

Gambaran Mikroskopik pada Hepar Tikus Putih Setelah Pemberian Madu sebagai Anti Adhesi Pasca Laparotomi

Intan Fatayat Af¹, Miftahurrahmah², Deri Mulyadi²

¹Mahasiswa Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

²Dosen Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

email: intanfatayataf110@gmail.com

ABSTRACT

Background: Honey contains heterogeneous substances that inhibit the growth of gram-positive and gram-negative bacteria. It has an anti-inflammatory effect and enhances the healing process after peritoneal damage. Honey, given intraperitoneally, as much as 34% will be absorbed into the systemic circulation and metabolized by the liver. **Methods:** Paraffin blocks of rat liver organs weighing 200 grams were divided into four groups. Group A was the control group; Group B was given 3 ml of NaCl; Group C was given 0.27 ml of honey intraperitoneally; and Group D was given 0.54 ml of honey intraperitoneally. Histological examination of liver preparations with 40x and 100x magnification microscope. **Results:** The study showed changes in cell structure in the form of bleeding, portal inflammation, inface hepatitis, lobular inflammation and vacuolization in all treatment groups. **Conclusion:** Damage to hepatocyte cells in the form of bleeding, portal inflammation, inface hepatitis, lobular inflammation and vacuolization with observations of all fields of view was found in all treatments, namely giving honey at a dose of 0.27 ml, 0.54 ml honey, given 0.9% NaCl 3 ml and the control group.

Keywords: Honey, Liver, Anti adhesi

ABSTRAK

Latar Belakang: Madu mengandung zat heterogen menghambat tumbuhnya bakteri gram positif dan gram negatif, memiliki efek antiinflamasi, dan meningkatkan proses penyembuhan setelah kerusakan peritoneal. Madu yang diberikan secara intraperitoneal, sebanyak 34% akan diserap ke dalam sirkulasi sistemik dan dimetabolisme oleh hepar. **Metode:** Blok paraffin organ hepar tikus dengan berat 200 gram yang dibagi 4 kelompok. Kelompok A kelompok kontrol, kelompok B diberikan NaCl 3 ml, kelompok C diberikan madu 0,27 ml intraperitoneal, kelompok D diberikan madu 0,54 ml intraperitoneal. Pemeriksaan histologi preparat hepar dengan mikroskop pembesaran 40x dan 100x. **Hasil:** Hasil dari penelitian terdapat perubahan struktur sel berupa perdarahan ,portal inflamasi, inface hepatitis, lobular inflamasi dan vakuolisasi pada semua kelompok perlakuan. **Kesimpulan:** Kerusakan sel hepatosit berupa perdarahan, portal inflamasi , inface hepatitis, lobular inflamasi dan vakuolisasi dengan pengamatan seluruh lapangan pandang didapatkan pada semua perlakuan yaitu pemberian madu dosis 0,27ml ,madu 0,54ml, diberikan NaCl 0,9% 3 ml dan kelompok kontrol.

Kata Kunci: Madu, Hepar, Anti adhesi

PENDAHULUAN

Madu adalah cairan manis dan kental dihasilkan oleh lebah madu dari nektar bunga. Madu memiliki komposisi sama seperti gula, terdiri dari 41% fruktosa, 35% glukosa dan 1.9% sukrosa. Madu memiliki tekanan osmotik dan PH yang baik sehingga mencegah pertumbuhan mikroba, serta mengandung polifenol, flavonoid, dan glikosida sebagai antibakteri.¹ WHO merekomendasikan obat tradisional salah satunya adalah madu.² Sediaan obat diberikan dengan cara ekstrasvaskular berupa pemberian oral, intramuskular, intraperitoneal, subkutan dan rektum, obat meliputi beberapa proses disebut ADME yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi, proses terjadi sebelum mencapai reseptor.³

Pemberian intraperitoneal sama dengan pemberian peroral, obat yang diberikan secara intraperitoneal, sehingga 34% akan diserap ke dalam sirkulasi sistemik, perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik akan dimetabolisme oleh hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik.³

Hepar memiliki fungsi pada proses metabolisme obat di hepar meliputi dua fase. Fase I terjadi reaksi biotransformasi obat induk dimana polaritas obat meningkat akibat oksidasi atau hidrosilasi yang dikatalisasi oleh kelompok sitokrom P450 oksidase mikrosomal. Pada fase ini menyebabkan perubahan metabolisme obat dan pembentukan metabolit toksik.^{4,5}

Fase II adalah terjadinya konjugasi grup enzim, fungsional dengan senyawa endogen hidrofik. Fase ini merupakan jalur detoksifikasi reaksi metabolit diekspor ke sirkulasi sinusoid yang mudah diekskresikan di ginjal atau kedalam empedu. Fase II merupakan reaksi konjugasi glukoronat, sulfat, dan merkapturat.⁶

