

## Pengaruh Fermentasi Madu Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Yang Diinduksi Cisplatin dan Tinjauannya Menurut Islam

### *The Effect of Honey (Apis Mellifera) Fermentation On Cisplatin Induced Hepatic Histology of Rats and The Review According to Islamic Perspective*

Fakhria Mutia<sup>1</sup>, Restu Syamsul Hadi<sup>2</sup>, Firman Arifandi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Anatomi - Biologi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Dosen, Departemen Agama Islam Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia  
Email : fakhriamutia08@gmail.com

**KATA KUNCI** Fermentasi Madu, Hepatotoksik, Cisplatin, Tikus

#### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Kanker menjadi salah satu penyakit pembunuh utama di dunia. Kanker harus ditangani dengan baik. Penanganan kanker yang paling sering dilakukan adalah kemoterapi. Cisplatin adalah salah satu obat kemoterapi yang digunakan karena efikasinya yang luas untuk terapi berbagai jenis kanker. Efek samping cisplatin meliputi ototoksisitas, nefrotoksisitas, hepatotoksisitas, neurotoksisitas serta depresi sumsum tulang. Oleh karena itu, perlu adanya suatu solusi yang dapat mengurangi efek samping dari cisplatin. Salah satu bahan alam yang dapat menurunkan efek samping cisplatin adalah madu. **Metode:** Penelitian ini adalah berupa data primer, data yang diambil secara langsung dengan melakukan sebuah percobaan in vivo. Penelitian ini dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok tanpa perlakuan, kelompok perlakuan cisplatin saja, kelompok perlakuan cisplatin dengan fermentasi madu 5 % dan kelompok perlakuan cisplatin dengan fermentasi madu 10 %. Setelah itu dilakukan pewarnaan HE untuk melihat gambaran histopatologi sel hati. **Hasil:** Fermentasi madu dapat mengurangi ukuran kongesti dan hemoragi dari sel hati yang terpapar cisplatin. **Simpulan:** Pemberian fermentasi madu dapat memproteksi hati dari efek toksik paparan cisplatin. Dalam pandangan Islam, Berobat adalah salah satu ikhtiar dalam mendapatkan anugerah kesembuhan dari Allah Subhanahu wa Ta'ala. Islam dan kedokteran sejalan tentang pentingnya penelitian ini untuk menunjang tujuan syariat Islam, yaitu Maqashid Syari'iyah.

#### **KEYWORDS**

*Honey Fermentation, Hepatotoxic, Cisplatin, Rats*

#### **ABSTRACT**

**Background:** Cancer is one of the main killer diseases in the world. Cancer must be treated properly. The most common cancer treatment is chemotherapy. Cisplatin is one of the chemotherapy drugs used because of its wide efficacy for the treatment of various types of cancer. Side effects of cisplatin include ototoxicity, nephrotoxicity, hepatotoxicity, neurotoxicity

*and bone marrow depression. Therefore, there is a need for a solution that can reduce the side effects of cisplatin. One of the natural ingredients that can reduce the side effects of cisplatin is honey. **Methods:** This research is in the form of primary data, the data is taken directly by conducting an in vivo experiment. This study was divided into 4 groups, namely the untreated group, the cisplatin treatment group only, the cisplatin treatment group with 5% honey fermentation and the cisplatin treatment group with 10% honey fermentation. After that, HE staining was performed to see the histopathological picture of liver cells. **Results:** Fermentation of honey can reduce the size of congestion and hemorrhage from liver cells exposed to cisplatin. **Conclusion:** Fermented honey can protect the liver from the toxic effects of cisplatin exposure. In the view of Islam, treatment is one of the efforts in getting the gift of healing from Allah Subhanahu wa Ta'ala. Islam and medicine agree on the importance of this research to support the goals of Islamic law, namely Maqashid Syari'iyah.*

## PENDAHULUAN

Kanker menjadi salah satu penyakit pembunuh utama di dunia. Diperkirakan 12 persen dari seluruh kematian di dunia disebabkan oleh kanker. Badan Kesehatan Dunia (WHO) dan Bank Dunia memperkirakan setiap tahun 12 juta orang diseluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia (International Union Against Cancer/UICC, 2009 dalam Depkes, 2010). Kanker harus ditangani dengan baik. Penanganan kanker yang paling sering dilakukan adalah kemoterapi.

