

**PENGARUH PEMBERIAN PROPOLIS SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR
PADA HATI TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI DEXAMETHASONE
BERDASARKAN PERUBAHAN GAMBARAN HISTOPATOLOGINYA**

SKRIPSI

MAGHFIRAH ISLAMIAH AHMAD
C031181311



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN PROPOLIS SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR
PADA HATI TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI DEXAMETHASONE
BERDASARKAN PERUBAHAN GAMBARAN HISTOPATOLOGINYA**

Disusun dan Diajukan oleh

MAGHFIRAH ISLAMIAH AHMAD

C031181311



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN PROPOLIS SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR
PADA HATI TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI
DEXAMETHASONE BERDASARKAN PERUBAHAN
GAMBARAN HISTOPATOLOGI**

Disusun dan diajukan oleh

**MAGHFIRAH ISLAMIAH AHMAD
C031 18 1311**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 November 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP. Vet
NIP. 19730216199903 2 001

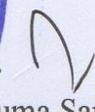

Abdul Wahid Jamaluddin, S.Farm. Apt.M.Si
NIP. 19880828201404 1 002

Mengetahui,

Wakil Dekan Bidang Akademik dan
Kemahasiswaan Fakultas Kedokteran

Ketua Program Studi Kedokteran hewan
Fakultas Kedokteran


dr. Agussalim Bukhari, M.Clin. Med., Ph.D., Sp.GK(K)
NIP. 197008211999031001


Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP. Vet
NIP. 197302161999032001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Maghfirah Islamiah Ahmad
NIM : C031181311
Program Studi : Kedokteran Hewan
Jenjang : Strata Satu

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul “Pengaruh Pemberian Propolis Sebagai Hepatoprotektor Pada Hati Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Dexamethasone Berdasarkan Perubahan Gambaran Histopatologinya” merupakan karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain bahwa Skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 4 September 2022

Yang Menyatakan,



Maghfirah Islamiah Ahmad

ABSTRAK

MAGHFIRAH ISLAMIAH AHMAD. Pengaruh Pemberian Propolis Sebagai Hepatoprotektor Pada Hati Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Dexamethasone Berdasarkan Perubahan Gambaran Histopatologinya. Di bawah bimbingan DWI KESUMA SARI dan ABDUL WAHID JAMALUDDIN.

Dexamethasone sebagai obat antiinflamasi dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif yang memicu kerusakan di hati jika penggunaannya tidak sesuai dengan dosis yang dianjurkan. Untuk mengatasi dampak negatif yang ditimbulkan dexamethasone, maka propolis dapat digunakan karena mampu berperan sebagai hepatoprotektor dan memiliki kandungan flavonoid yang kaya akan antioksidan. Berdasarkan hal tersebut maka tujuan dalam penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian propolis sebagai hepatoprotektor pada hati tikus putih jantan yang diinduksi dexamethasone berdasarkan perubahan gambaran histopatologinya. Penelitian ini dilakukan menggunakan tikus putih sebanyak 25 ekor yang kemudian akan diberikan 5 perlakuan berbeda berupa kontrol negatif, kontrol positif yang diberikan dexamethasone 1 mg/kg/hari IM dan 3 kelompok perlakuan lainnya yang diberikan dexamethasone serta masing-masing propolis dengan dosis 0.1 ml, 0.15 ml dan 0.2 ml. Penelitian ini dilakukan selama 14 hari lalu dilakukan pengamatan histopatologi. Data yang didapatkan dianalisis menggunakan SPSS versi 26. Pada analisis kruskal wallis didapatkan nilai ($p < 0,05$) dan pada analisis Mann Whitney didapatkan nilai ($p < 0,05$). Berdasarkan Analisis data yang dilakukan maka didapatkan kesimpulan bahwa propolis mampu berperan sebagai hepatoprotektor karena mampu menjadi sumber antioksidan dan dapat mengatasi stress oksidatif yang ditimbulkan oleh induksi dexamethasone, sehingga kerusakan sel hati yang lebih parah dapat di hindari.

Kata kunci: Dexamethasone, Hati, Propolis, Tikus Putih

ABSTRACT

MAGHFIRAH ISLAMIAH AHMAD. *Propolis Effect as Hepatoprotector in Liver of Male White Rat that Induced by Dexamethasone Based on Histopathological Appearance Changes.* Advisor by DWI KESUMA SARI and ABDUL WAHID JAMALUDDIN.

Dexamethasone as an anti-inflammatory drug can cause oxidative stress which triggers damage to the liver if its use is not in accordance with the recommended dosage. To overcome the negative effects caused by dexamethasone, propolis can be used because it can act as a hepatoprotector and contains flavonoids which are rich in antioxidants. Based on this, the aim of this study was to determine the effect of giving propolis as a hepatoprotector in the livers of male white rats induced by dexamethasone based on changes in histopathology. This study was conducted using 25 white rats which were then given 5 different treatments in the form of negative controls, positive controls given dexamethasone 1 mg/kg/day IM and 3 other treatment groups given dexamethasone and propolis each with a dose of 0.1 ml, 0.15 ml and 0.2 ml. This research was conducted for 14 days and then histopathological observations were carried out. The data obtained were then analyzed using SPSS version 26. The Kruskal Wallis analysis obtained a value ($p < 0.05$) and the Mann Whitney analysis obtained a value ($p < 0.05$). Based on the data analysis, it can be concluded that propolis is capable of acting as a hepatoprotector because it is capable of being a source of antioxidants and can overcome the oxidative stress caused by dexamethasone induction, so that more severe liver cell damage can be avoided.

Keywords: Dexamethasone, Liver, Propolis, White Rat

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warohmatullahi Wabarokatuh.

