dengan kata lain sebanyak 19.5% perubahan kadar SGPT dikarenakan oleh paparan propolis.



## BAB VI

### PEMBAHASAN

Penelitian eksperimental ini memiliki tujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak propolis terhadap kadar serum SGOT dan SGPT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi perlakuan diet tinggi lemak. Penelitian ini menggunakan metode penelitian *Control Group Post Test Design*. Selama 59 hari penelitian ini dilakukan, didapatkan rata-rata kadar SGOT dan SGPT serum pada masing-masing kelompok.

Kadar serum SGOT, berdasarkan *Post Hoc Test (Tukey)* didapatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif, perlakuan 1, 2, dan 3. Kontrol negatif kadarnya lebih tinggi dibandingkan kontrol positif, perlakuan 1 dan 2 meningkat kadarnya dari kontrol negatif, namun perlakuan 3 mengalami penurunan. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi kadar SGOT, faktor pertama hal ini dikarenakan tidak adanya korelasi antara propolis dengan kadar SGOT, meskipun kontrol negatif sebagai tolak ukur kadar yang normal, namun sulit untuk mengetahui bahwa tikus tersebut benar-benar normal, karena berbeda pada manusia yang ada harga normalnya. Faktor kedua dosis yang kurang, sehingga dosis efek propolis kurang maksimal. Faktor ketiga jaringan hati mengandung lebih banyak SGPT daripada SGOT (Meyes et. al. 1991). Sehingga SGOT tidak spesifik untuk tes fungsi hati. Enzim SGOT dapat ditemukan di tempat lain yaitu otot, jantung, ginjal, dan pancreas, maka perlu dilihat fungsi otot, jantung, ginjal, dan pancreas. Faktor keempat peningkatan SGOT pada perlakuan disebabkan karena stress, tikus disonde, diberi makan diet tinggi lemak terus menerus yang dapat meningkatkan tingkat stress, karena stress meningkatkan denyut jantung, tekanan darah, dan kecenderungan mengalami penyakit kardiovaskular yang menyebabkan rusaknya sel sel jantung, gangguan fungsi ginjal dan masih banyak lainnya. Peningkatan ringan ( sampai 3

kali normal ) bisa disebabkan oleh perikarditis, sirosis, infark paru, delirium tremens, cerebrovascular accident (CVA) (Riswanto,2009), sehingga peningkatan SGOT tidak mutlak disebabkan dengan pemberian diet tinggi lemak dan SGOT tidak bisa dijadikan satu-satunya penanda kerusakan sel-sel hati. Dengan hasil penelitian di atas dapat mendukung hipotesis, dimana zat-zat di dalam propolis dapat menurunkan SGOT pada dosis optimal yaitu  $\$%$  mg/dl.

Kadar serum SGPT, berdasarkan *Post Hoc Test (Tukey)* didapatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif, namun kontrol positif lebih tinggi kontrol negatif. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan perlakuan diet pada kedua kelompok kontrol tersebut.

Perlakuan satu kadarnya lebih tinggi dibandingkan perlakuan 3, namun perlakuan 2 lebih tinggi dari perlakuan 1 dan 3, namun perlakuan tiga dibawah kontrol positif. Hal ini disebabkan propolis mempunyai pengaruh, namun tidak signifikan. Hal ini mungkin disebabkan oleh berbagai macam faktor. Pertama, komposisi dari ekstrak propolis, dimana dalam penelitian ini diduga beberapa zat aktif yang terkandung dalam propolis yaitu flavonoid, tannin, quercetin, dan niasin. Mekanisme kerja yang diduga dari zat aktif tersebut antara lain tannin dapat menghambat penyerapan lemak di usus, quercetin dapat mengurangi akumulasi molekul lemak, flavonoid dan polifenol dapat meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase. Namun, propolis juga mengandung zat aktif lain yang perlu diteliti lebih lanjut apakah zat aktif lain tersebut dapat mempengaruhi mekanisme kerja zat aktif yang telah disebutkan di atas berkaitan dengan menurunkan kadar SGPT dalam darah. Faktor kedua banyaknya variasi jumlah zat aktif yang diperkirakan dapat menurunkan SGPT pada masing-masing propolis. Faktor ketiga adalah fungsi metabolisme pada masing-masing tikus. Karena SGPT disintesis di hepar, yang mana peningkatan kadar SGPT akan terjadi jika adanya pelepasan enzim secara intraseluler ke dalam darah yang