Kemoterapi bekerja dengan merusak proses pembentukan sel kanker di fase - fase pembelahan sel sehingga siklus sel kanker terganggu dan pembelahannya terhambat (National Cancer Institute (NCI), 2011). Kemoterapi tidak seperti radiasi atau operasi yang bersifat lokal. Kemoterapi

merupakan terapi sistemik, yang berarti obat menyebar ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar jauh atau metastase ke tempat lain. Namun, hal ini dapat menyebabkan efek toksik terhadap sel lain (Rasjidi, 2007).

Cisplatin adalah salah satu obat kemoterapi yang digunakan karena efikasinya yang luas untuk terapi berbagai jenis kanker. Cisplatin berinteraksi dengan DNA sehingga terjadi gangguan transkripsi DNA dan menyebabkan apoptosis sel (Aldossary,2019). Efek samping cisplatin meliputi ototoksisitas, nefrotoksisitas, hepatotoksisitas, neurotoksisitas serta depresi sumsum tulang (Ahrens & Strassner, 2006). Oleh karena itu, perlu adanya suatu solusi yang dapat mengurangi efek samping dari cisplatin.

Salah satu bahan alam yang dapat menurunkan efek samping cisplatin adalah madu. Madu dapat bersifat

protektif pada ginjal dengan cara menurunkan radikal bebas dan meningkatkan level antioksidan pada sel ginjal (Palipoch & Punsawad, 2013).

Secara umum madu berkhasiat menghasilkan energi, meningkatkan daya tahan tubuh, dan stamina. Madu cepat berdifusi melalui darah, dan karena itu merupakan sumber energi yang cepat. Madu mendukung pembentukan darah serta membersihkan darah. Selain itu, juga ada efek positif dalam mengatur dan membantu peredaran darah tetap lancar (Shaikh, 2015). Dalam pandangan Islam, Allah menjadikan cairan lebah (madu) sebagai obat kesembuhan bagi manusia atas berbagai penyakit. Salah satu firman Allah mengenai keistimewaan madu terdapat di dalam Al-Qur'an Surat An-Nahl yaitu pada ayat 68-69.

Dengan besarnya potensi yang terkandung dalam madu dan efek proteksi madu terhadap hepar belum banyak diteliti, maka peneliti tertarik untuk mengetahui Pengaruh Fermentasi Madu (*Apis Mellifera*) Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Yang Diinduksi Cisplatin sehingga diharapkan dengan penggunaan fermentasi madu sebagai agen hepatoprotektif pasien yang mendapat kemoterapi akan terhindar dari efek samping cisplatin.

## METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *posttest only control group design* (Federer 2008). Jenis data yang dipakai dalam penelitian ini adalah berupa data primer, karena data diambil secara langsung dengan

melakukan sebuah eksperimen/ percobaan in vivo. Terdapat 4 kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan cisplatin saja, kelompok perlakuan cisplatin dengan fermentasi madu 5 % dan kelompok perlakuan cisplatin dengan fermentasi madu 10 %. Populasi untuk penelitian ini adalah tikus galur wistar jantan berwarna putih dengan umur 2,5 bulan berat 150 - 200 gram. Besar sampel ditentukan dengan rumus dari Federer (Federer, 2008), dengan perhitungan sebagai berikut :

$$\begin{aligned} (n - 1)(t - 1) &\geq 15 \\ (n - 1)(4 - 1) & \\ &= 15 (n - 1)3 = 15 \\ 3n - 3 &= 15 \\ 3n &= 18 \\ n &= 6 \end{aligned}$$