Segala puji dan syukur *Alhamdulillah* penulis ucapkan kepada Allah SWT. Tuhan semesta alam, Sang Pemilik kekuasaan dan Rahmat yang telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya kepada penulis. Serta salam dan shalawat penulis kirimkan kepada junjungan Nabi Muhammad Saw. Sebagai Rasulullah dan suri tauladan umat muslim, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Pengaruh Pemberian Propolis Sebagai Hepatoprotektor Pada Hati Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Dexamethasone Berdasarkan Perubahan Gambaran Histopatologinya**”. Skripsi ini menjadi syarat bagi penulis untuk menyelesaikan pendidikan dan mendapatkan gelar sarjana di Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa doa, dukungan, dorongan dan motivasi dari berbagai pihak penyelesaian skripsi ini tidak akan mudah. Oleh karena itu, dengan segala rasa syukur *Alhamdulillah* yang setinggi-tingginya dan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada kedua orang tua Ayahanda **Ahmad Jayani Arief S.Ip** dan Ibunda **Fatimah Patiroi** yang tak henti-hentinya memberikan banyak doa, harapan, dorongan, motivasi, dukungan secara moral dan finansial kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Terkhusus kepada kakak **Fadila Insani Ahmad, S.Pd** dan Adik **Alfina Putriyani Ahmad** serta **Muh. Afthar Algiffari** rasa syukur dan terimakasih tak henti-hentinya penulis ucapkan karena telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing penulis secara pribadi dalam menyelesaikan skripsi ini dan menjadi tempat penulis berkeluh kesah. Terimakasih kepada keluarga penulis yang menjadi rumah tempat kembalinya penulis dan punya tempat tersendiri di hati penulis. Selain itu, rasa terimakasih dan bangga kepada diri penulis yang telah bersabar, berjuang dan memaksimalkan diri dari awal perkuliahan sampai ke tahap ini.

Penulis juga mengucapkan rasa syukur dan banyak terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam pembuatan skripsi ini mulai dari tahap persiapan, pelaksanaan, hingga ke tahap selesainya skripsi ini dan kepada semua pihak yang telah menemani penulis dari awal perkuliahan sampai saat ini, yaitu:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin,
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes. Sp.PD-KGH, Sp.GK** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
3. **Dr. drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sebagai dosen pembimbing utama yang telah memberikan banyak ilmu, waktu, arahan dan saran yang dapat membantu dalam penelitian dan penyelesaian skripsi ini juga sebagai dosen mata kuliah histologi veteriner yang membuat penulis tertarik untuk lebih mendalami ilmu histologi,
4. **Abdul Wahid Jamaluddin, S.Farm. Apt., M.Si** selaku dosen pembimbing anggota yang juga telah banyak memberikan ilmu, waktu, saran dan arahan yang dapat membantu dalam penelitian dan penyelesaian skripsi ini juga sebagai dosen matakuliah Farmakologi veteriner yang membuat penulis tertarik untuk lebih mendalami ilmu farmakologi,

5. **Dr. Drh. Dini Kurnia Ikliptikawati, M.Si** selaku dosen penguji seminar proposal dan seminar hasil yang telah memberikan saran dan pertanyaan yang sangat membangun dan membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi,
6. **Drh. Amelia Ramadhani Anshar, M.Sc** selaku dosen penguji seminar proposal dan seminar hasil yang juga telah memberikan saran dan pertanyaan yang sangat membangun dan membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi,
7. **Drh. Waode Santa Monica, M.Si** selaku dosen pembimbing akademik penulis yang senantiasa membimbing penulis selama masa perkuliahan,
8. Seluruh staf Dosen dan kakak-kakak senior di Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin terkhusus untuk bagian laboratorium patologi yang telah membantu dan membimbing penulis dalam menyelesaikan penelitian di Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin,
9. Seluruh staf dosen program studi kedokteran hewan universitas hasanuddin Juga kakak-kakak asisten yang telah memberikan ilmu bermanfaat selama di bangku perkuliahan,
10. Saudari-saudari, sahabat, teman penulis **Fitri Nurul Fahira, Mirva Sarmadana, dan Rifdah Inayah Askin** yang telah menemani dari awal perkuliahan, menjadi teman main, teman curhat, teman belajar, teman mengerjakan tugas dan laporan, teman penelitian, sampai teman skripsian, dan semoga bisa jadi teman wisudaan dan teman kelompok koas aamiin. Empat tahun bukanlah waktu yang sebentar namun kita bisa melalui berbagai macam situasi dan tetap saling menguatkan dan memahami dalam kondisi apapun itu, terimakasih telah memberikan banyak pelajaran dan pengalaman, dan menjadi pendengar terbaik penulis,
11. Staf Tata Usaha Program Studi Kedokteran Universitas Hasanuddin **Ibu Ida dan Kak Ayu** yang tak kenal lelah membantu penulis dalam pengurusan berkas selama kuliah hingga ke tahap skripsi,
12. Teman angkatan "**CORVUS 18**" sebuah rumah yang menjadi tempat kembali. Terimakasih telah memberikan warna selama menjalani perkuliahan ini, semoga sukses di jalan masing-masing.
13. Serta penghargaan setinggi-tingginya kepada semua pihak yang namanya tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, terimakasih atas dukungan dan motivasinya dalam penyelesaian skripsi ini,

Penulis sangat menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang nantinya akan membantu penulis dalam penyusunan karya-karya berikutnya agar menjadi lebih baik lagi. Akhir kata, penulis mengharapkan skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada setiap jiwa yang bersedia menerima dan membacanya. *Aamiin aamiin amiin allahumma aamiin.*

Wassalamu'alaikum Warohmatullahi Wabarokatuh.

Makassar, 4 September 2022



Magfirah Islamiah Ahmad

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Manfaat Penelitian	2
1.5. Hipotesis	3
1.6. Keaslian Penelitian	3
2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	4
2.2. Hati	5
2.2.1. Anatomi dan Fisiologi Hati	5
2.2.2. Histopatologi Hati Normal	6
2.2.3 Histopatologi Kerusakan Hati	7
2.3. Propolis	9
2.3.1. Definisi propolis	9
2.3.2. Klasifikasi, Kandungan dan Manfaat Propolis	9
2.4. Dexamethasone	10
2.4.1. Gambaran Umum Dexamethasone	10
2.4.2. Efek samping dan kontra indikasi	11
2.4.3. Interaksi obat	12
3. METODOLOGI PENELITIAN	13
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian	13
3.2. Jenis Penelitian	13
3.3. Materi Penelitian	13
3.3.1. Populasi Penelitian	13
3.3.2. Sampel Penelitian	13
3.3.3 Alat dan Bahan	14
3.3.3.1 Alat	14
3.3.3.2 Bahan	14
3.4. Prosedur Penelitian	14