disebabkan nekrosis sel-sel hati atau adanya kerusakan hati secara akut, yang disebabkan hiperlipidemia, yang dapat menyebabkan kelebihan pada hati, sehingga lebih rentan terhadap radikal bebas yang dapat merusak sel-sel hati, maka fungsi normal hepar harus diperhatikan. Pada penelitian ini tidak dilakukan pengamatan terhadap fungsi metabolisme terutama pada hepar sebelum dilakukan penelitian. Faktor keempat adalah metode pembuatan ekstrak propolis yang tidak selektif terhadap zat aktif yang diduga dapat menurunkan kadar SGPT, sehingga semua zat aktif yang larut dalam ethanol ikut terambil.

Hati dengan kelebihan lemak lebih rentan terhadap stressor seperti *reactive oxygen species* (ROS), adipokin, dan sitokin, dibandingkan dengan hati normal. Kapasitas regeneratif fatty liver juga mengalami gangguan. Namun, faktor yang memainkan peranan kunci perkembangan NASH dari NAFLD masih belum diketahui pasti. Beberapa kemungkinan meliputi durasi infiltrasi lemak ke dalam hati dan durasi serta keparahan hiperinsulinemia. *Second hit* lain yang memungkinkan adalah stress oksidatif (peningkatan ROS dan penurunan antioksidan), peroksidasi lipid dan metabolit reaktif seperti malondialdehyde dan 4-hydroxynonenal, produk jaringan adiposa, transforming growth factor- $\beta$ , 1 Fas ligand, disfungsi mitokondria dan defisiensi rantai respiratorik, dan small intestinal bacterial overgrowth (endotoxin dan TNF- $\alpha$ ) (Basaranoglu and Neuschwander - Tetri, 2006).

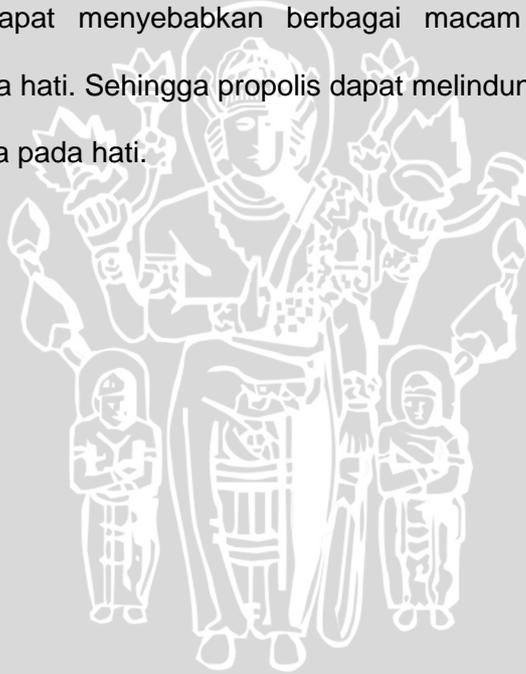
Kemampuan propolis sebagai antioksidan dapat menangkap radikal hidroksi dan superoksida kemudian menetralkan radikal bebas sehingga melindungi sel dan mempertahankan keutuhan struktur sel dan jaringan serta dapat melindungi membran lipid terhadap reaksi yang merusak (Robinson, 1994).