Hepar sebagai organ detoksifikasi yang akan menghancurkan beberapa senyawa racun menjadi urea, amonia dan asam urat untuk selanjutnya dikeluarkan menuju ginjal. Fungsi hepar yakni melindungi penumpukan zat-zat berbahaya dan racun yang masuk dari luar tubuh.⁶

METODE

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post onlu control grup design*. 20 sampel yang diberikan NaCl 0,9% 3ml, madu dosis 0,27ml dan madu dosis 0,5ml serta terdapat kelompok kontrolnya. Kemudian diambil dijadikan blok paraffin. 20 preparat hepar tikus difiksasi dengan pewarnaan HE dan pembacaan secara mikroskopik di Laboratorium Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 20 organ hepar tikus terdiri dari 4 kelompok masing-masing terdiri dari 5 sampel organ hepar untuk membuat sampel histologi di setiap kelompok, yaitu:

Kelompok A : 5 preparat hepar tikus putih yang dilakukan pembedahan dan dilakukan abrasi peritoneum.

Kelompok B : 5 preparat hepar tikus putih setelah pemberian NaCl 3 ml secara intraperitoneal.

Kelompok C : 5 preparat hepar tikus putih setelah pemberian Madu dosis 0,27 ml secara intraperitoneal sebagai anti adhesi.

Kelompok D : 5 preparat hepar tikus putih setelah pemberian Madu dosis 0,54 ml secara intraperitoneal sebagai anti adhesi.

HASIL

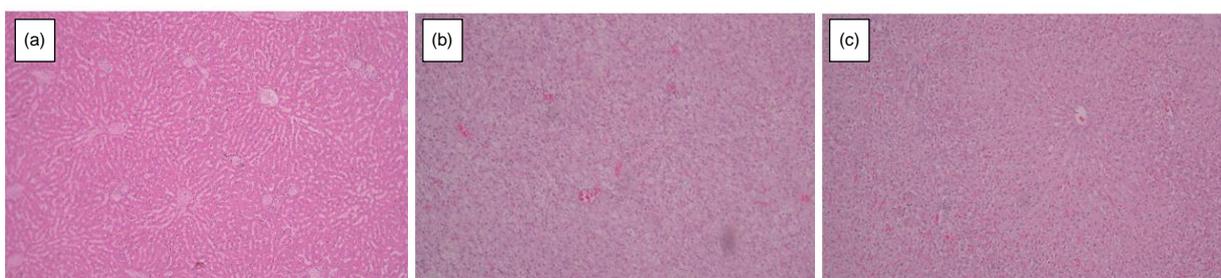
Dalam penelitian ini sampel yang digunakan sebanyak 20 preparat organ hepar tikus putih yang dibagi menjadi empat kelompok perlakuan yaitu, kelompok kontrol tanpa perlakuan, kelompok dengan pemberian NaCl 0,9% 3 ml secara intraperitoneal, kelompok dengan pemberian dosis 0,27 ml secara intraperitoneal, kelompok pemberian dosis 0,54 ml secara intraperitoneal.

Terdapat beberapa perubahan pada gambaran sel hepatosit yaitu perdarahan

berupa eritrosit sel darah pada jaringan yang mengalami kerusakan. Portal inflamasi berupa infiltrasi monokuler di daerah portal hepar. Inface hepatitis berupa infiltrasi sel radang di parenkim periportal. Lobular inflamasi berupa infiltrasi dalam satu lobulus atau parenkim hati. Vakuolisasi berupa vakuol kosong dengan ukuran multiple dalam sitoplasma hepatosit dan nukleus hepatosit tetap ditengah. Pengamatan mikroskopik pada seluruh lapangan pandang didapatkan gambaran kerusakan sel hepatosit yang dijelaskan di bawah ini.

A. Perdarahan

Gambaran mikroskopik dapat dilihat pada **Gambar 1**. Didapatkan perubahan berupa perdarahan dengan kerusakan skor 0 pada kelompok C5 dan D5 yang berarti tidak ada perubahan pada gambaran preparat hepar. Perdarahan dengan kerusakan skor 1 ada pada kelompok C1,D2,D3. Perdarahan dengan kerusakan skor 2 ada pada kelompok A1,A2,A4,B2,B2,B5,C2,C4, dan D4. Perdarahan dengan kerusakan skor 3 ada pada kelompok B1.