3.4.1. Tahap Persiapan	14
3.4.2. Tahap Pelaksanaan	15
3.4.2.1 Prosedur Pelaksanaan	15
3.4.3 Tahap Pengamatan	16
3.5. Analisis Data	16
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	17
4.1 Hasil Pengamatan Histopatologis hati	17
4.1.1 Kelompok 1 (Kontrol Positif)	17
4.1.2 Kelompok 2 (Kontrol Negatif)	17
4.1.3 Kelompok 3 (P1)	18
4.1.4 Kelompok 4 (P2)	18
4.1.5 Kelompok 5 (P3)	19
4.2 Pembahasan	20
5. PENUTUP	23
5.1 Kesimpulan	23
5.2 Saran	23
DAFTAR PUSTAKA	24
LAMPIRAN	28
RIWAYAT HIDUP PENULIS	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data Biologis Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>)	5
Tabel 2. Skor Penilaian Derajat Kerusakan Histopatologi Hepar	16
Tabel 3. Hasil Skoring Pengamatan Histopatologi Hati	19

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	4
Gambar 2. Anatomi hati tikus	5
Gambar 3. Histopatologi hati normal	7
Gambar 4. Histopatologi hati normal dengan sinusoid	7
Gambar 5. Histopatologi hati degenerasi parenkimatososa	8
Gambar 6. Histopatologi hati degenerasi hidropik dan nekrosis	8
Gambar 7. Histopatologi hati degenerasi lemak	9
Gambar 8. Aktivitas penangkap radikal bebas dari propolis	10
Gambar 9. Rumus kimia dexamethasone	11
Gambar 10. Histopatologi Hati Kelompok Kontrol sehat (K1)	17
Gambar 11. Histopatologi Hati Kelompok Kontrol negatif (K2)	17
Gambar 12. Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan 1 (P1)	18
Gambar 13. Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan 2 (P2)	18
Gambar 14. Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan 3 (P3)	19
Gambar 15. Diagram Nilai P Value analisis Mann Whitney U	20

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Persetujuan Etik	
Lampiran 2. Dokumentasi Kegiatan	28
Lampiran 3. Alur Penelitian	30
Lampiran 4. Perhitungan Dosis Dexamethasone	31
Lampiran 5. Hasil Analisis Data dengan SPSS	32

1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dexamethasone merupakan salah satu obat yang penting dalam dunia kesehatan. Obat ini tergolong kedalam kortikosteroid yaitu glukokortikoid sintetik *long-acting* yang bersifat immunosuppressant. Aksi farmakologi dari obat ini cukup luas sehingga sering digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit. Namun, fungsi utama dari obat ini adalah sebagai agen antiinflamasi (Santi, 2013). Efek antiinflamasi yang diberikan oleh obat ini sangatlah kuat. Kerja dari obat ini dapat berlangsung kurang lebih 36-72 jam. Berdasarkan kemampuan kerja obatnya, dexamethasone sangat sering dijadikan sebagai obat andalan dalam mengatasi peradangan yang terjadi. Selain itu, harganya yang relatif murah dan obatnya yang cukup mudah didapatkan juga menjadi salah satu faktor pendukung seringnya penggunaan obat ini (Insani *et al.*, 2015).

Dibalik kemampuan kerja obatnya, dexamethasone memiliki efek samping yang cukup banyak terutama untuk penggunaan dalam jangka waktu yang lama seperti terjadinya resistensi insulin, serta hiperglikemia (Beaupere *et al.*, 2021). Selain itu juga menyebabkan kerusakan ginjal kronis pada neonatus, gangguan metabolisme karbohidrat, protein, lemak, gangguan sistem kardiovaskular otot polos serta kerusakan sistem saraf merupakan berbagai efek samping yang dapat timbul akibat konsumsi obat dexamethasone (Insani *et al.*, 2015). Tidak hanya itu, kerusakan serius pada beberapa organ lain juga telah dilaporkan terjadi seperti pada pankreas, lambung dan hati (Wijyanthi *et al.*, 2017).

Hati adalah kelenjar terbesar di tubuh dan juga berfungsi sebagai salah satu organ vital yang berperan sebagai pusat metabolisme nutrisi serta ekskresi metabolit limbah. Umumnya hati akan mengontrol keamanan zat yang berasal dari sistem pencernaan yang kemudian akan didistribusikan ke sistem sirkulasi sistemik (Wardani dan Jusmani, 2021). Berdasarkan hal tersebut, hati merupakan organ pertama setelah saluran pencernaan yang terpapar oleh bahan-bahan yang bersifat toksik, sehingga sangat mungkin untuk mengalami kerusakan baik dalam bentuk peradangan sel-sel hepar (hepatitis) atau pun kematian sel (nekrosis) (Krisnansari *et al.*, 2014). Kerusakan hati akan berdampak langsung pada terganggunya fungsi hati. Gangguan pada fungsi hati secara total dapat menyebabkan terjadinya kematian (Wardani dan Jusmani, 2021).

Obat golongan kortikosteroid seperti dexamethasone dapat menimbulkan efek hepatotoksisitas. Hepatotoksisitas obat ini, secara umum memiliki dampak yang besar pada hepar, terutama bila diberikan jangka panjang dan dalam dosis yang lebih tinggi (Robiyanto *et al.*, 2019). Efek samping penggunaan obat ini di hati meliputi peningkatan stimulasi glukoneogenesis sehingga dapat menyebabkan terjadinya kondisi hiperglikemia, adanya degenerasi melembak/degenerasi hidropik pada hati, menyebabkan timbulnya kongesti dan degenerasi parenkimatososa, serta terjadinya nekrosis dan pendarahan yang hebat pada hati (Insani *et al.*, 2015).