Dari pembahasan dan teori diatas memiliki keterkaitan dengan penelitian ini yaitu fungsi dari antioksidan yang dapat melindungi serta mempertahankan

struktur sel dan jaringan, ditambah dengan uji korelasi menunjukkan adanya korelasi antara propolis dengan kadar SGPT.

Keterkaitan diatas dapat mendukung hipotesa penelitian ini yaitu ekstrak propolis dapat menurunkan kadar SGPT pada dosis optimal yaitu 45 mg/dl. Di mana penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus yang dibagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif yang hanya diberi diet normal, kelompok kontrol positif yang hanya diberi diet tinggi lemak saja, kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 yang diberi diet tinggi lemak dan ekstrak propolis dengan dosis 15 mg/kgBB/hari, 30 mg/kgBB/hari, 45 mg/kgBB/hari, selama 59 hari.

Kelebihan propolis pada penelitian ini dapat mencegah terjadinya hiperlipidemia yang dapat menyebabkan berbagai macam penyakit, salah satunya kerusakan pada hati. Sehingga propolis dapat melindungi organ-organ di dalam tubuh, khususnya pada hati.



## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak propolis dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi diet tinggi lemak.
2. Peningkatan dosis ekstrak propolis dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi diet tinggi lemak secara optimal pada dosis 45 mg/dl.

#### 7.2 Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui persentase masing-masing bahan aktif yang terkandung di dalam ekstrak propolis.
2. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui zat aktif dan zat lain apa yang paling berperan untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT serum pada propolis.
3. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut mengenai dosis yang tepat untuk dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT serum pada tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi diet tinggi lemak.

## DAFTAR PUSTAKA

Adam, John MF. Dislipidemia. Dalam : Sudoyo Aru W, Setiyohadi Bambang, Alwi Idrus dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid III, Edisi V, Jakarta : FK-UI, 2009.h 1984-1987.

Ali M, Ketut M, 2004. *Optimalisasi Diet Tinggi Lemak pada Tikus Model Atherogenik*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 3(2): p15-21.

Almatsier, S. 2003. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama

Ankova, V.S.B., S.L. Caastro dan M.C.M. Arcucci. 2000. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Journal of Apidologie* 31 (2000), 3-15.

Anwar, T. B. 2004. *Dislipidemia Sebagai Faktor Resiko Penyakit Jantung Koroner*. Sumatera: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Boudreau MD, Sohn KH, Rhee SH, Lee SW, Hunt JD, Hwang DH. 2001. *Suppression of tumor cell growth both in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acid: mediation through cyclooxygenase-independent pathways*. *Cancer Res*;61:13861391.

Braunwald, E., Hauser, S.L., Fauci, A.S., Longo, D.L., Kasper, D.L., Jameson, J.L., ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15 ed. 2001, McGraw-Hill: New York.

Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M et all. 2006. *Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types*. *Journal of Molecular Endocrinology* 36 485-501.

Deasy, Kadek. 2011. *Pengaruh Pemberian Dekok Daun Sambiloto (Andrographis Paniculata) terhadap Kadar High Density Lipoprotein (HDL) pada Tikus*

*Wistar (Rattus norvegicus strain Wistar) dengan Diet Atherogenik.*

Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Dobbin RL, Szczepaniak LS, Myhill J et al. 2002. *The Composition of Dietary Fat Directly Influences Glucose-Stimulated Insulin Secretion in Rats.* Diabetes vol. 51 no. 6 1825-1833.

Fitri Danica, Putro Argo, Ratih Kusumawardani, Rizki Handoko. 2011. *Patogenesis dan Penatalaksanaan Fatty Liver.* Universitas Brawijaya, Malang.

Fuliang, H.U., H.R. Hepburn, H. Xuan, M. Chen, S. Daya and S.E. Radloff. 2005. Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacol. Res.* 51: 147-152.