### Keterangan :

n = banyaknya ulangan

t = banyaknya perlakuan

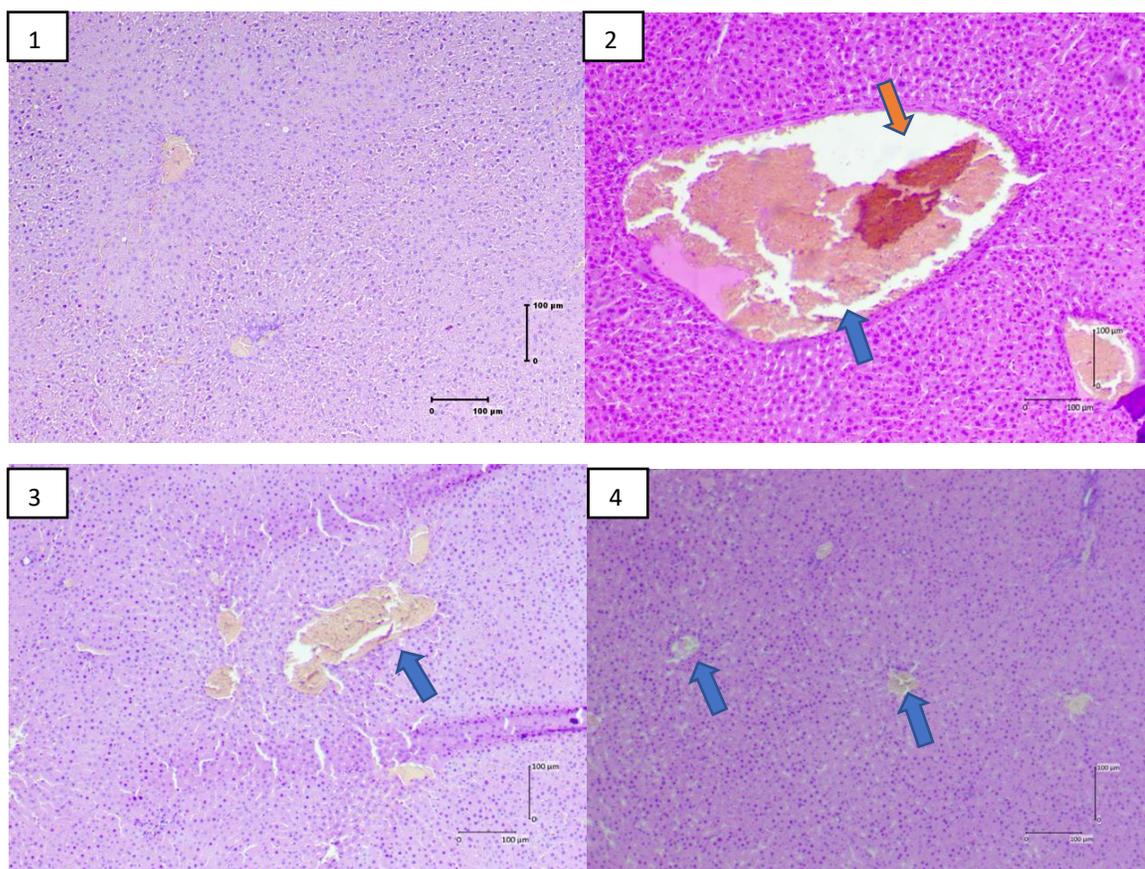
Berdasarkan perhitungan, maka diperoleh n = 6. Tiap kelompok ditambah 10 % untuk menghindari drop out selama penelitian (10% x 6 = 0,6 = 1). Karena sampel dibagi menjadi 4 kelompok, maka jumlah sampel adalah (6+1)x4=28 ekor.