Untuk mencegah terjadinya kerusakan hati akibat konsumsi dexamethasone, maka diperlukan suatu zat yang bersifat hepatoprotektor. Hepatoprotektor adalah senyawa obat yang memiliki kemampuan dalam memulihkan, memelihara dan mengobati kerusakan hati (Laia *et al.*, 2019). Salah satu zat yang memiliki kemampuan hepatoprotektor adalah propolis. Propolis merupakan suatu zat yang terdiri dari campuran air liur lebah dan eksudat tanaman yang dikumpulkannya. Secara umum, propolis memiliki beberapa kandungan seperti asam amino, terpenoid dan polifenol (asam fenolik, ester dan flavonoid). Dari ketiga zat tersebut, flavonoid yang terkandung dalam propolis memiliki manfaat yang paling besar yaitu dapat berfungsi sebagai antioksidan, antikanker, antiinflamasi, anti alergi, antivirus dan antibakteri (Amanda *et al.*, 2019). Antioksidan yang terkandung dalam propolis berfungsi sebagai hepatoprotektor yang akan menghambat aktivasi *hepatic stellate cells* (HSC), mencegah terjadinya apoptosis hepatosit dan mengurangi fibrosis. Propolis juga dapat bekerja sebagai imunoregulator yang bisa meningkatkan status imunitas sehingga dapat melindungi sel hepar dari kerusakan dengan menekan aktivitas sel kupffer dalam menghasilkan ROS dan sitokin yang memperparah keadaan inflamasi (Krisnansari *et al.*, 2014).

Berdasarkan penjelasan diatas, maka penulis mengangkat judul "Pengaruh Pemberian Propolis sebagai Hepatoprotektor pada Hati Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Dexamethasone Berdasarkan Perubahan Gambaran Histopatologinya" agar dapat meneliti lebih lanjut terkait kemampuan propolis sebagai hepatoprotektor pada hati tikus putih jantan yang diinduksi dexamethasone berdasarkan perubahan gambaran histopatologinya.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian propolis sebagai hepatoprotektor pada hati tikus putih jantan yang diinduksi dexamethasone berdasarkan perubahan gambaran histopatologinya?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian propolis sebagai hepatoprotektor pada hati tikus putih jantan yang diinduksi dexamethasone berdasarkan perubahan gambaran histopatologinya.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

Manfaat pengembangan ilmu pada penelitian kali ini adalah sebagai tambahan ilmu pengetahuan dan literatur untuk penelitian-penelitian selanjutnya mengenai pengaruh pemberian propolis sebagai hepatoprotektor pada hati tikus putih jantan yang diinduksi dexamethasone berdasarkan perubahan gambaran histopatologinya.

1.4.2 Manfaat aplikasi

Manfaat aplikasi pada penelitian kali ini agar dapat melatih kemampuan peneliti dan menjadi acuan bagi penelitian-penelitian selanjutnya serta dapat menjadi sumber informasi bagi masyarakat mengenai pengaruh pemberian propolis sebagai hepatoprotektor pada hati tikus putih jantan yang diinduksi dexamethasone berdasarkan perubahan gambaran histopatologinya.

1.5. Hipotesis

Berdasarkan uraian teori diatas dan teori yang akan dipaparkan pada halaman berikutnya, dapat ditarik hipotesis bahwa pemberian propolis berpengaruh sebagai hepatoprotektor pada hati tikus putih jantan yang diinduksi dexamethasone berdasarkan perubahan gambaran histopatologinya

1.6. Keaslian Penelitian

Sejauh penelusuran pustaka penulis, publikasi penelitian mengenai “Pengaruh Pemberian Propolis sebagai Hepatoprotektor pada Hati Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Dexamethasone Berdasarkan Perubahan Gambaran Histopatologinya” belum pernah dilakukan. Penelitian yang pernah dilakukan berkaitan dengan penelitian ini adalah oleh Insani *et al.* (2015) dengan judul "Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih yang Diberikan Deksametason dan Vitamin E". Namun pada penelitian ini kombinasi obat yang digunakan adalah deksametason dan vitamin E kemudian dilihat hasil gambaran histopatologi dari hati tikus putih tersebut. Penelitian lain yang serupa pula yaitu oleh Utami *et al.* (2017) dengan judul "Efek Pemberian Propolis terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih yang diberi Parasetamol". Namun pada penelitian ini zat yang dikombinasikan berupa propolis dan parasetamol kemudian dilihat bagaimana efeknya terhadap histopatologi hati tikus putih.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hampir 95% penelitian umumnya menggunakan tikus putih sebagai hewan cobanya. Hal inilah yang mendasari pembiakannya secara khusus untuk tujuan penelitian. Alasan penggunaannya beragam, termasuk ukurannya yang kecil, reproduksi yang cepat, rentang hidup yang pendek dan kemampuan untuk mengamati beberapa generasi dalam waktu singkat. Selain itu, ketenangan dan kemudahan dalam penanganan serta diterima secara luas dalam berbagai model penelitian dan lebih rentan terhadap penyakit serupa dengan mamalia serta dapat merespon pengobatan dengan cara yang sama menjadi beberapa pertimbangan tambahan penggunaan tikus putih sebagai hewan coba. Umumnya, aplikasi penelitian yang melibatkan penggunaan tikus putih meliputi penelitian toksikologi, pengujian keamanan dan kemanjuran, reproduksi dan pengembangan, studi perilaku, nutrisi dan farmakologi (Delwatta *et al.*, 2018).



Gambar 1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Maynard dan Noel, 2019)

Menurut Sharp dan Jasson (2012), taksonomi dari tikus putih yaitu:

Kingdom : Animalia
Phylum : Chordata
Class : Mammalia
Order : Rodentia
Suborder : Myomorpha
Family : Muridae
Genus : Rattus
Species : *Rattus norvegicus*

Dalam memilih tikus putih sebagai hewan coba, ada beberapa hal yang perlu dipertimbangkan. Pertimbangan ini dapat didasarkan atas galur dan jenis kelamin tikus putih tersebut. Terdapat tiga macam galur tikus putih yang sering dijadikan hewan coba, seperti galur *Sprague dawley*, *Long Evans*, dan *Wistar* (Sharp dan Jasson, 2012). Adapun kaitannya dengan jenis kelamin, umumnya dalam melakukan penelitian tertentu, penggunaan tikus putih jantan lebih disarankan karena kondisi biologisnya dinilai lebih stabil dibandingkan dengan tikus putih betina (Pandey *et al.*, 2013). Dalam hal ini, tikus putih jantan tidak terpengaruh oleh perubahan hormonal

sedangkan tikus betina terpengaruh oleh perubahan hormonal karena mengalami siklus uterus masa kehamilan dan menyusui (Umboh *et al.*, 2019).