Gajda, Angela.M. 2008. *High Fat Diets-Induced Obesity Models*, (online), (<http://www.researchdiets.com/OSD/DIDM/obesity.htm>, diakses tanggal 21 Desember 2011).

Guillaume R, Sonia P, Patrick C, Simone L, Benoit L, Charles C, 2006. *Favourable Impact of Lowcalorie Cranberry Juice Consumption on Plasma HDL-cholesterol Concentrations in Men.* British Journal of Nutrition. Vol 96, 357-364.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. 2004. Implications of recent clinical trials for the National Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.*110:227-39

Harlinawati Y. 2006. *Terapi Jus untuk Kolesterol dan Ramuan Herbal.* Jakarta: Puspa Swara, 8-14.

Hattenschwiller, S dan Vitousek, P. M. 2000. *The role of polyphenols interrestrial ecosystem nutrient cycling.* Review PII: S0169-5347(00)01861-9 TREE vol. 15.

Havel RJ, Kane JP, 1995. *Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill. 1841-1851.

Heilbronn LK, Campbell LV. 2008. *Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity*. *CurrPharm Des* 14:1225-30.

Iche. 2012. *Patogenesis dan Penatalaksanaan Fatty Liver*. (online). (<http://www.scribd.com/doc/117009355/56775084-Makalah-Fatty-Liver-Edit>, diakses tanggal 20 November 2011).

Kaal, J., 1991, *Natural Medicine from Honey Bees (Apitherapy)*, first ed., Kaal's Printing House Amsterdam Denh Haa : 9-64.

Kaistha .A, Deckelbeum R, Starc T. 2001. *Overrestriction of dietary fat intake before formal nutritional counsel in children with hyperlipidemia*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. (155): 1225-30

Koo, H., P. L. Rosalen, J. A. Cury, Y. K. Park and W. H. Bowen. 2002. *Effects of Compounds Found in Propolis on Streptococcus mutans Growth and on Glucosyltransferase Activity*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 46(5) pp. 1302-1309.

Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, et al. 2008. *T lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance*. *ArteriosclerThrombVascBiol* 28:1304-10.

Koppe S, Elias M, Moeseley R, Green R. 2009. *Trans fat feeding result in higher serum alanineaminotransferase and increased insulin resistance*

compared with a standard murine high-fat diet. *Am J physiol Gastrointest Liver Physiol* 297 (2): G378-G384.

Kostner K, Beyond. 2002. LDL-Cholesterol: New Treatments Raising HDL-Cholesterol or Enhancing Reverse Cholesterol Transport. *Austrian Journal of Cardiology*. Vol 9 (7-8): 328-331.

Sjahid, Laundryyun Rahmawan. 2008. Isolasi dan Identifikasi Flavonoid dari Daun Dewandaru (*Eugenia uniflora L.*). Surakarta: Fakultas Farmako Universitas Muhammadiyah.

Marks DB, Marks AD, Smith CM. 2000. *Metabolisme Kolesterol dan Lipoprotein Darah. Didalam: Pendit BU, et al; Suyono J, Sadikin V, Mandera LI, editor. Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.

McCurdy Carrie E, Bishop Jaclyn M, William Sarah M, Grayson Bernadette E, Smith M Susan, Friedman Jacob E, Groven Kevin L. 2009. *Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates*. *J Clin Invest*. 2009; 119 (2): 323-335.

Medicastore. Tanpa Tahun. *Hiperlipidemia*, (online), ([www.medicastore.com](http://www.medicastore.com), diakses tanggal 22 November 2011).

Miyazaki Atsuhiko, Koieyama Tadashi, Shimada Yukio, Kikuchi Takashi, Ito Kayoko, Kasanuki Naomi, et al. 2003. Pravastatin Sodium, an inhibitor of hmg-coa reductase, decrease HDL cholesterol by transfer of cholesteryl ester from HDL to VLDL in Japanese white rabbits. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, (Online), (<http://sciencelinks.jp/jeast/article/200411/000020041104A0300557.php>, diakses 20 November 2011).

