

## Pengaruh Fermentasi Madu (*Apis Mellifera*) Terhadap Gambaran Histologi Ginjal Tikus yang Diinduksi Cisplatin dan Tinjauannya Menurut Pandangan Islam

### *The Effect of Honey Fermentation (Apis Mellifera) on Cisplatin Induced Kidneys Histology of Rat and The Review According to Islamic Perspective*

Elza Rakhma Octaviaini Permana<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 YARSI, Jakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Agama Islam Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia

Email : elzarakhma21@gmail.com

**KATA KUNCI** Fermentasi madu, nefrotoksik, cisplatin, tikus.

**ABSTRAK** **Pendahuluan** : Pengobatan kanker yang paling efektif dan yang paling sering digunakan adalah kemoterapi dengan cisplatin. Cisplatin bekerja secara sistemik, sehingga bukan hanya sel kanker saja yang dikenai, tetapi sel-sel sekitarnya yang sehat juga terkena efek sampingnya sehingga penggunaan obat ini harus dibatasi. Perlu adanya solusi yang dapat mengurangi efek samping cisplatin. Bahan alam yang dapat menurunkan efek samping cisplatin adalah fermentasi madu. **Metodologi** : Penelitian ini menggunakan data primer dengan rancangan eksperimental posttest only control group design secara in vivo. Penelitian ini memiliki 4 kelompok percobaan yaitu, kelompok kontrol tanpa perlakuan, kelompok cisplatin, kelompok perlakuan fermentasi madu 5% dan paparan cisplatin, serta kelompok perlakuan fermentasi madu 10% dan paparan cisplatin. Setelah itu dilakukan pewarnaan HE dan dilakukan pengamatan secara deksriptif dan kuantitatif. **Hasil** : Fermentasi madu dapat memberikan efek perubahan ukuran glomerulus, tubulus distal, dan tubulus proksimal mencapai normal. **Simpulan** : Pemberian fermentasi madu dapat bersifat nefroprotektif dari efek samping cisplatin. Dalam pandangan Islam madu adalah kebesaran Allah yang telah disebutkan di dalam Al-Quran yang dinamai dengan Surah An-Nahl (Lebah).

**KEYWORDS** Honey fermentation, nephrotoxic, cisplatin, rat.

**ABSTRACT** **Introduction**: The most effective cancer treatment and the most frequently used is chemotherapy with cisplatin. Cisplatin works systemically so that not only cancer cells are affected, but the surrounding healthy cells are also affected by the side effects. There needs to be a solution that can reduce the side effects of cisplatin. Natural ingredients that can reduce the side effects of cisplatin are fermented honey. **Methodology**: This study uses primary data with an experimental posttest-only control group design in vivo. This study has 4 experimental groups, namely; the control group without treatment, the cisplatin-only treatment group, the 5% honey fermentation treatment group and exposure to cisplatin, and the 10% honey fermentation treatment group

and cisplatin exposure. After that, HE staining was carried out and descriptive and quantitative observations were made. **Results:** Honey fermentation can affect changes in the size of the glomerulus, distal tubules, and proximal tubules to reach normally. **Conclusion:** Fermented honey can be nephroprotective from the side effects of cisplatin. The Review According to the Islamic Perspective honey is the greatness of Allah which has been mentioned in the Qur'an and is named Surah An-Nahl (Bee).

## PENDAHULUAN

Pengobatan kanker yang paling efektif dan paling sering digunakan adalah kemoterapi menggunakan cisplatin. Cisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum* (II)) merupakan obat antikanker anorganik berbasis dasar platinum (Al-Kharusi *et al.*, 2013).