Pengumpulan data penelitian dilakukan dengan mengamati hasil gambaran histologi hati pada mikroskop dengan pewarnaan HE. Analisa data dilakukan secara deskriptif terhadap gambaran histologis hati dan analisis secara kuantitatif untuk menilai rata -

rata hasil ukuran kongesti, hemoragi, dan sel hepatosit dari masing - masing kelompok dan dibandingkan antar kelompok. Uji normalitas data menunjukkan distribusi normal apabila  $p > 0,05$  dan uji homogenitas data tergolong tidak homogen apabila nilai

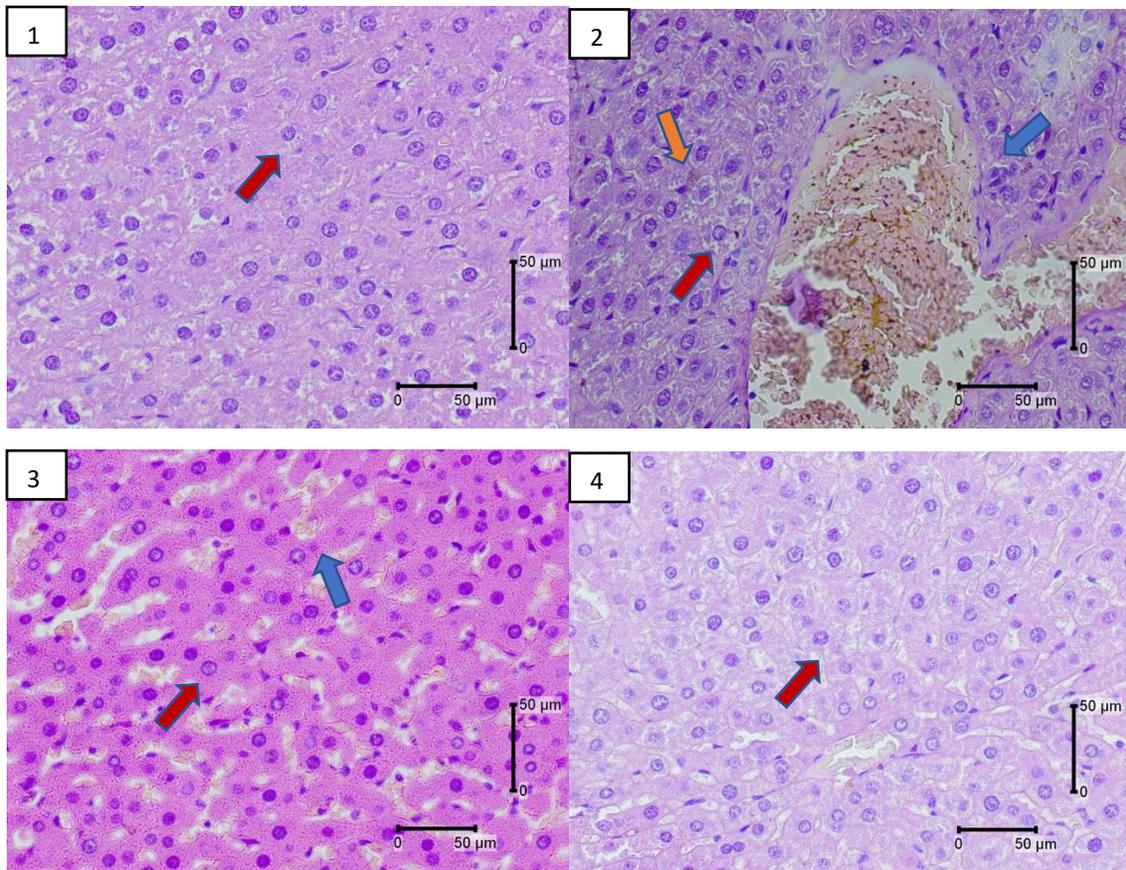
$p < 0,05$ . Selanjutnya akan dilakukan uji Anova untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

## HASIL



Gambar 2. Gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Ratus norvegicus*) pada kelompok K1, K2, K3, dan K4, (HE 100x). Terlihat adanya kongesti (panah berwarna biru) dan hemoragi (panah berwarna orange)

Berdasarkan gambar diatas dapat diketahui bahwa kongesti dan hemoragi pada K2 jauh lebih besar dibandingkan pada K1, K3, dan K4. Setelah pemberian fermentasi madu ukuran kongesti dan hemoragi menjadi lebih kecil. Pada K4 ukuran kongesti dan hemoragi lebih kecil dibandingkan pada K3. Hal ini dapat diartikan bahwa fermentasi madu 10 % lebih efektif dibandingkan fermentasi madu 5 %.



