

Pengaruh Fermentasi Madu Terhadap Ukuran Diameter Glomerulus Ginjal Tikus Penderita Kanker yang Diinduksi Cisplatin

Effect of Honey Fermentation on Kidney Glomerular Diameter in Cisplatin-Induced Cancer Rat

Dian Rofilah¹, Restu Syamsul Hadi ^{2*}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi; Jakarta, Indonesia

²Departemen Anatomi Biologi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia

*Email : restuhadi@gmail.com

KATA KUNCI Fermentasi madu, nefrotoksisitas, diameter glomerulus, cisplatin, tikus.

ABSTRAK **Pendahuluan** : Cisplatin sebagai pengobatan kemoterapi dinilai cukup efektif dalam berbagai terapi penyakit kanker. Cisplatin berinteraksi dengan DNA yang dapat menyebabkan terganggunya proses transkripsi DNA sehingga terjadi apoptosis baik pada sel kanker maupun sel-sel yang sehat. Hal ini menyebabkan timbulnya toksisitas pada sel yang sehat, maka perlu adanya proteksi untuk menghambat efek samping cisplatin. Penggunaan fermentasi madu sebagai bahan alami dapat menurunkan efek samping cisplatin. **Metodologi** : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental secara in vivo menggunakan jenis desain posttest-only control group design. Penelitian ini memiliki 5 kelompok percobaan yaitu, kelompok kontrol tanpa perlakuan, kelompok kontrol yang diinduksi sel HSC-3, kelompok induksi sel HSC-3 dengan cisplatin, kelompok perlakuan fermentasi madu 5% dengan induksi sel HSC-3 dan paparan cisplatin, serta kelompok perlakuan fermentasi madu 10% dengan induksi sel HSC-3 dan paparan cisplatin. Setelah itu dilakukan pewarnaan HE dan dilakukan pengamatan secara kuantitatif. **Hasil** : Fermentasi madu dapat mempertahankan ukuran diameter glomerulus tetap normal. **Simpulan** : Fermentasi madu dapat dijadikan sebagai agen nefroprotektif terhadap efek samping cisplatin.

KEYWORDS Honey fermentation, nephrotoxic, HSC-3 cell, cisplatin, rat.

ABSTRACT **Introduction**: Cisplatin as a chemotherapy treatment is considered quite effective in various cancer therapies. Cisplatin interacts with DNA which can disrupt the DNA transcription process so that apoptosis occurs in both cancer cells and healthy cells. This causes toxicity in healthy cells, so protection is needed to inhibit the side effects of cisplatin.

*The use of fermented honey as a natural ingredient can reduce the side effects of cisplatin. **Method:** This study is an in vivo experimental study using a posttest-only control group design. This study has 5 experimental groups, namely, a control group without treatment, a control group induced by HSC-3 cells, a group induced by HSC-3 cells with cisplatin, a 5% honey fermentation treatment group with HSC-3 cell induction and cisplatin exposure, and a 10% honey fermentation treatment group with HSC-3 cell induction and cisplatin exposure. After that, HE staining was carried out and quantitative observations were made. **Results:** Honey fermentation can maintain normal glomerular diameter. **Conclusion:** Honey fermentation can be used as a nephroprotective agent against cisplatin side effects.*

PENDAHULUAN

Pada tahun 2020, angka kejadian kanker di seluruh dunia mencapai 19,3 juta kasus dengan angka kematian sekitar 10 juta kasus (WHO, 2020). Indonesia menempati urutan ke-8 di Asia tenggara dan urutan ke-23 di Asia dengan angka kejadian kanker mencapai 396.314 kasus dengan jumlah kematian sebesar 234.511 jiwa (Globocan, 2020).

Cisplatin merupakan obat kemoterapi yang cukup efektif digunakan dalam berbagai terapi penyakit kanker termasuk karsinoma, tumor sel germinal, limfoma, adenoma, maupun sarcoma. Kemampuan interaksi cisplatin dengan DNA dapat menyebabkan terganggunya proses transkripsi DNA, sehingga dapat menginduksi terjadinya apoptosis pada sel kanker (Dasari & Tchounwou, 2014). Dalam praktis klinis penggunaan cisplatin perlu diperhatikan karena dapat menimbulkan efek samping yang parah, sekitar 20% sampai 30% terjadi nefrotoksisitas setelah penggunaan cisplatin (Fang et al., 2021). Nefrotoksisitas akibat cisplatin dipengaruhi oleh mekanisme apoptosis, stress oksidatif, dan inflamasi yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel (Mardhiyah & Yonata, 2015).

