

## Pengaruh Pemberian Madu Hutan terhadap Fungsi Hati yang Diinduksi Ibuprofen

Bobi Kurnia Hartanto

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

Pada pemberian ibuprofen dengan dosis 500 mg dapat merubah sel hati yang normal menjadi sel hati yang bisa berdampak patologis secara bermakna, penggunaan ibuprofen dengan dosis 500 mg/kg/bb dapat mengakibatkan lesi pada lambung, nekrosis centrilobular, vakuolisasi dan hepatomegali. Efek samping dari ibuprofen sendiri dapat di deteksi dengan menggunakan parameter biokimia enzim penanda hati seperti ALT/SGPT, AST/SGOT, ALP, dan bilirubin. Aktivitas enzim antioksidan alami seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathion peroksidase (GPx), dan Glutathione-S-Transferase (GST) menurun secara signifikan. Pengukuran enzim dan biokimia lain seperti albumin, bilirubin total dan serum merupakan tes fungsi. Tes fungsi hati diatas sangat sering dilakukan untuk mendiagnosa penyakit hepatobilier atau penanda adanya hepar yang patologis. Pengukuran serum SGOT (Serum Gluthamic Oxaloacetic Transaminase) atau sering dinamakan AST (Aspartat Aminotransferase) dan SGPT (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase) atau sering disebut AST (Alanin Aminotransferase) intraseluler dan ALT yang telah bocor ke sirukulasi umum dan dengan demikian, berfungsi sebagai indikator hepatotoksitas. [J Agromed Unila 2015; 2(4):381-384]

**Kata kunci:** hepatobilier, hepatotoksitas, hepar, ibuprofen

### *Effect of Madu Hutan to Hepatic Function Induced by Ibuprofen*

#### Abstract

*Administration of a dose 500 mg ibuprofen can change normal hepatocyte to cause significant pathological effect, the use of ibuprofen at a dose of 500 mg/kg/mm can cause damages, sentrilobular necrosis, vacuolization and hepatomegaly. The side effects of ibuprofen itself can be detected by using biochemical markers of liver parameters such as ALT/SGPT, AST/SGOT, ALP, and bilirubin. Natural antioxidant enzyme activities such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion peroxidase (GPx), and glutathione-S-transferase (GST) which decreased significantly. Enzymes and other biochemical measurements such as albumin, total bilirubin and serum liver function tests. Liver function tests over very often performed to diagnose diseases hepatobiliary or hepatic pathological marker. Measurement of serum SGOT (Serum Gluthamic oxaloacetic transaminase) or often called AST (aspartate aminotransferase) and ALT (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase) or often called AST (Alanine aminotransferase) and ALT intracellular that has been leaked to the circulation and thus, as an indicator of hepatotoxicity. [J Agromed Unila 2015; 2(4):381-384]*

**Keywords:** hepatobilier, hepatotoxicity, hepar, ibuprofen

**Korespondensi:** Bobi Kurnia Hartanto | e-mail: bobi.hartanto02888@gmail.com

### Pendahuluan

Diperkirakan sekitar 20.000 pasien meninggal setiap tahun disebabkan komplikasi pada sistem gastrointestinal oleh pemakaian NSAIDs. Pada penggunaan sebagai analgetik-antipiretik yang banyak digunakan di Indonesia, yaitu mencapai 60% peresepan tiap tahunnya. Kurangnya pengetahuan masyarakat tentang efek samping yang sangat merugikan pada tubuh penggunaannya khususnya untuk fungsi fisiologis hepar yang akan terganggu. Karena sifat Ibuprofen yang bersifat racun bagi hepar (*hepatotoksik*) sehingga dapat memicu terjadi gangguan pada hepar kita. Untuk menetralkan hal tersebut, madu hutan dilaporkan memiliki

kandungan sebagai hepatoprotektor. Tidak hanya bagi fungsi hepar tetapi ibuprofen dapat menyebabkan terganggunya saluran pencernaan. Telah dilaporkan pertama kali obat Ibuprofen dapat mengakibatkan penyakit hati pada tahun 1997. Dengan dosis terapeutik ibuprofen atau OAINS dapat mengakibatkan perlemakan hati, transminitis, dan koletitis hepatis.<sup>1</sup>

Ibuprofen merupakan obat yang praktis tidak larut dalam air dan merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang umumnya digunakan sebagai obat penurun panas anak di masyarakat. Salah satu cara untuk mengatasi masalah kelarutan ibuprofen adalah dengan

membuat formulasi suspensi ibuprofen sehingga dihasilkan sediaan yang stabil.<sup>2</sup>