Murray R, Daryl K. Granner, Peter A. Mayes, Victor W. Rodwell. 2006. *Biokimia Harper*, edisi 25. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Muwarni Sri, Mulyohadi Ali, Ketut Muliarta, 2006, *Diet Atherogenik pada Tikus Putih (Rattus norvegicus strain Wistar) Sebagai Model Hewan Atherosklerosis*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. Vol 22 No 1.

Nh2pharma. 2010. *Anatomi dan Fisiologi Hati*, (online), ([www.nh2pharma.blogspot.com](http://www.nh2pharma.blogspot.com), diakses tanggal 22 November 2011).

Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamasitha H, et al. 2009. *CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity*. Nat Med 15:914-20.

Nofriadi, Dedy. 2009. *Alergi Propolis, Gejala dan Terapi*. Jakarta.

Olwin Nainggolan, Cornelis Adimunca. 2005. *Diet Sehat dengan Serat*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Pemberantasan Penyakit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI. Jakarta No. 147 ([www.kalbefarma.cm/](http://www.kalbefarma.cm/) cdk) diakses tanggal 21 November 2011.

Pereira, A.D.S., B. Bichalho and F.R.D. Neto 2003. Comparison of Propolis from *Apis mellifera* and *Tetragonisca angustula*. Journal of Apidologie Vol. 34 (2003) 291-298.

Prasetyo A, Sarjadi, Pudjadi. 2007. Pengaruh Injeksi Inisial Adrenalin dan Diet Kuning Telur Terhadap Kadar Lipid, Jumlah Sel Busa, dan Ketebalan Aorta Abdominalis Tikus Wistar. *Jurnal Kedokteran Media Medika Indonesiana*. 2007 [cited 2011 Dec 21]; vol 38 no.1-#7.

Price, Sylvia A. and Wilson, Loraine M. 2006. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. EGC, Jakarta, hal 576-577.

Ricardo K, Oliveira T, Nagem TJ, Pinto A, Oliveira M, Soares J. 2001. *Effect of Flavonoids Morin; Quercetin and Nicotinic Acid on Lipid Metabolism of Rats Experimentally Fed with Triton*. Brazilian Archives of Biology and Technology. Vol 44 no.3.

Riswanto. 2009. *SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase) dan SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase)*, (online), ([www.labkesehatan.blogspot.com](http://www.labkesehatan.blogspot.com), diakses tanggal 22 November 2011).

Rose DP. 1997. *Effect of dietary fatty acids on breast and prostate cancers: evidence from in vitro experiments and animal studies*. Am J Clin Nutr;66;1513S-1522S.

Singh Dev K, Porter Todd D. 2006. *Inhibition of sterol 4a-methyl oxidase is the principal mechanism by which garlic decrease cholesterol synthesis*. The Journal of Nutrition; 136:759S-764S. Available from : <http://jn.nutrition.org/cgi/content/full/131/3/759s>

Strouch M, Ding Y, Salabat M, Grippo P. 2010. A high omega-3 fatty acid diet mitigates murine pancreatic precancer development. J Surg Res; doi: 10.1016/j.jss.2009/04.022.

Sugrani Andis dan Resi Agestia Waji. 2009. *Makalah Kimia Organik Bahan Alam Flavonoid (Quercetin)*. Makasar: Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin.

Suyatna F.D, S.K. dan Tony Handoko. 1995. *Hipolipidemik dalam Farmakologi dan Terapi FK UI*. FK UI. Jakarta.

Swindell William R, Johson A, Gudjonson JE. 2010. *Transcriptional Profiles of Leukocyte Population provide a tool for Interpreting Gene Expression Pattern Associated with High fat Diet in Mice*. PLoS One 5(7): e11861.