Gambar 3. Gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Ratus norvegicus*) pada kelompok K1, K2, K3, dan K4, (HE 400x). Terlihat adanya kongesti (panah berwarna biru), hemoragi (panah berwarna orange), dan sel hepatosit (panah berwarna merah)

Berdasarkan gambar di atas dapat diketahui bahwa terdapat kongesti dan hemoragi yang jauh lebih besar pada K2 dibandingkan pada K1, K3, dan K4. Selain itu, sel hepatosit pada K2 pun lebih besar dibandingkan K1, K3, dan K4. Sedangkan sel hepatosit pada K1, K3, dan K4 cenderung sama. Serta, dapat dilihat kongesti dan hemoragi pada K4 lebih baik daripada K3.

Tabel 2. Data Pengukuran Kongesti, Hemoragi, dan Sel Hepatosit Pada Histologi Hepar

Kelompok	Hasil Pengukuran			
	Mean $\pm$ SD ( $\mu\text{m}$ )			
	K1	K2	K3	K4
Kongesti	50,81 $\pm$ 24,85	684,6 5 $\pm$	351,7 4 $\pm$	112,0 3 $\pm$
		38,36	76,29	38,94
Hemoragi	5,75 $\pm$ 7,06	48,43 $\pm$	15,26 $\pm$ 4,37	9,99 $\pm$ 1,48
		55,71		
Sel Hepatosit	7,63 $\pm$ 0,83	10,33 $\pm$	8,54 $\pm$ 0,98	8,27 $\pm$ 0,65
		0,85		

Berdasarkan tabel 2 dapat diketahui bahwa rerata hasil pengukuran kongesti dan hemoragi pada K2 jauh lebih besar dari pada K1, K3, dan K4.. Ukuran kongesti dan hemoragi pada K3 lebih besar dibandingkan dengan K4. Untuk sel hepatosit lebih besar pada K2 dibandingkan pada K1, K3 dan K4, namun antara K1, K3 dan K4 ukurannya cenderung sama tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Hasil ukuran kongesti, hemoragi dan sel hepatosit pada hepar tikus dapat dilihat pada Tabel 2. Uji normalitas dan homogenitas varian data menghasilkan  $p > 0,005$  yang artinya data terdistribusi normal dan homogen sehingga dilanjutkan dengan uji Anova. Pada hasil uji Anova rerata ukuran kongesti dan hemoragi diperoleh nilai  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan bermakna (signifikan) antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Sedangkan hasil uji Anova rerata ukuran sel hepatosit diperoleh nilai  $p > 0,05$  yang artinya terdapat tidak terdapat perbedaan bermakna

(signifikan) antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

## PEMBAHASAN

Menurut Hossain et al (2007), histopatologi adalah suatu teknik yang mempelajari perubahan abnormal dari sel atau jaringan yang digunakan untuk mendiagnosa penyakit. Pemeriksaan secara histopatologi mendukung dari suatu diagnosa dan menjadi pemeriksaan diagnosa utama dan suatu penyakit dengan ditemukannya perubahan sel atau jaringan spesifik pada penyakit tertentu. Perubahan struktur histologis hati dipengaruhi oleh jumlah dan jenis senyawa yang masuk ke dalam organ hati (Prasetyo, et al., 2019).

Hepar merupakan tempat utama untuk aktivitas sintesis, katabolik, dan detoksifikasi dalam tubuh. Apabila sel hepar mengalami kerusakan oleh berbagai sebab maka serangkaian perubahan morfologi dapat dijumpai (Niendya, et al., 2011).