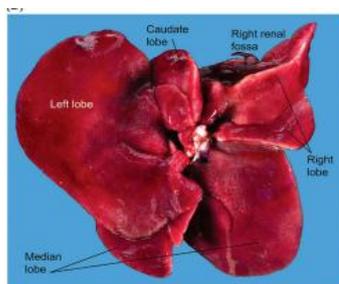
Table 1. Data Biologis Tikus Putih (*R. norvegicus*) (Sharp dan Jasson, 2012).

Parameter	Nilai normal
Berat organ (g)	
Hati	10.0 g/250 g rat
Jantung	1.0 g/250 g rat
Otak	1.8 g/250 rat
Ginjal	2.0 g/250 g rat
Paru-paru	1.5 g/250 g rat
Volume organ (mL)	
Hati	19.6 mL/250 g rat
Jantung	1.2 mL/250 g rat
Otak	1.2 mL/250 g rat
Ginjal	3.7 mL/250 g rat
Paru-paru	2.1 mL/250 g rat

2.2. Hati

2.2.1 Anatomi dan fisiologi Hati

Hati adalah salah satu organ aksesori dari sistem pencernaan yang berfungsi dalam mensekresikan cairan empedu (Roosita *et al.*, 2016). Selain berperan dalam pembentukan dan sekresi empedu, fungsi lainnya dari hati yaitu sebagai tempat penyimpanan glycogen yang merupakan buffer bagi glukosa darah, sintesis urea, metabolisme kolesterol dan lemak, sintesa dan sekresi endokrin untuk plasma protein termasuk faktor pembekuan darah, detoksifikasi berbagai macam obat dan racun, membersihkan bakteri dari darah, *processing* beberapa hormon steroid dan reservoir vitamin D, serta katabolisme hemoglobin dari sel darah merah yang tidak terpakai lagi (Erawati, 2015).



Gambar 2. Anatomi hati tikus (Treuting *et al.*, 2018)

Secara anatomis hati merupakan organ yang besar, berwarna merah tua dengan tekstur lunak yang terletak di ujung anterior rongga perut dan bersentuhan langsung dengan permukaan posterior dari diafragma (Maynard dan Noel, 2019). Menurut O'Neil *et al.* (2015), hati tersusun oleh beragam jenis sel-sel yang kemudian dibagi menjadi tiga kelompok besar yaitu sel hati, sel sistem bilier dan sel *fibrovascular*, yaitu sel yang membentuk kerangka jaringan ikat hati dan pembuluh darahnya. Seperti organ lainnya, hati juga memerlukan pasokan darah untuk

melakukan fungsi normalnya. Aliran darah di hati dibagi dalam unit struktural yang disebut sebagai asinus hepatic. Asinus secara garis besar dibagi menjadi tiga zona yaitu:

1. Zona 1 terletak paling dekat dengan saluran portal. Zona ini memiliki pasokan oksigen yang baik dan berada paling dekat dengan suplai nutrisi dan toksin dari darah di portal dan arteri. Zona ini juga dikenal sebagai bagian periportal lobulus.
2. Zona 2 terletak di antara zona 1 dan 3.
3. Zona 3 memiliki letak terjauh dari saluran portal, dan paling rentan terhadap hipoksia, serta merupakan zona terakhir yang menerima nutrisi dan racun dari darah. Zona ini juga dikenal sebagai bagian perivenular atau sentrilobular dari lobulus dan asinus.

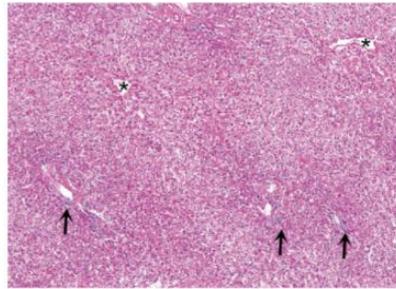
Selain terdiri atas sel-sel dan juga asinus, hati juga terdiri atas lobus yang berbentuk polihedral yang tersusun atas lembar-lembar sel hati yang berbentuk kubus (Roosita *et al.*, 2016). Lobus terbentuk dari lempeng hati dan sinusoid yang memancar dari vena sentral, juga dikenal sebagai vena terminal hepatic (O'Neil *et al.*, 2015).

Terdapat 4 pembagian lobus secara umum di mana setiap lobus ini kemudian terdiri lagi atas lobulus-lobulus (Roosita *et al.*, 2016). Setiap lobulus memiliki enam sisi dengan vena sentral di tengah segi enam dan enam portal triad di sudut (Parker dan Catherine, 2016). Di perifer lobulus hati terdapat saluran portal, cabang-cabang vena portal, arteri hepatica, dan saluran empedu, yang dikelilingi oleh sejumlah kecil jaringan ikat fibrosa (O'Neil *et al.*, 2015).

Hewan pengerat seperti mencit dan tikus, struktur hatinya juga terbagi kedalam 4 lobus yang masing-masing terdiri dari lobus lateral kiri, lobus median yang dibagi menjadi bagian kiri dan kanan, lobus lateral kanan yang dibagi secara horizontal menjadi bagian anterior dan posterior, serta lobus caudal yang terbagi menjadi dua bagian (terletak di bagian dorsal dan ventral esofagus) (Hedrich, 2012). Makroskopis normal hati tikus umumnya berwarna merah kecoklatan dan memiliki konsistensi kenyal serta permukaan halus atau tanpa pengerasan (Langkay *et al.*, 2022). Penyebab hati yang normal memiliki warna merah kecoklatan adalah karena banyaknya darah mengalir yang difasilitasi oleh pembuluh darah (Fitmawati *et al.*, 2018).

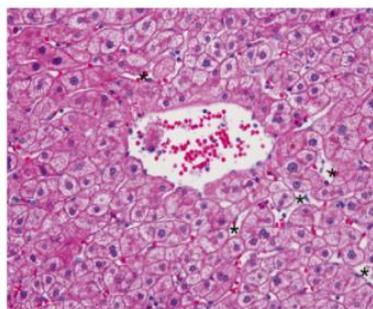
2.2.2 Histopatologi Hati Normal

Hati adalah salah satu jaringan yang lebih mudah dipelajari pada tingkat mikroskop cahaya (LM). Umumnya pemeriksaan dibawah mikroskop dilakukan untuk menunjang hasil pengujian histopatologi. Dalam prakteknya, pengujian histopatologi biasanya menggunakan pewarnaan Hematoxylin-Eosin sebagai pewarnaan standar. Hal yang serupa juga berlaku pada pengujian histopatologi untuk organ hati di mana umumnya dengan menggunakan pewarnaan HE, terdapat beberapa bagian yang dapat teridentifikasi seperti saluran portal (*portal tracts*), vena sentral, sinusoid dan hepatosit (Maynard dan Noel, 2019). Berikut ini histopatologi hati normal:



Gambar 3. Histopatologi hati normal, vena hepatic terminal (tanda bintang) dan saluran portal (panah) (O'Neil *et al.*, 2015).