Yugarani T, Tan BK, The M, Das NP. 1992. *Effects of Polyphenolic Natural Products on The Lipid Profiles of Rats Fed High Fat Diets [homepage on the Internet]*. U.S. National Library of Medicine. [cited 2011 Dec 20]; vol 27(3): 181-6

Lampiran 1 : test of normality

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		SGPT	SGOT
N		25	25
Normal Parameters <sup>a</sup>	Mean	57.84	79.20
	Std. Deviation	8.702	12.121
Most Extreme Differences	Absolute	.108	.124
	Positive	.108	.124
	Negative	-.084	-.078
Kolmogorov-Smirnov Z		.540	.619
Asymp. Sig. (2-tailed)		.933	.839

a. Test distribution is Normal.

Lampiran 2 : Test of Homogeneity of Variances

**Test of Homogeneity of Variances**

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
SGOT	1.342	4	20	.289
SGPT	1.484	4	20	.244

Lampiran 3 : ANOVA

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
SGOT	Between Groups	1721.200	4	430.300	4.768	.007
	Within Groups	1804.800	20	90.240		
	Total	3526.000	24			
SGPT	Between Groups	816.160	4	204.040	4.076	.014
	Within Groups	1001.200	20	50.060		
	Total	1817.360	24			



Lampiran 4 : Multiple Comparasions

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
SGOT	K+	K-	-4.600	6.008	.938	-22.58	13.38
		P1	-16.000	6.008	.096	-33.98	1.98
		P2	-3.200	6.008	.983	-21.18	14.78
		P3	9.800	6.008	.496	-8.18	27.78
	K-	K+	4.600	6.008	.938	-13.38	22.58
		P1	-11.400	6.008	.350	-29.38	6.58
		P2	1.400	6.008	.999	-16.58	19.38
		P3	14.400	6.008	.157	-3.58	32.38
	P1	K+	16.000	6.008	.096	-1.98	33.98
		K-	11.400	6.008	.350	-6.58	29.38
		P2	12.800	6.008	.246	-5.18	30.78
		P3	25.800	6.008	.003	7.82	43.78
P2	K+	3.200	6.008	.983	-14.78	21.18	
	K-	-1.400	6.008	.999	-19.38	16.58	
	P1	-12.800	6.008	.246	-30.78	5.18	
	P3	13.000	6.008	.233	-4.98	30.98	
P3	K+	-9.800	6.008	.496	-27.78	8.18	
	K-	-14.400	6.008	.157	-32.38	3.58	
	P1	-25.800	6.008	.003	-43.78	-7.82	
	P2	-13.000	6.008	.233	-30.98	4.98	
SGPT	K+	K-	7.000	4.475	.535	-6.39	20.39
		P1	14.000	4.475	.038	.61	27.39

	P2	4.000	4.475	.896	-9.39	17.39
	P3	14.800	4.475	.026	1.41	28.19
K-	K+	-7.000	4.475	.535	-20.39	6.39
	P1	7.000	4.475	.535	-6.39	20.39
	P2	-3.000	4.475	.961	-16.39	10.39
	P3	7.800	4.475	.432	-5.59	21.19
P1	K+	-14.000	4.475	.038	-27.39	-.61
	K-	-7.000	4.475	.535	-20.39	6.39
	P2	-10.000	4.475	.208	-23.39	3.39
	P3	.800	4.475	1.000	-12.59	14.19
P2	K+	-4.000	4.475	.896	-17.39	9.39
	K-	3.000	4.475	.961	-10.39	16.39
	P1	10.000	4.475	.208	-3.39	23.39
	P3	10.800	4.475	.152	-2.59	24.19
P3	K+	-14.800	4.475	.026	-28.19	-1.41
	K-	-7.800	4.475	.432	-21.19	5.59
	P1	-.800	4.475	1.000	-14.19	12.59
	P2	-10.800	4.475	.152	-24.19	2.59