Efek utama dari obat ini adalah kerusakan atau kematian sel kanker. Cisplatin bekerja secara sistemik, sehingga bukan hanya sel kanker saja yang dikenai, tetapi sel-sel sekitarnya yang sehat juga terkena efek sampingnya sehingga penggunaan obat ini harus dibatasi karena dapat menginduksi pembentukan *Reactive Oxygen species* (ROS) dan efek samping terutama pada nefrotoksitas (Petrovic & Todorovic, 2016). Di Indonesia prevalensi pasien mengalami efek nefrotoksik akibat kemoterapi cisplatin adalah sebesar 34,1% (Prasaja *et al.*, 2015).

Oleh karena itu, perlu adanya suatu solusi yang dapat mengurangi efek samping 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).

Madu adalah cairan manis dan kental yang berasal dari nektar bunga yang diproses oleh lebah madu (*Apis mellifera*) menjadi madu dan tersimpan

dalam sel-sel sarang lebah (Jull *et al.*, 2015). Berbagai kelebihan madu sebagai makanan bernutrient tinggi sudah diketahui sejak zaman dahulu.

Madu memiliki sumber kesehatan yang sangat luar biasa dan sangat bermanfaat untuk berbagai bentuk pengobatan. Madu juga dikenal sebagai salah satu agen antioksidan alami, dimana aktivitas antioksidannya diperkirakan berasal dari beberapa senyawa yang terkandung di dalam madu, seperti flavonoid, asam fenolat, dan enzim-enzim antioksidan seperti katalase, superoksida dismutase, glutathion reduktase, dan glukosa oksidase (Al-Kharusi *et al.*, 2013).

Menambahkan teknik fermentasi dalam pengolahan madu dapat memberikan manfaat lebih pada kesehatan dalam madu tersebut. Fermentasi adalah pengolahan bahan pangan secara biologis dengan melibatkan aktivitas mikroorganisme yang hasilnya dapat disimpan lama dan dapat meningkatkan kualitas nutrisi karena pada proses fermentasi terjadi perubahan kimiawi senyawa-senyawa organik (karbohidrat, lemak, protein, serat kasar dan bahan organik lain) baik dalam keadaan aerob maupun anaerob, melalui kerja enzim yang dihasilkan mikroba (Sukaryana *et al.*, 2011).

Dalam pandangan Islam, madu memiliki manfaat yang besar untuk tubuh hal ini sudah dibuktikan oleh kebesaran Allah yang telah menyebutkan madu dalam Al-Quran

yang dinamai dengan Surah An-Nahl (Lebah). As-Sa'di dalam tafsirnya menjelaskan bahwa pada lebah mendapat ilham dari Allah berupa hidayah yang ajaib.

Berdasarkan uraian diatas, maka tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh fermentasi madu (*Apis mellifera*) terhadap gambaran histologi glomerulus, tubulus distal, dan tubulus proksimal ginjal tikus yang diinduksi cisplatin sehingga diharapkan dengan penggunaan fermentasi madu sebagai agen nefroprotektif pasien yang mendapat kemoterapi dapat terhindar dari efek samping cisplatin.

## METODOLOGI

Penelitian ini menggunakan *eksperimental posttest only control group design* dengan 4 kelompok perlakuan yaitu, kelompok 1 adalah kelompok kontrol, kelompok 2 adalah kelompok perlakuan dengan paparan cisplatin, kelompok 3 adalah kelompok perlakuan dengan fermentasi madu dosis 1 (5%) dan paparan cisplatin, kelompok 4 adalah kelompok perlakuan dengan fermentasi madu dosis 2 (10%) dan paparan cisplatin.

Jenis data yang dipakai dalam penelitian ini adalah berupa data primer, karena data diambil secara langsung dengan melakukan sebuah eksperimen atau percobaan *in vivo*.

Populasi untuk penelitian adalah tikus galur wistar jantan berwarna putih. Teknik pengambilan sampel dengan *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eklusi. Kriteria inklusi adalah tikus *strain local (Rattus norvegicus)* galur wistar jantan mur 2,5 bulan dengan berat badan 150 - 200 gram dan kriteria drop out jika tikus galur wistar mati pada saat penelitian.