## Isi

Hepar atau Hati memiliki fungsi sebagai pertahanan homeostasis metabolik tubuh yang terletak berdekatan dengan saluran cerna maupun tubuh lain. Fungsi hepar sendiri mengolah asam amino, karbohidrat, lemak, dan vitamin dari makanan yang kita konsumsi, yang pada akhirnya terbentuk protein serum, serta menetralkan racun dan mengeluarkan produk sisa endogen dan xenobiotik polutan ke dalam empedu (Robin dkk,2007). Hati merupakan organ terbesar dari tubuh manusia, menyumbang sekitar 2 persen dari berat tubuh total, atau sekitar 1,5 kg pada rata-rata manusia dewasa. Unit fungsional dasar hati adalah lobulus hati, yang terbentuk silindris dengan panjang beberapa milimeter dan berdiameter 0,8 sampai 2 milimeter. Lobulus sendiri dibentuk terutama dari banyak lempeng sel hati yang menyebar dari vena sentralis seperti jeruj roda. Masing-masing lempeng hati tebalnya dua sel, dan di antara sel yang berdekatan terdapat kanalikuli biliaris kecil yang mengalir ke ductus biliaris di dalam septum fibrosa yang memisahkan lobulus hati yang berdekatan.<sup>3</sup>

Kematian sel terjadi bersamaan dengan rupturnya membran plasma, dan didahului oleh beberapa perubahan morfologi seperti edema sitoplasma, dilatasi dari retikuloendoplasmik, akumulasi trigliserid, pembengkakan mitokondria dan kekacauan pada krista, juga terpisahnya organela dan nukleusnya. Peristiwa biokimiawi yang mungkin menyebabkan kerusakan hepar adalah ikatan antara metabolit reaktif dan protein juga lemak tak jenuh (menginduksi peroksidasi lemak dan selanjutnya pengrusakan membran), gangguan keseimbangan homeostasis  $Ca^{2+}$  seluler, gangguan pada jalur metabolik, perubahan keseimbangan  $Na^{+}$  dan  $K^{+}$ , dan hambatan pada sintesa protein. Karena hepar memiliki kemampuan untuk beregenerasi, lesi nekrotik bukan merupakan suatu keadaan yang genting. Tetapi nekrotik hepar yang luas bisa membawa pada kerusakan bahkan kegagalan hepar. Hepar memiliki cadangan fungsional yang sangat besar, dan selain penyakit hepar fulminan, regenerasi terjadi pada semua penyakit.<sup>4</sup>

Obat antipiretik yang disetujui untuk digunakan pada anak adalah parasetamol dan ibuprofen. Penggunaan asetilsalisilat sangat tidak dianjurkan pada anak usia <15 tahun oleh karena risiko terhadap sindrom Reye. Steroid tidak bisa digunakan pada anak dengan demam karena rasio keuntungan-kerugian yang rendah. Dari kelompok NSAIDs, ibuprofen memiliki risiko yang terkecil terhadap efek samping gastrointestinal. Metaanalisis dari 12 studi memberikan hasil yang tidak meyakinkan bahwa parasetamol memiliki efikasi antipiretik yang lebih baik dibandingkan dengan plasebo, walaupun hasil ini dipengaruhi oleh jumlah pasien yang sedikit dalam studi.<sup>5</sup>

Ibuprofen oral sering diresepkan dalam dosis yang lebih kecil (<2400mg/hari). Pada dosis ini, ibuprofen efektif sebagai analgesik tapi tidak sebagai anti-inflamsi. Obat ini tersedia bebas dalam dosis yang kecil dan dijual dalam berbagai nama dagang. Sediaan krim topikal tampaknya diserap ke dalam fascia dan otot. Krim Ibuprofen lebih efektif daripada krim plasebo untuk terapi osteoarthritis primer pada lutut. Sediaan ibuprofen 400 mg dalam bentuk gel cair cepat meredakan dan cukup efektif dalam nyeri gigi pasca-operasi. Jika dibandingkan dengan indometasin. Ibuprofen efektif dalam mengobati *ductus arteriosus* paten yang sedang menutup pada bayi-bayi prematur, dengan efektivitas dan keamanan yang sama dengan indometasin. Jalur oral dan intravena ibuprofen sama efektifnya untuk indikasi ini.<sup>6</sup>