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 5 : Homogeneous Subsets

**SGOT**

Tukey HSD

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
P3	5	66.60	
K+	5	76.40	76.40
P2	5	79.60	79.60
K-	5	81.00	81.00
P1	5		92.40
Sig.		.157	.096

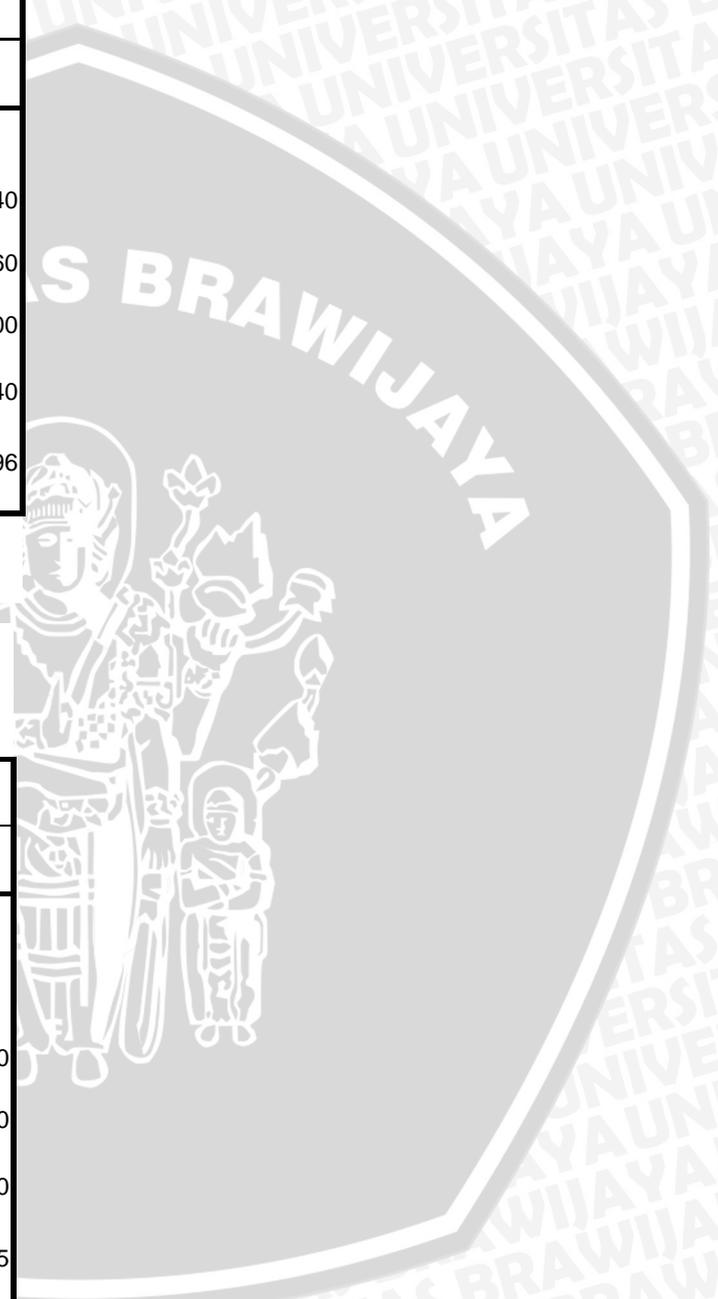
Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

**SGPT**

Tukey HSD

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
P3	5	51.00	
P1	5	51.80	
K-	5	58.80	58.80
P2	5	61.80	61.80
K+	5		65.80
Sig.		.152	.535

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.