Melalui perbesaran tinggi, sinusoid dapat diidentifikasi sebagai struktur vaskular unik yang dilapisi oleh sel-sel endotel terputus-putus (fenestrated) yang tidak memiliki membran basal, dan mengandung sel Kupffer (makrofag hati) sedangkan hepatosit dapat diidentifikasi sebagai sel polihedral besar (kadang-kadang juga digambarkan sebagai heksagonal) dengan diameter sekitar 20-30 μm dan berinti besar dengan warna yang pucat. Hepatosit dapat bertahan hidup selama 150 hari. Setelah 150 hari, hepatosit akan mengalami fase apoptosis dan kemudian akan digantikan oleh pembelahan sel hepatosit lainnya (Maynard dan Noel, 2019). Hepatosit, juga dikenal sebagai sel hati yang sebenarnya, di mana ia mencakup sekitar 80% dari semua sel di hati. 20 % sisanya merupakan sel-sel lobulus yang terdiri dari sel-sel endotel yang melapisi sinusoid dan vena hepatic terminal, sel kupffer, dan sel stelata hepatic. Ketiga jenis sel ini paling baik terlihat pada sinusoid yang melebar. Namun mereka tidak dapat dengan mudah dibedakan satu dari yang lain pada hati normal yang diwarnai dengan hematoxylin dan eosin untuk tujuan penelitian, mereka dapat dengan mudah dikenali dengan imunohistokimia atau mikroskop elektron (O'Neil *et al.*, 2015).



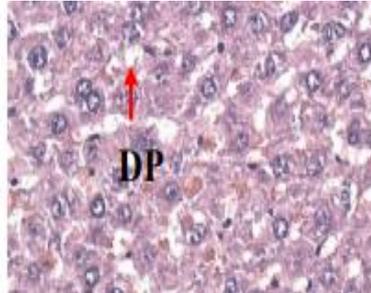
Gambar 4. Histopatologi hati normal dengan sinusoid (tanda bintang) (O'Neil *et al.*, 2015).

Dari tampilan histopatologi di atas, sel-sel hati yang normal teridentifikasi tersusun di sekitar vena hepatic terminal yang mengandung beberapa darah dalam lumennya. sel-sel hati melekat erat satu sama lain di sisi lateral dan menghadap ke lumen sinusoid pada kutub vaskulernya (O'Neil *et al.*, 2015).

2.2.3 Histopatologi kerusakan Hati

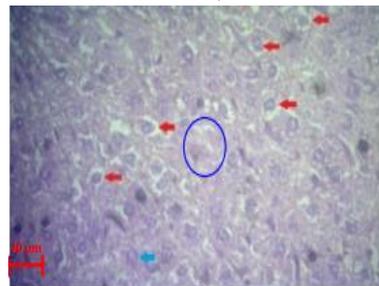
Kerusakan hati dapat disebabkan oleh beberapa zat yang bersifat toksik dan juga karena adanya paparan radikal bebas. Biasanya, proses kerusakan hepatosit dimulai dari proses degenerasi (Andreas *et al.*, 2015). Ada beberapa jenis degenerasi

yang dapat terjadi pada hati diantaranya degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan degenerasi lemak. Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi yang sangat ringan dan reversibel. Biasanya ditandai dengan adanya pembengkakan sel dan berpengaruh langsung terhadap sitoplasma dengan munculnya granul-granul dalam sitoplasma akibat endapan protein. Degenerasi parenkimatososa terjadi karena kegagalan oksidasi yang menyebabkan tertimbunnya air di dalam sel, akibat transportasi protein yang telah diproduksi ribosom terganggu (Insani *et al.*, 2015).



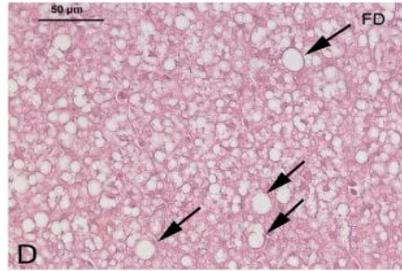
Gambar 5. Histopatologi degenerasi parenkimatososa pada hati (Panah merah) (Istikhomah dan Lisdiana, 2016).

Degenerasi hidropik merupakan degenerasi yang juga bersifat reversible. Umumnya degenerasi ini sama dengan degenerasi parenkimatososa, namun, derajat kerusakannya lebih berat dibandingkan dengan degenerasi parenkimatososa. Pada degenerasi hidropik terlihat adanya vakuola berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen. Hal ini disebabkan oleh gangguan transportasi aktif yang menyebabkan sel tampak membengkak (Insani *et al.*, 2015). Hepatosit mengalami degenerasi hidropik diduga karena terdapat gangguan pompa natrium-kalium di membran sel akibat peroksidasi lipid membran, hal ini menyebabkan terjadinya hipernatremia di dalam sel yang menyebabkan masuknya air sehingga terjadi degenerasi hidropik (Andreas *et al.*, 2015).



Gambar 6. Histopatologi degenerasi hidropik pada hati (Panah merah) dan nekrosis (lingkaran biru) (Andreas *et al.*, 2015).

Degenerasi lemak atau steatosis dapat terjadi akibat adanya peningkatan asam lemak bebas, reduksi oksidasi asam lemak bebas, dan penurunan ekspor trigliserida akibat defisiensi apoprotein. Hal ini dapat menyebabkan adanya akumulasi intrasitoplasma dari trigliserida. Adapun cirir-ciri dari hepatosit yang mengalami degenerasi lemak yaitu adanya vakuola kecil (*microvesicular*) atau pun vakuola besar (*macrovesicular*) di bagian sitoplasma yang selanjutnya akan menekan nukleus ke tepi (Andreas *et al.*, 2015).