Madu digunakan sebagai pemanis sejak zaman prasejarah sebelum adanya gula. Madu tersebut diproduksi oleh lebah, baik oleh lebah liar maupun budidaya. Sampai saat ini pun madu masih banyak dikonsumsi oleh masyarakat di Indonesia dan dapat diperoleh dengan mudah di berbagai tempat. Kecamatan Mallawa adalah salah satu kecamatan di Kabupaten Maros yang sebagian besar penduduknya melakukan aktivitas pemanenan madu lebah hutan dalam jumlah yang cukup besar. Informasi tentang teknik yang dilakukan dalam kegiatan pemanenan madu dan besarnya produksi hasil hutan bukan kayu ini belum didokumentasikan sehingga informasi tersebut masih terbatas. Sehubungan dengan itu maka dianggap penting untuk melakukan penelitian tentang teknik pemanenan madu lebah hutan yang dilakukan oleh masyarakat di daerah tersebut.<sup>7</sup>

Tubuh kita memerlukan suatu substansi penting yakni antioksidan yang dapat membantu melindungi tubuh dari serangan radikal bebas dengan meredam dampak negatif senyawa ini. Namun, hal ini tergantung terhadap pola hidup dan pola makan kita yang harus benar. Konsumsi antioksidan yang memadai dapat mengurangi terjadinya berbagai penyakit seperti kanker, kardiovaskuler, katarak, masalah pencernaan serta penyakit degeneratif lain.<sup>8</sup>

Antioksidan adalah senyawa kimia yang dapat menyumbangkan satu atau lebih elektron kepada radikal bebas, sehingga radikal bebas tersebut dapat diredam. Antioksidan merupakan senyawa-senyawa yang mampu menghilangkan, membersihkan, menahan pembentukan ataupun memadukan efek spesies oksigen reaktif. Berdasarkan sumber perolehannya ada 2 macam antioksidan, yaitu antioksidan alami dan antioksidan buatan. Penggunaan senyawa antioksidan juga anti radikal saat ini semakin meluas seiring dengan semakin besarnya pemahaman masyarakat tentang perannya dalam menghambat penyakit degeneratif seperti penyakit jantung, arteriosclerosis, kanker, serta gejala penuaan. Masalah-masalah ini berkaitan dengan kemampuan antioksidan untuk bekerja sebagai inhibitor (penghambat) reaksi oksidasi oleh radikal bebas reaktif yang menjadi salah satu pencetus penyakit-penyakit di atas.<sup>9</sup>

Madu mengandung berbagai jenis gula, yaitu monosakarida, disakarida dan trisakarida. Monosakarida terdiri atas glukosa dan fruktosa sekitar 70%, disakarida yaitu maltosa sekitar 7% dan sukrosa antara 1-3%, sedangkan trisakarida antara 1-5%. Dalam madu juga terdapat banyak kandungan asam amino, vitamin, mineral, asam, enzim serta serat. Asam amino yang terdapat dalam madu berjumlah 18 jenis. Vitamin dalam madu berupa thiamin, riboflavin, niasin, asam pantotenat, folat, vitamin B6, B12, C, A, D, dan vitamin K. Enzim yang terkandung dalam madu antara lain enzim invertase, amilase atau diastase, glukosa oksidase, katalase, dan asam fosfatase. Madu mengandung sekitar 15 jenis asam sehingga pH madu sekitar 3,9 (Tirtawinata, 2006). Kandungan mineral dalam madu yang telah diketahui antara lain : Sulfur (S), Kalsium (Ca), Tembaga (Cu), Mangan (Mn), Besi (Fe), Fosfor (P), Kalium (K), Klor (Cl),

Magnesium (Mg), Iodium (I), Seng (Zn), Silikon (Si), Natrium (Na), Molibdenum (Mo) dan Aluminium (Al). Masing-masing mineral ini memiliki manfaat, diantaranya adalah Mangan yang berfungsi sebagai antioksidan dan berpengaruh dalam pengontrolan gula darah serta mengatur hormon steroid. Magnesium berperan penting dalam mengaktifkan fungsi replikasi sel, protein dan energi. Iodium berguna bagi pertumbuhan. Besi (Fe) dapat membantu proses pembentukan sel darah merah. Magnesium, Fosfor dan Belerang berkaitan dengan metabolisme tubuh sedangkan Molibdenum berguna dalam pencegahan anemia dan sebagai penawar racun.<sup>10</sup>