Cara penetapan besar sampel ditentukan dengan rumus dari Federer dengan perhitungan sebagai berikut :

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

Keterangan :

n = banyaknya ulangan

t = banyaknya perlakuan

Tiap kelompok ditambah 10 % untuk menghindari drop out selama penelitian ( $10\% \times 6 = 0,6 = 1$ ). Karena sampel dibagi menjadi 4 kelompok, maka jumlah sampel adalah  $(6 + 1) \times 4 = 28$  ekor.

Analisa data dilakukan secara deskriptif terhadap gambaran histologis yang diberi pewarnaan HE dan analisis secara kuantitatif untuk menilai rata - rata diameter glomerulus, tubulus distal dan tubulus proximal 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 dan uji uji Pos Hoc LSD (*Least Significant Differences*) untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

## HASIL

Data kuantitatif dari hasil pemeriksaan pada histologi ginjal terhadap ukuran glomerulus, tubulus distal dan tubulus proksimal ginjal tersaji pada Tabel 1.

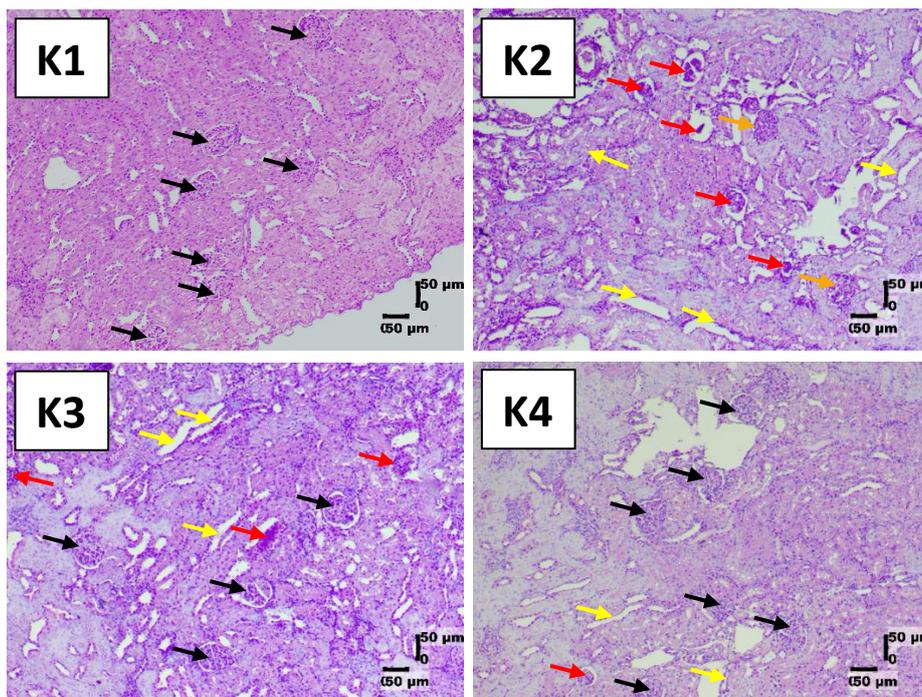
Tabel 1. Data Pengukuran Diameter Glomerulus, Tubulus Distal, Dan Tubulus Proksimal Pada Histologi Ginjal.

Kelompok	Hasil Pengukuran			
	Mean ± SD (µm)			
	K1	K2	K3	K4
Glomerulus	71.6 ± 9.9	89.96 ± 7.78	76.28 ± 7.55	73.04 ± 5.66
Tubulus Distal	34.65 ± 0.94	42.61 ± 8,06	40.97 ± 4.46	35.41 ± 1.5
Tubulus Proksimal	40.69 ± 5.01	52.73 ± 10.64	45.05 ± 4.42	41.32 ± 6.16