Gambar 7. Histopatologi degenerasi lemak pada hati (Panah hitam) (Kaptaner *et al.*, 2014).

2.3 Propolis

2.3.1 Definisi Propolis

Propolis atau dikenal juga sebagai lem lebah merupakan zat resin yang dikumpulkan lebah dari tanaman hidup untuk memperbaiki dan mensterilkan lingkungan sarangnya (Maroof dan Siew, 2020). Zat ini merupakan hasil eksudat tanaman yang dikumpulkan oleh lebah madu yang kemudian ia campurkan dengan air liurnya (Mardiah, 2017). Biasanya eksudat tanaman yang menjadi bahan dasar dari propolis berasal dari tunas, dan eksudat pohon yang tercampur dengan serbuk sari (Rismawati dan Ismiyati, 2017).

2.3.2 Klasifikasi Propolis, Kandungan dan Manfaatnya

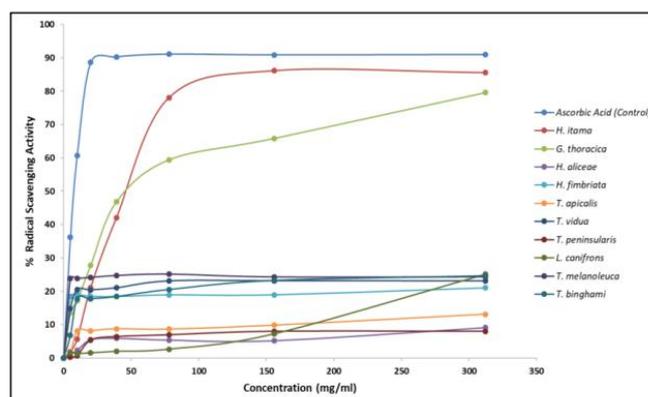
Propolis dapat diklasifikasikan berdasarkan warnanya. Warna propolis umumnya bervariasi, misalnya berwarna kuning terang, hijau hingga coklat kemerahan. Perbedaan warna ini didasarkan atas daerah asal propolis tersebut. Misalnya, propolis asal brasil berwarna hijau kecoklatan, sedangkan propolis dari cuba berwarna merah gelap. Propolis berwarna hijau gelap atau coklat gelap dengan rasa yang pahit memiliki beberapa karakteristik penting seperti efek antimikroba dan antioksidan, sifat anestesi dan lain-lain (Rismawati dan Ismiyati, 2017).

Menurut Maroof dan Siew (2020), selain berdasarkan warna, propolis juga dapat diklasifikasikan berdasarkan lebah yang memproduksinya. Misalnya di Malaysia, propolis diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu propolis lengket (*sticky propolis*) yang di produksi oleh *Heterotrigona itama* (*H. itama*) serta *Geniotrigona thoracica* (*G. thoracica*) dan propolis keras (*hard propolis*) yang di produksi oleh *Homotrigona alicae* (*H. alicae*), *Homotrigona fimbriata* (*H. fimbriata*), *Tetrigona apicalis* (*T. apicalis*), *Tetrigona vidua* (*T. vidua*), *Tetrigona peninsularis* (*T. peninsularis*), *Lophotrigona canifrons* (*L. canifrons*), *Tetrigona melanoleuca* (*T. melanoleuca*), and *Tetrogona binghami* (*T. binghami*).

Dari 10 jenis lebah diatas, hanya dua spesies yang dieksploitasi secara komersial untuk berbagai produk seperti madu, propolis, *bee pollen*. Spesies tersebut adalah *Heterotrigona itama* dan *Geniotrigona thoracica* (Maroof dan Siew, 2020). Ekstrak propolis yang dihasilkan oleh *G. Thoracica* dan *H. itama* mengandung flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan lebah penghasil propolis kasar (*hard propolis*), di mana kandungan flavonoidnya masing-masing sebesar 116,1 mg/ml untuk *H. itama* dan 18,4 mg/ml untuk *G. Thoracica*. Adapun flavonoid tertinggi dari

ekstrak propolis kasar (*hard propolis*) di hasilkan oleh lebah *T. peninsularis* yaitu sebesar 16,7 mg/ml (Awang *et al.*, 2018).

Kadar flavonoid yang tinggi berperan penting dalam menunjang fungsi propolis sebagai antioksidan, antikanker, antiinflamasi, anti alergi, antivirus dan antibakteri (Amanda *et al.*, 2019). Sejalan dengan kadar flavonoidnya, pengujian dpph dilakukan untuk mengetahui kemampuan antioksidan propolis dalam menangkal radikal bebas di mana kemampuannya tersebut, dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



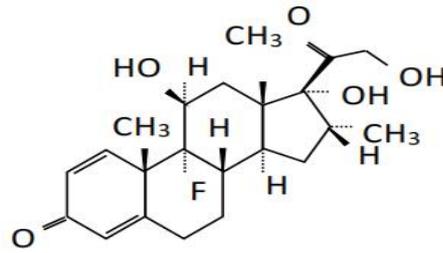
Gambar 8. Aktivitas penangkap radikal bebas dari propolis yang dihasilkan lebah tanpa sengat (Awang *et al.*, 2018).

Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 8, asam askorbat memiliki persentase penghambatan tertinggi (aktivitas antiradikal) yaitu 90% pada konsentrasi 150 mg/ml, diikuti oleh *H. itama* dan *G. thoracica* di mana hasil ekstraksi etanol propolis lengket yang diproduksi oleh lebah tersebut memiliki aktivitas antiradikal sebesar 80% dan 65% pada konsentrasi yang sama dengan asam askorbat yaitu 150 mg/ml (Awang *et al.*, 2018). Antioksidan yang dimiliki oleh propolis sangat besar manfaatnya dalam menangkal radikal bebas (Halim *et al.*, 2012). Selain itu, antioksidan tersebut juga dapat difungsikan sebagai hepatoprotektor yang dapat bekerja dengan cara menghambat aktivasi *hepatic stellate cells* (HSC), mencegah terjadinya apoptosis hepatosit dan mengurangi kemungkinan terjadinya fibrosis. Sifat propolis sebagai imunoregulator juga diyakini bisa meningkatkan status imunitas sehingga dapat melindungi sel hepar dari kerusakan dengan cara menekan aktivitas dari sel kupffer dalam menghasilkan ROS dan sitokin sehingga dapat terhindar dari inflamasi yang lebih parah (Krisnansari *et al.*, 2014).