Pemberian cisplatin dapat menyebabkan kerusakan pada struktur histologi ginjal, termasuk penyempitan diameter glomerulus. Efek nefrotoksik cisplatin menyebabkan degenerasi seluler pada glomerulus sehingga terjadi perubahan ukuran glomerulus yang ditandai dengan adanya pembengkakan pada sel glomerulus (Permana et al., 2022; Fahriyansyah et al., 2021).

Sebagai upaya menghambat atau mengurangi efek nefrotoksisitas cisplatin, perlu adanya kombinasi alternatif lain. Penggunaan madu sebagai pengobatan alternatif sudah dilakukan sejak zaman dulu. Hal ini disebabkan bahan alami yang terkandung didalam madu dapat memberikan efek antioksidan, antimikroba, anti-inflamasi, antiproliferatif, antikanker, dan antimetastatik (Samarghandian et al., 2017).

Penambahan teknik fermentasi pada madu berpotensi untuk meningkatkan aktivitas antioksidan yang berkaitan dengan adanya senyawa-senyawa polifenol dan asam-asam organik serta aktivitas enzim dalam keadaan aerob maupun anaerob (Pebiningrum & Kusnadi, 2018; Sukaryana et al., 2011).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai Pengaruh Fermentasi Madu Dalam Menghambat Efek Samping Gangguan Struktur Histologi Dan Fungsi Ginjal Pada Tikus Kanker Yang Diinduksi Cisplatin, sehingga diharapkan fermentasi madu sebagai agen nefroprotektif terhadap penggunaan cisplatin sebagai obat kemoterapi.

METODE PENELITIAN

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

Jenis data yang digunakan berupa data primer, karena data diambil secara langsung dengan melakukan sebuah eksperimen secara in vivo.

Populasi pada penelitian ini 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 eklusi jika tikus galur wistar mati pada saat penelitian.

Penetapan besar sampel ditentukan menggunakan rumus

Federer (Federer, 2008), dengan rumus dan perhitungan sebagai berikut :

$$(n - 1) (t - 1) \geq 15$$

$$(n - 1) (5 - 1) \geq 15$$

$$(n - 1) 4 \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 15 + 4$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 19/4$$

$$n=5$$

Keterangan:

n = total ulangan

t = total kelompok perlakuan

Tiap kelompok ditambah 10 % untuk menghindari eklusi selama penelitian ($10\% \times 5 = 0,5 = 1$). Sehingga jumlah sampel yang diperlukan adalah $(5 + 1) 5 = 30$ ekor.

Analisa data dilakukan secara kuantitatif untuk menilai rata - rata diameter glomerulus. Uji normalitas data menunjukkan distribusi normal apabila $p > 0,05$ dan uji homogenitas data tergolong tidak homogen apabila nilai $p < 0,05$. Apabila data terdistribusi secara normal dilakukan uji parametrik One Way Analysis of Varian (ANOVA) untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Analisis kemudian dilanjutkan dengan uji post-hoc LSD untuk menilai kelompok mana yang memiliki perbedaan.

HASIL

Data kuantitatif dari hasil pemeriksaan pada histologi ginjal terhadap ukuran diameter glomerulus Ginjal diukur menggunakan aplikasi image raster dengan mengambil jarak terjauh pada glomerulus dengan satuan (μm).