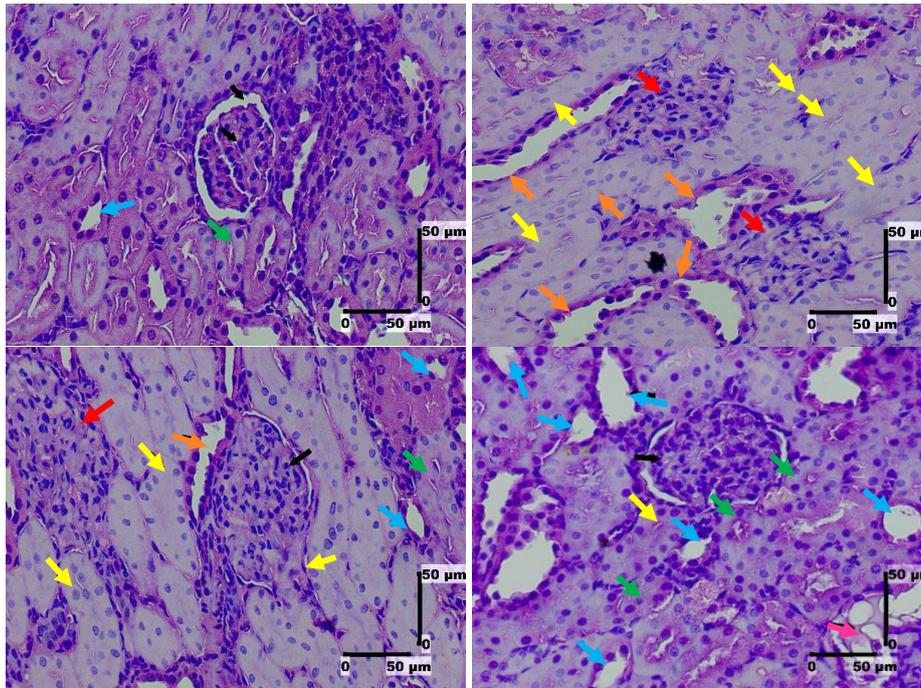
Hasil uji *Shapiro Wilk* dan *Levene* menunjukkan bahwa data tersebut berdistribusi normal dan homogen ( $p > 0,05$ ) sehingga dilanjutkan uji ANOVA. Hasil uji ANOVA adalah 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan bermakna pada setiap kelompok.

Berdasarkan Tabel 1 didapatkan hasil bahwa glomerulus dan tubulus

proksimal pada K1 dengan K3 dan K4 tidak ada perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) yang artinya bahwa fermentasi madu 5% dan 10% memiliki efek nefroprotektif pada jaringan ginjal. Sedangkan, K2 dengan K1, K3, dan K4 memiliki perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) yang artinya cisplatin menyebabkan kerusakan pada glomerulus dan tubulus proksimal. Pada tubulus distal diketahui bahwa K1 dengan K4 tidak memiliki perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) yang artinya fermentasi madu 10% dapat memperbaiki tubulus distal hampir mencapai normal. Namun, K1 dengan K3 memiliki perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) yang artinya fermentasi madu 5% belum dapat memperbaiki tubulus distal sampai normal. Sedangkan K2 dengan K1 memiliki perbedaan bermakna yang artinya cisplatin menyebabkan kerusakan pada tubulus distal.



Gambar 1. Hasil pengamatan mikroskopik glomerulus, tubulus distal, dan tubulus proksimal pada K1, K2, K3 dan K4 (HE, 100x). Terlihat adanya glomerulus normal (panah hitam), glomerulus atrofi/nekrosis (panah merah), glomerulus hipertofi (panah jingga), tubulus proksimal dilatasi (panah kuning).