2.4 Dexamethasone

2.4.1 Gambaran Umum Dexamethasone

Dexamethasone adalah salah satu obat yang tergolong kedalam kortikosteroid yang bekerja sebagai anti inflamasi sistemik dan telah terbukti dalam beberapa publikasi dengan dampak besar mengenai statistik medis (Ciobotaru *et al.*, 2019). dexamethasone memiliki rumus kimia sebagai berikut:



Gambar 9. Rumus kimia dexamethasone (Sugiarti *et al.*, 2012)

Mekanisme kerja obat ini 30 kali lebih kuat daripada kortisol. dexamethasone memiliki efek antiinflamasi kompleks, terutama melalui penghambatan sel-sel inflamasi dan penekanan ekspresi mediator inflamasi (Papich, 2016). Menurut Allerton (2020), dexamethasone memiliki potensi 7,5 kali lebih besar dibandingkan prednisolone sebagai sesama obat antiinflamasi.

Dexamethasone dikenal dengan berbagai nama seperti Bio-Dexa, Dexadreson, Dexaroid, Dexatozon Injeksi, *glucortin-20* (Kementerian Pertanian, 2014). Selain itu, nama dagang lain dari obat ini meliputi Azium solution in polyethylene glycol, DexaJect, Dexavet, Decadron, Dexasone, Voren suspension (Papich, 2016). Obat ini secara umum dapat digunakan untuk penilaian fungsi adrenal pada suspek hiperadrenokortisisme (HAC), perawatan darurat hipoadrenokortisme dan untuk mencegah dan mengobati anafilaksis yang berhubungan dengan transfusi atau agen kemoterapi. Adapun penggunaannya di dunia kedokteran hewan yaitu sebagai terapi post operasi pada hewan kecil dalam penanganan kasus obstruksi usus (Pau *et al.*, 2021), tumor mammae (Rufaidah *et al.*, 2021), urolithiasis (Antika *et al.*, 2021) dan *Ovariohysterectomy* (Prayoga *et al.*, 2021). Penggunaan dexamethasone pada hewan besar biasanya untuk mengatasi kondisi inflamasi, sebagai induksi dalam penanganan partus pada sapi dan untuk pengobatan ketosis. Penggunaan dexamethasone pada kuda, diindikasikan untuk mengobati obstruksi jalan napas berulang (Papich, 2016).

2.4.2 Efek Samping dan Kontra Indikasi

Umumnya, mekanisme efek samping yang ditimbulkan oleh obat ini berkaitan dengan terjadinya stress oksidatif. Selama metabolisme dexamethasone, akan terjadi peningkatan produksi radikal bebas dan pengurangan aktivitas enzim antioksidan total yang menjadi pemicu terjadinya stress oksidatif (Elkhrashy *et al.*, 2021). Stress oksidatif yang ditimbulkan oleh konsumsi dexamethasone telah dibuktikan dalam berbagai penelitian. Menurut Savych *et al.* (2020), pada tikus yang diberikan induksi dexamethasone secara intramuskular dengan dosis 1mg/kg/hari berturut-turut selama 15 hari menyebabkan terjadinya stress oksidatif yang dibuktikan dengan terjadinya peningkatan level MDA pada darah dan hati tikus.

Penggunaan dexamethasone dengan dosis yang tinggi dan penggunaan berkepanjangan akan menyebabkan terjadinya peningkatan hormon steroid yang dapat menyebabkan penumpukan jaringan lemak pada tempat yang khas seperti pada wajah (*moon face*). Penyebab distribusi jaringan lemak yang khas ini diperkirakan berhubungan dengan resistensi insulin atau peningkatan kadar insulin (Hernaningsih dan Sidarti, 2018). Selain Memicu terjadinya stress oksidatif dan *moon face*, efek samping lainnya yang dapat ditimbulkan akibat konsumsi obat dexamethasone yaitu

menyebabkan resistensi insulin, serta hiperglikemia (Beaupere *et al.*, 2021). Selain itu, juga dapat menyebabkan polifagia, polidipsia/poliuria, penekanan aksis hipotalamus hipofisis adrenal (HPA), ulserasi GI, *hepatopathy*, diabetes, hiperlipidemia, penurunan hormon tiroid, penurunan sintesis protein, penyembuhan luka tertunda, dan immunosupresi. Adapun infeksi sekunder yang dapat terjadi sebagai akibat dari immunosupresi yaitu timbulnya infeksi akibat Demodex, toxoplasmosis, infeksi jamur, dan infeksi saluran kemih (ISK). Penggunaan dosis tinggi obat glukokortikoid pada hewan dengan riwayat penyakit neurologis dapat menyebabkan kematian sel eksitotoksik dan cedera oksidatif melalui peningkatan rangsangan asam amino (Papich, 2016).

Kontra indikasi dari obat ini yaitu hindari penggunaan pada hewan bunting. Kortikosteroid sistemik umumnya dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit ginjal dan diabetes mellitus. Gangguan penyembuhan luka dan pemulihan tertunda dari infeksi dapat terlihat. Kortikosteroid topikal dikontraindikasikan pada keratitis ulseratif (Allerton, 2020). Gunakan dengan hati-hati pada hewan dengan diabetes atau gagal ginjal. Penyuntikan IV harus dilakukan secara perlahan karena formulasi mengandung polietilen glikol, yang dapat menyebabkan reaksi dari injeksi IV cepat (hemolisis, hipotensi, dan kolaps) (Papich, 2021).

2.4.3 Interaksi Obat

Terjadi peningkatan risiko ulserasi Gastrointestinal jika digunakan bersamaan dengan NSAID. Risiko terjadinya hipokalemia meningkat jika kortikosteroid diberikan bersamaan dengan amfoterisin B atau diuretik penipis kalium (furosemida, tiazid). Dexamethasone melawan efek insulin. Metabolisme kortikosteroid dapat ditingkatkan oleh fenitoin atau fenobarbital dan diturunkan oleh antijamur seperti itrakonazol (Allerton, 2020). Mencampur dexamethasone dengan larutan asam tidak disarankan karena dapat bersifat inkompatibel (Papich, 2021).