Tabel 1. Data Pengukuran Diameter Glomerulus

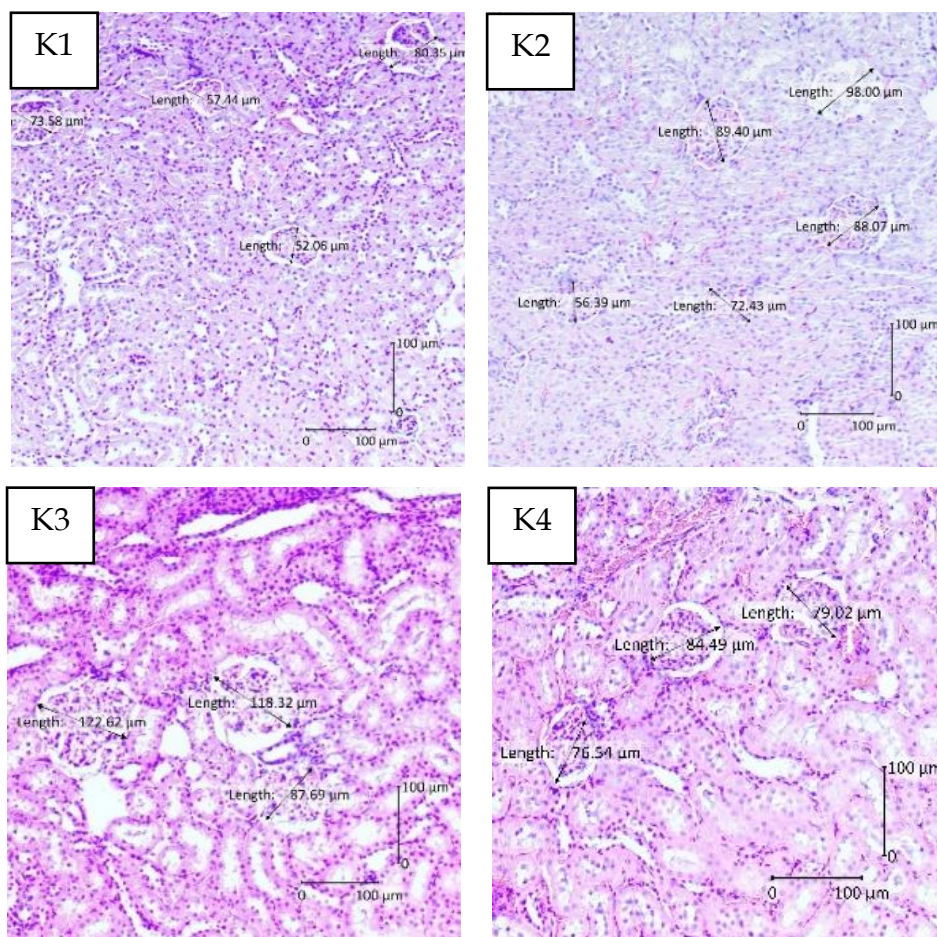
Kelompok	Mean $\pm$ SD (mg/dL)
K1	77,0 $\pm$ 6,91
K2	87,4 $\pm$ 6,07

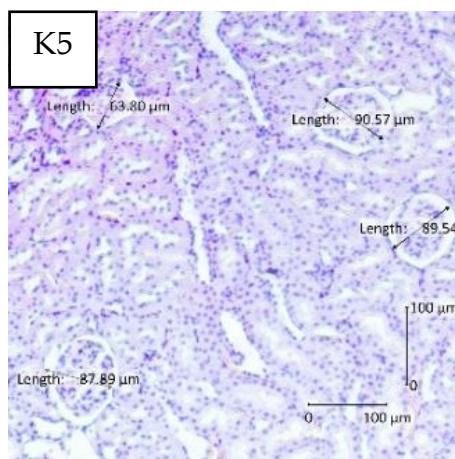
K3	$88,8 \pm 3,70$
K4	$86,2 \pm 4,45$
K5	$82,1 \pm 4,19$

Hasil uji normalitas Shapiro Wilk dan uji homogenitas Levene menunjukkan nilai signifikansi ($p > 0,05$) sehingga data berdistribusi secara normal dan homogen. Kemudian dilakukan Uji ANOVA dengan hasil $p > 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok yang disajikan dalam tabel menggunakan uji Pos Hoc Least Significant Difference.

Berdasarkan hasil Uji Pos Hoc LSD pengukuran diameter glomerulus,

didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok 1 terhadap kelompok 2 dan 4 yang menunjukkan perbedaan nilai signifikan $p < 0,05$. Hal ini berarti pada kelompok induksi sel HSC3 (K2) dan kelompok induksi sel HSC3 + cisplatin (K3) terjadi pelebaran ukuran diameter dibandingkan dengan kelompok lain. Sedangkan pada kelompok fermentasi madu 10 % (K5) memiliki rata-rata ukuran diameter yang tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol (K1). Hal ini membuktikan bahwa madu 10% dapat menekan efek toksik.





Gambar 1. Hasil pengamatan mikroskopik ukuran diameter glomerulus pada K1, K2, K3, K4 dan K5 (HE, 100x). Terlihat perbesaran ukuran diameter glomerulus terjadi pada kelompok K2 dan K3.