Lampiran 6 : Test of Pearson Correlations

Correlations

		Perlakuan	SGOT	SGPT
Perlakuan	Pearson Correlation	1	-.250	-.441 <sup>*</sup>
	Sig. (2-tailed)		.228	.027
	N	25	25	25
SGOT	Pearson Correlation	-.250	1	-.072
	Sig. (2-tailed)	.228		.734
	N	25	25	25
SGPT	Pearson Correlation	-.441 <sup>*</sup>	-.072	1
	Sig. (2-tailed)	.027	.734	
	N	25	25	25

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Lampiran 7 : Test of Regression

SGOT

Variables Entered/Removed<sup>a</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Perlakuan		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SGOT

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.250 <sup>a</sup>	.063	.022	11.988

a. Predictors: (Constant), Perlakuan

**Variables Entered/Removed<sup>b</sup>**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	220.500	1	220.500	1.534	.228 <sup>a</sup>
	Residual	3305.500	23	143.717		
	Total	3526.000	24			

a. Predictors: (Constant), Perlakuan

b. Dependent Variable: SGOT

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	85.500	5.623		15.205	.000
	Perlakuan	-2.100	1.695	-.250	-1.239	.228

a. Dependent Variable: SGOT

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Perlakuan <sup>a</sup>		Enter

SGPT

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SGPT

**Model Summary**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.441 <sup>a</sup>	.195	.160	7.977

a. Predictors: (Constant), Perlakuan

**ANOVA<sup>b</sup>**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	353.780	1	353.780	5.560	.027 <sup>a</sup>
	Residual	1463.580	23	63.634		
	Total	1817.360	24			

a. Predictors: (Constant), Perlakuan

b. Dependent Variable: SGPT

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	65.820	3.742		17.591	.000
	Perlakuan	-2.660	1.128	-.441	-2.358	.027

a. Dependent Variable: SGPT



Lampiran 8

Pemeriksaan SGOT dan SGPT

SGOT

General System Parameter

	Normal Procedure	High Linearity procedure
Mode of reaction	Kinetic	Kinetic
Slope of reaction	Decreasing	Decreasing
Wavelength	340 nm	340 nm
Temperature	37 °C	37 °C
Factor	1745	1745
Linearity	350 U/L	1000 U/L
Blank	DI Water	DI Water
Dela	60 sec	60 sec
No of reading	3	3
Interval	60 sec	20 sec
Sample volume	100 µL	100 µL
Reagent volume	1000 µL	1000 µL
Cuvette	1 cm light path	1 cm light path

Prosedur Laboratorium

Working reagent	1000 µL
Sample	100 µL
Mix and incubate at 37 °C for 1 minute. Measure the change in absorbance per minute ( $\Delta OD/min$ ) during 3 minutes.	

High Linearity procedure, mix and incubate at for 1 minute 37 °C. Read the change in absorbance per 20 sec, ( $\Delta OD/ 20 \text{ sec}$ ) during 1 minute. Calculation,

$$\text{SGOT activity (U/L)} = (\Delta OD/min) \times 1745.$$

SGPT

General System Parameter

	Normal Procedure	High Linearity procedure
Mode of reaction	Kinetic	Kinetic
Slope of reaction	Decreasing	Decreasing
Wavelength	340 nm	340 nm
Temperature	37 °C	37 °C
Factor	1745	1745
Linearity	350 U/L	1000 U/L
Blank	DI Water	DI Water
Dela	60 sec	60 sec
No of reading	3	3
Interval	60 sec	20 sec
Sample volume	100 µL	100 µL
Reagent volume	1000 µL	1000 µL
Cuvette	1 cm light path	1 cm light path
Prosedur Laboratorium		

Working reagent	1000 µL
Sample	100 µL
Mix and incubate at 37 °C for 1 minute. Measure the change in absorbance per minute (ΔOD/min) during 3 minutes.	

High Linearity procedure, mix and incubate at for 1 minute 37 °C. Read the change in absorbance per 20 sec, (ΔOD/ 20 sec) during 1 minute. Calculation, SGOT activity (U/L) = (ΔOD/min) x 1745.

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ade Yahya Nasution

NIM : 0910713002

Program Studi : Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya aku sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila dikemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 22 Februari 2013

Yang membuat pernyataan,

Ade Yahya Nasution

NIM. 0910713002