Pada penelitian ini menilai ukuran kongesti, hemoragi dan sel hepatosit. Kongesti ditandai dengan warna merah pada sel hal tersebut terjadi karena adanya peningkatan darah di dalam pembuluh darah. Kongesti terjadi akibat reaksi peradangan dan kerusakan bagian organ. Kongesti merupakan proses pasif yang disebabkan oleh menurunnya aliran darah venous. Kongesti akan menunjukkan perubahan warna merah, bergantung derajat oksigenasi darah. Kongesti juga merupakan gejala patologis pertama dari kerusakan jaringan dan terjadi peningkatan jumlah darah di dalam pembuluh darah sehingga akan tampak

kapiler darah melebar dan sinusoid-sinusoid di hati terisi banyak eritrosit. (Robbins & Kumar, 1992).

Hemoragi ditandai dengan adanya pendarahan pada sel. Hemoragi merupakan salah satu kerusakan hati tingkat sedang. Hemoragi ini terjadi bila kongesti sudah sangat parah, maka pembuluh darah akan pecah dan darah berada pada tempat yang tidak semestinya (pendarahan). Sedangkan sel hepatosit adalah unsur utama struktur hepar. Hepatosit saling bertumpukan dan membentuk lapisan sel, mempunyai satu atau dua inti yang bulat dengan satu atau lebih nucleolus (Susanti et al., 2016)

Hasil pemeriksaan histopatologi hati didapatkan pada hari ke - 14, dimana semua tikus dilakukan terminasi untuk diambil organ heparnya lalu disimpan pada formalin 10 %. Setelah itu dibuat sediaan hepar sebanyak 3 slide dari masing - masing hepar kemudian dilakukan pengamatan dibawah mikroskop cahaya. Berdasarkan hasil pengamatan gambaran histopatologi hepar pada tikus, terdapat perbedaan nyata dari kongesti dan hemoragi pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Pada kelompok perlakuan khususnya kelompok 2 yaitu merupakan kelompok yang diinduksi *cisplatin* saja tanpa pemberian fermentasi madu terlihat bahwa memiliki nilai kongesti dan hemoragi yang paling besar yaitu dengan rata - rata 684,6 dan 48,6. Hal ini disebabkan oleh mekanisme induksi hepatotoksitas dari *cisplatin* adalah melalui peningkatan produksi ROS

yang dapat menyebabkan stres oksidatif pada sel sehingga memacu terjadinya kematian sel (Marie & Prasad D., 2008) sehingga munculah beberapa kerusakan seperti kongesti dan hemoragi (Triadayani, Aryawati R., & Diansyah G., 2010).

Sedangkan kongesti dan hemoragi pada kelompok 4 yaitu kelompok dengan fermentasi madu 10 % memiliki nilai kongesti dan hemoragi lebih kecil dibandingkan dengan kelompok perlakuan 3 yaitu fermentasi madu dengan dosis 5%. Hal ini dapat diartikan bahwa fermentasi madu lebih tepatnya dengan dosis 10% bisa lebih efektif memproteksi hepar dari paparan *cisplatin*. Hal ini sejalan dengan penelitian Al - Yahya et al., (2013) bahwa fermentasi madu dapat menjadi hepatoprotektif histopatologi hati yang terlihat dengan pengurangan lesi hati. Fermentasi madu memperbaiki kerusakan patologis seperti kongesti, nekrosis sel, degenerasi vakuolar dan bahan apoptosis dihati hewan yang diinduksi *cisplatin* (Manna et al., 2012). Fermentasi madu juga meningkatkan berat hati dan meningkatkan GSH (Glutathione) yang berguna untuk melawan radikal bebas. Glutathione diproduksi oleh hepar (Manna et al ., 2012)