Gambar 2. Hasil pengamatan mikroskopik glomerulus, tubulus distal, dan tubulus proksimal pada K1, K2, K3 dan K4 (HE, 400x). Terlihat adanya glomerulus normal (panah hitam), glomerulus atrofi/nekrosis (panah merah), glomerulus hipertrofi (panah jingga), tubulus distal normal (panah hijau), tubulus proksimal normal (panah biru), tubulus distal dilatasi (panah kuning), tubulus proksimal dilatasi dan kehilangan *brush border* (panah jingga) serta vakuolisasi sel tubulus (panah merah muda).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan Gambar 2 dan 3. K1 yang tidak diinduksi cisplatin menunjukkan gambaran sel tubulus proksimal normal yang agak memanjang dibanding tubulus distal, dilapisi oleh epitel selapis kuboid atau silindris. Sitoplasma jernih dengan lumen terbuka serta apex sel memiliki banyak mikrovili membentuk brushborder yang menambah luas permukaan penyerapan. Sel tubulus proksimal terlihat besar dengan 3 sampai 5 inti bulat yang terletak pada pusat sel. Hal ini sesuai dengan pendapat Windhartono dkk., (2013) bahwa tubulus kontortus proksimal dan distal pada kondisi normal terlihat sel tidak mengalami pembengkakan, lumen tubulus jelas dan inti sel bulat.

Sedangkan gambaran histologi sel ginjal kelompok cisplatin menunjukkan tanda-tanda terjadi nekrosis tubular akut berupa nekrosis, atrofi, hipertrofi, dilatasi, dan hilangnya *brush border* pada sel tubulus K2. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Harari *et al.* bahwa kerusakan yang terjadi pada kelompok yang diinduksi cisplatin adalah sel epitel tubulus proksimal yang kehilangan brush border, hilangnya integritas antarsel, dan polaritas sel.

Nekrosis adalah kematian sel jaringan karena jejas saat individu masih hidup. Saat pengamatan mikroskopik terjadi perubahan inti yaitu hilangnya kromatin, robek (karioreksis), inti tidak lagi mengambil warna banyak sehingga pucat tidak nyata (kariolisis).

Hipertrofi glomerulus adalah kerusakan jaringan yang ditandai dengan pertambahan ukuran akibat bertambahnya ukuran sel glomerulus sehingga sel yang satu dengan yang lainnya saling lepas (Mandia *et al.*, 2013). Hipertrofi glomerulus merupakan marker pendeteksi dini adanya kerusakan ginjal (Østergaard, *et al.*, 2020).

Atrofi glomerulus adalah perubahan dari glomerulus yang ditandai dengan mengecilnya kapiler glomerulus akibat iskemia disertai melebarnya ruang kapsula bowman. Dilatasi atau pelebaran lumen tubulus distal dan proksimal ginjal dapat disebabkan oleh hilangnya *brush border*. Selain itu, kumpulan protein yang membentuk cast berakibat penyaluran melalui tubulus ginjal terhambat juga merangsang terjadi pelebaran atau dilatasi tubulus.

Berdasarkan Tabel 1 hasil data histologi glomerulus dan tubulus proksimal K3 dan K4 yang diberi fermentasi madu 5% dan 10% serta diinduksi cisplatin menunjukkan berkurangnya keparahan kerusakan ginjal.

Pada K3 dengan fermentasi madu 5% memiliki efek protektif terhadap nefrotoksisitas yang ditimbulkan oleh cisplatin namun belum mencapai normal. Sedangkan, pada K4 dengan fermentasi madu 10% gambaran glomerulus dan tubulus proksimal hampir sama dengan glomerulus dan tubulus proksimal K1.

Namun pada tubulus distal berdasarkan Tabel 1 tidak berbeda bermakna K3 dengan K2 dan berbeda bermakna dengan K4 dan K1. Hal ini dikarenakan tubulus distal tidak terpengaruhi oleh cisplatin dikarenakan zat-zat kimia yang masuk

ke dalam ginjal hanya melewati glomerulus dan tubulus proksimal yang menjadi sebuah indikasi adanya kerusakan ginjal.

Berkurangnya keparahan kerusakan ginjal ini dikarenakan pengaruh fermentasi madu 5% dan 10% yang mengandung antioksidan seperti katalase, glukosa oksidase dan peroksidase serta kandungan non enzimatis seperti karotenoid, asam amino, protein, asam organik, produk reaksi Maillard, dan lebih dari 150 senyawa polifenol termasuk flavonoids, flavonols, asam fenolik, katekin, dan turunan asam sinamat (Ferreira *et al.*, 2009). Hal ini sejalan dengan para ulama bahwa madu adalah obat segala macam penyakit.