PEMBAHASAN

Pada hasil perhitungan diameter glomerulus ginjal didapatkan kelompok kontrol (K1) memiliki diameter ($77,0 \pm 6,91$) μm dan hal ini sejalan dengan penelitian Kotyk et al. (2016) yang menyatakan bahwa tikus putih berumur 2 bulan memiliki ukuran diameter normal 77-85 μm . Salah satu gejala awal kerusakan sel ginjal adalah pelebaran ukuran diameter glomerulus (Nurasri et al, 2019). Selain itu, paparan cisplatin dapat menginduksi produksi faktor inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, yang berperan dalam memediasi kerusakan ginjal sehingga menyebabkan edema dan pelebaran glomerulus akibat peningkatan permeabilitas vaskular (Mardhiyah dan Yonata, 2015). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang didapat bahwa pada kelompok perlakuan induksi sel HSC3 (K2) nilai rata-rata diameter ($87,4 \pm 6,07$) μm dan kelompok induksi sel HSC3 + cisplatin (K3) memiliki rata-rata ukuran diameter ($88,8 \pm 3,70$) μm yang artinya terjadi pelebaran ukuran diameter dari ukuran normal. Ukuran diameter glomerulus yang paling besar berada pada kelompok 3 yang berarti cisplatin memang memiliki efek nefrotoksitas.

Sedangkan pada kelompok induksi sel HSC3 + cisplatin + fermentasi madu 5 % (K4)

ukuran diameter ($86,2 \pm 4,45$) μm dan kelompok induksi sel HSC3 + cisplatin + fermentasi madu 10 % (K5) memiliki ukuran ($82,1 \pm 4,19$) μm . Keduanya memperlihatkan adanya perbaikan oleh fermentasi 5% dan 10%. Hal ini terjadi karena kandungan antioksidan dalam fermentasi madu berfungsi melawan stress oksidatif sehingga dapat menekan kerusakan pada glomerulus. Pemberian fermentasi madu 10% memiliki ukuran diameter glomerulus yang paling mendekati ukuran kelompok kontrol sehingga dapat menjadi dosis efektif yang mampu menekan efek toksik cisplatin.

SIMPULAN

Fermentasi madu dapat memproteksi terhadap kerusakan ginjal yang menyebabkan edema dan pelebaran glomerulus akibat efek toksik cisplatin.

DAFTAR PUSTAKA

- Dasari, S., & Bernard Tchounwou, P. (2014). Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. In *European Journal of Pharmacology* (Vol. 740). <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>

- Fang, C. yan, Lou, D. yong, Zhou, L. qin, Wang, J. cheng, Yang, B., He, Q. jun, Wang, J. jia, & Weng, Q. jie. (2021). Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. In *Acta Pharmacologica Sinica* (Vol. 42, Issue 12). <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00620-9>.
- Fahriyansyah, F., Isdadiyanto, S., Mardiaty, S. M., & Sitasiwi, A. J. (2021). Gambaran Histologi Ren Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Hiperglikemia Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta Indica* A. Juss). *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, 6(2), 193–202. <https://doi.org/10.14710/baf.6.2.2021.193-202>
- GLOBOCAN. (2020). New Global Cancer Data. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheet.pdf>
- Kotyk, T., Dey, N., Ashour, A. S., Rad, D., Chakraborty, S., Ashour, A. S., and Tavares, J. M. R. S. (2016). Measurement of Glomerulus Diameter and Bowman's Space Width of Renal Albino Rats. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 126(10), 143–153. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2015.10.023>.
- Mardhiyah, I., & Yonata, A. (2015). Efek Protektif Hesperidin terhadap Nefrotoksisitas akibat Penggunaan Cisplatin. *Majority*, 4(9).
- Nurasri, R., Wachidah Yuniwarty, E. Y., & Djaelani, M. A. (2019). Pengaruh Pemberian Virgin Coconut Oil (VCO) dan Olive Oil terhadap Mikroanatomi Ren Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Bioma : Berkala Ilmiah Biologi*, 20(2), 133. <https://doi.org/10.14710/bioma.20.2.133-139>
- Permana, E. R. O., Hadi, R. D., & Arifandi, F. (2022). Pengaruh Fermentasi Madu (*Apis Mellifera*) Terhadap Gambaran Histologi Ginjal Tikus yang Diinduksi Cisplatin dan Tinjauannya Menurut Pandangan Islam. *Junior Medical Jurnal*, 1(2).
- Pebiningrum, A., & Kusnadi, J. (2018). Pengaruh Varietas Jahe (*Zingiber officinale*) dan Penambahan Madu Terhadap Aktivitas Antioksidan Minuman Fermentasi Kombucha Jahe. *Jfls*, 1(2).
- Sukaryana, Y., Atmomarsono, U., Yunianto, 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.
- WHO (2022). Cancer. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cancer>.