Pada penelitian Kilicoglu membuktikan bahwa madu yang mempunyai zat antimikroba yang berkaitan dengan osmolaritas madu, keasaman, kandungan flavonoid maupun hidrogen peroksida. Madu memiliki fungsi perlindungan pada sirkulasi dengan mekanisme toksisitas racun yang disebabkan oleh ikterus obstruktivus. Madu memiliki peran sebagai antioksidan sehingga dapat mencegah kerusakan pada hepar. Manifestasinya adalah terjadi peningkatan nitrit oksida(NO) di jaringan hati, nitrit oxide ini dapat mengeliminasi radikal bebas sehingga kerusakan hepar akibat toksisitas obat dapat dicegah. Pada manusia, konsumsi madu untuk pencegahan radikal bebas dengan satu atau dua kali sendok makan madu, sedangkan untuk konsumsi madu untuk tujuan penyembuhan dari suatu penyakit, dianjurkan minum lebih banyak, yaitu antara tiga sampai dengan empat kali sehari sendok makan. Madu mengandung zat-zat aktif yang berperan dalam melindungi hepar dari kerusakan baik melalui peningkatan glutathion maupun sebagai antioksidan. Madu yang memiliki efek antioksidan karena mengandung antioksidan karena vitamin C, flavonoid, polifenol, mangan, betakaroten dan masih banyak zat aktif lain yang mampu melindungi hepar.<sup>11</sup>

Madu adalah salah satu keanekaragaman hayati yang telah lama menjadi obat tradisional. Sejak dahulu madu sudah banyak dipakai oleh para ahli kedokteran untuk menyembuhkan beberapa penyakit. Penelitian dilakukan oleh Ali dengan menggunakan madu sebagai obat pada tikus yang terkena ulkus lambung dan mencapai angka kesembuhan sekitar 80%. Ali menduga

kemampuan madu sebagai obat ulkus lambung ini karena kekentalan madu yang mampu menjadi pelapis dan adanya senyawa-senyawa dalam madu yang mampu meningkatkan pembentukan granulasi sel-sel di lambung.<sup>12</sup>

### Ringkasan

Pemberian dosis terapi ibuprofen 500 mg/kg/bb dapat menyebabkan lesi pada lambung, nekrosis centrilobular, vakuolisasi dan hepatomegali. Dengan madu yang mengandung efek antioksidan karena terkandung vitamin C, flavonoid, polifenol, Mangan, betakaroten dan masih banyak zat aktif lain yang mampu melindungi hepar.<sup>13</sup>

### Simpulan

Madu memiliki efek Hepatoprotektor pada fungsi hepar yang telah diinduksi oleh ibuprofen suspensi karena mengandung antioksidan.

### Daftar Pustaka

1. Kumar S, Kavuturu S, Niazi M, Daniel MA. Rare coexistence: drug induced hepatitis and meningitis in association with ibuprofen. *J Clin Med.* 2013;(5):243-6.
2. Emilia T W, & Fahrroji A. Formulasi dan evaluasi stabilitas fisik suspensi ibuprofen dengan menggunakan natrosol hbr sebagai bahan pensuspensi. *Jmfarmasi.* 2010; 1:1–12.
3. Arthur CG. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi ke-11. Jakarta: EGC; 2007.
4. Kumar V, Cotran RS. Buku ajar patologi. Edisi ke-7. Jakarta: EGC; 2010.
5. Inke L, Chairuddin L. Penanganan demam pada anak. Medan: USU; 2011
6. Katzung BG. Farmakologi dasar & klinik. Edisi ke-10. Jakarta: EGC; 2010.
7. Mujetahid MA. Teknik pemanenan madu lebah hutan oleh masyarakat sekitar. Jakarta: Pustaka; 2010.
8. Oka AP, Ratnayani K, Ana L. Aktivitas antiradikal bebas serta kadar beta karoten pada madu randu (*Ceiba pentandra*) dan madu kelengkeng (*Nephelium longata* L.). *J Kim.* 2010; 4(1):54-62.
9. Novilla A. Aktivitas antioksidan ekstrak propolis lebah madu lokal Apis melifera. *Kesehat Kartika.* 2005; 2:53–62.
10. As'ari H. Efek pemberian madu terhadap kerusakan sel hepar mencit (*Mus musculus*) akibat paparan paracetamol [disertasi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2009.
11. Dewi MR. Pengaruh hepatoprotektor madu terhadap kerusakan histologis sel hepar mencit (*Mus musculus*) yang diberi perlakuan natrium siklamat [disertasi]. Surakarta: Universitas sebelas maret; 2010.
12. Mustaba R, Idabagus O, Winaya IK. Studi histopatologi lambung pada tikus putih yang diberi madu sebagai pencegah ulkus lambung yang diinduksi aspirin. *Indonesia Medicus Veterinus.* 2012; 1(4):471-82.
13. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA. Honey: a novel antioxidant. *Molecules J.* 2012; (17):4400-23.