Dengan demikian, secara mikroskopik terlihat efek pemberian fermentasi madu dapat mengurangi tingkat kerusakan sel ginjal akibat toksisitas cisplatin. Sedangkan pada K2 berbeda bermakna dengan glomerulus dan tubulus pada K1, K3, dan K4 karena K2 menunjukkan penurunan fungsi ginjal dibuktikan dengan adanya nekrosis dan hipertrofi pada glomerulus serta dilatasi pada tubulus distal dan tubulus ginjal.

## SIMPULAN

1. Pengaruh fermentasi madu pada tikus yang diinduksi cisplatin pada gambaran histologi ginjal mengalami berpengaruh pada ukuran glomerulus, tubulus distal dan tubulus proksimal.
2. Pemberian fermentasi madu 5% dan 10% dapat bersifat nefroprotektif. Namun dosis 10% lebih efektif menjadi protektor pada ginjal yang diinduksi cisplatin ditandai dengan ukuran yang hampir mencapai normal.

3. Ditinjau dari pandangan Islam, madu merupakan bahan alami yang memiliki banyak manfaat terutama pada kesehatan yang sering disebutkan dalam Al-Quran.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Al-Kharusi, N., Babiker, H. A., Al-Salam, S., Waly, M. I., Nemmar, A., Al-Lawati, I., ... & Ali, B. H. (2013). Ellagic acid protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: a dose-dependent study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(3), 299-310.
- Ferreira ICFR, Aires E, Barreira JCM, Estevinho LM. 2009. Antioxidant Activity of Portuguese Honey Samples: Different Contributions of the Entire Honey and Phenolic Extract. *Food Chemistry*. 114(4): 1438-1443.
- Harari PM, Connor NP dan Grau C. (2009). Functional preservation and quality of life in head and neck radiotherapy. Berlin: Springer-Verlag.
- Jull, A. B., Cullum, N., Dumville, J. C., Westby, M. J., Deshpande, S., & Walker, N. (2015). Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Mandia S, Marusin N, dan Santoso P. (2013). Analisis Histologis Ginjal Ikan Asang (*Osteochilus hasseltii*) di Danau Maninjau dan Singkarak, Sumatera Barat. *Jurnal Biologi Universitas Andalas*.
- Østergaard V, Sembach FE, Skytte JL, Roostalu U, Secher T, Overgaard A, Fink LN, Vrang N, Jelsing J, dan Sørensen JH. (2020). Automated Image Analyses of Glomerular Hypertrophy in a Mouse Model of Diabetic Nephropathy. *Mette. KIDNEY*360. 1: 469-479.
- Palipoch, S., & Punsawad, C. (2013). Biochemical and histological study of rat liver and kidney injury induced by cisplatin. *Journal of toxicologic pathology*, 26(3), 293-299.
- Petrović, M., & Todorović, D. (2016). Biochemical and Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Cells. *Facta Universitatis, Series: Medicine & Biology*, 18.
- Prasaja, Y., Sutandyo, N., & Andrajati, R. (2015). Incidence of cisplatin-induced nephrotoxicity and associated factors among cancer patients in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(3), 1117-1122.
- Sukaryana, Y., Atmomarsono, U., Yuniarto, V. D., & Supriyatna, E. (2011). Peningkatan nilai pencernaan protein kasar dan lemak kasar produk fermentasi campuran bungkil inti sawit dan dedak padi pada broiler. *JITP*, 1(3), 167-172.
- Windhartono, W., Zainul.K., Ediati.S. 2013. Pengaruh Infusa Wortel (*Daucus carota* L.) Terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Jantan Yang Diinduksi Uranium. *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 2(1) : 033-040