Selain itu, itu hasil ukur dari sel hepatosit terdapat perbedaan juga antara kelompok perlakuan yang hanya diinduksi *cisplatin* saja dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diberikan fermentasi madu dengan dosis 5 % dan 10 %. Sel hepatosit pada kelompok yang hanya diinduksi *cisplatin* memiliki ukuran yang lebih besar, sedangkan pada K1, K3, dan K4 ukuran sel

hepatositnya cenderung sama. Sel hepatosit yang membesar adalah tanda kelainan sel yang terjadi akibat cedera ringan dan degenerasi sel.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Pemberian fermentasi madu dan induksi cisplatin berpengaruh terhadap gambaran histopatologi kongesti dan hemoragi hepar tikus putih dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin.
2. Pemberian fermentasi madu 10 % lebih efektif memberikan aktivitas hepatoprotektor dengan meminimalkan ukuran kongesti dan hemoragi pada sel hati tikus yang diinduksi cisplatin dibandingkan dengan fermentasi madu 5 %.
3. Ditinjau dari pandangan Islam, penggunaan fermentasi madu (*Apis Mellifera*) dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan untuk memproteksi sel sehat dalam tubuh dan dapat meminimalisir efek samping dari paparan cisplatin namun harus sesuai dengan kadar tertentu karena sesungguhnya Allah menyukai hamba-Nya yang selalu merasa cukup dan menjauhi sikap yang berlebih-lebihan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahrens S., Strassner T. (2006). *Detour-Free Synthesis of Platinum-Bis-NHC Chloride Complexes, their Structure and Catalytic Activity in the CH Activation of Methane Inorganica Chimica Acta*; 359 (15): 4789
- Al-Yahya M, Mothana R, Al-Said M, Al-Dosari M, Al-Musayeib N, Al-Sohaibani M, et al. (2013).

*Attenuation of CCl4-induced oxidative stress and hepatonephrotoxicity by Saudi Sidr honey in rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.*

Aldossary S.A. (2019). *Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance. Biomedical & Pharmacology Journal.*

Departemen Kesehatan RI. (2010). *Profil Kesehatan Indonesia.* Jakarta

Hossain, M. K., Hossain, M. D. and Rahma, M. H. (2007) *Histopathology of Some Diseased Fishes. J. Life Earth Science* 2(2) : 47-50.

Mannaa FA, Salem HA, El Denshary ES, Al-Gahazali MA, Hassan NS, Abdel-Wahhab MA. (2012). *Dietary honey and ginseng protect against cisplatin - induced hepatonephrotoxicity in rats. Experimental and Toxicologic Pathology.* Nov 1;64(7-8):753-60

Marie, H., & Prasad D. (2008). *Cisplatin Nephrotoxicity. Nasional Institute of Health*, 47-61.

NCI (National Cancer Institute). *Breast Cancer.* (2011). Diakses tanggal 10 Januari 2022 dari <https://www.cancer.gov/types/breast/hp>.

Niendya, W. A., Muhammad, A. D., & Teguh, S. (2011). Rasio Hepar Bobot Tubuh Mencit (*Mus musculus*) setelah Pemberian Diazepam, Formalin, dan Minuman Beralkohol. *Buletin Anatomi dan Fisiologi* XI Maret.

Prasetyo, Y. E., Merdana, M. I., Kardena, M. I., Sudira, W. I. (2019). *Perubahan Histopatologi Hati Mencit Yang Diberikan Ekstrak Etanol Tanaman*

- Sarang Semut. Buletin Veteriner Udaya, 11(1), 44-50.
- Rasjidi, imam. (2007). Kemoterapi kanker ginekologi dalam praktek sehari - hari. Jakarta : CV. Sagungseto
- Robbins, S. L., & Kumar (1992). Buku Ajar Patologi I (*Basic Pathology Part II*). Jakarta: EGC-Penerbit Buku Kedokteran
- Susanti, W., A. Indrawati dan F. H. Pasaribu. (2016). Kajian patogenesis bakteri *Edwardsiella ictaluri* pada *Pangasionodon hypophthalmus*. Jurnal Akuakultur Indonesia. 15 (2). 99- 107.
- Triadayani, A. E., Aryawati R., & Diansyah G. (2010). Pengaruh Logam Timbal (pb) Terhadap Jaringan Hati Tikus Maspari Journal, 42-47.