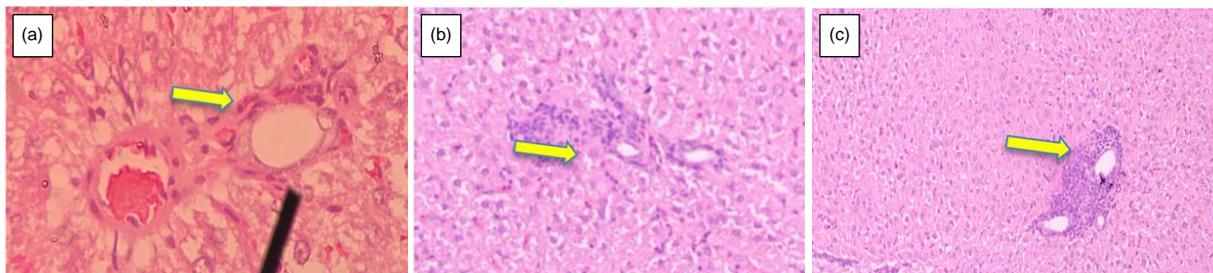


Gambar 1. Gambaran Perdarahan: (a) Skor 0, (b) skor 1, (c) skor 2

B. Portal Inflamasi

Gambar 2 menunjukkan gambaran mikroskopik dengan perubahan berupa portal inflamasi dengan kerusakan skor 0 pada kelompok D2 yang berarti tidak ada perubahan pada gambaran preparat hepar. Kerusakan skor 1 hampir seluruh sampel mengalami perubahan dengan

skor kerusakan 1 pada kelompok A semua preparat terdapat perubahan skor 1, kelompok B semua preparat terdapat perubahan skor 1, kelompok C semua preparat terdapat perubahan skor 1. Kelompok D dengan perubahan skor 1 ada pada kelompok D3, D4 dan D5. Kerusakan skor 2 pada kelompok D1.

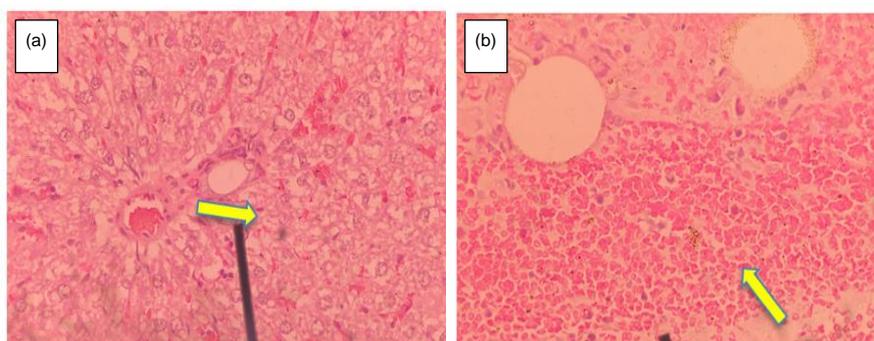


Gambar 2. Gambaran Portal Inflamasi: (a) skor 0, (b) skor 1, (c) skor 2

C. Inface Hepatitis

Gambaran mikroskopik yang ditunjukkan pada **Gambar 3** didapatkan perubahan berupa inface hepatitis dengan kerusakan skor 0 kelompok A yaitu pada sampel A3 dan A4, pada kelompok B yaitu pada sampel B1, B3 dan B5, pada

kelompok C yaitu pada semua sampel skornya 0, pada kelompok D yaitu pada kelompok D3, D4 dan D5. Skor 0 yang berarti tidak ada perubahan pada gambaran preparat hepar. Kerusakan skor 1 terdapat pada kelompok A1, A2, A5, B4, D1 dan D2.



Gambar 3. Gambaran Inface Hepatitis: (a) skor 0, (b) skor 1

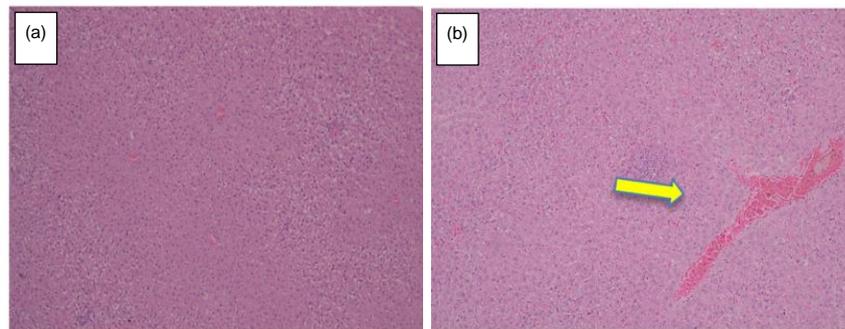
D. Lobular Inflamasi

Gambaran mikroskopik yang ditunjukkan pada **Gambar 4** didapatkan perubahan berupa lobular inflamasi dengan

kerusakan skor 0 kelompok B1 dan C2. Kerusakan skor 1 kelompok A yaitu pada seluruh sampel, kelompok B yaitu pada sampel B1, B2, B3, B4 dan B5. Kelompok

C yaitu pada sampel C1, C3, C4 dan C5. Pada kelompok D seluruh sampel terdapat

perubahan inface hepatitis skor 1.

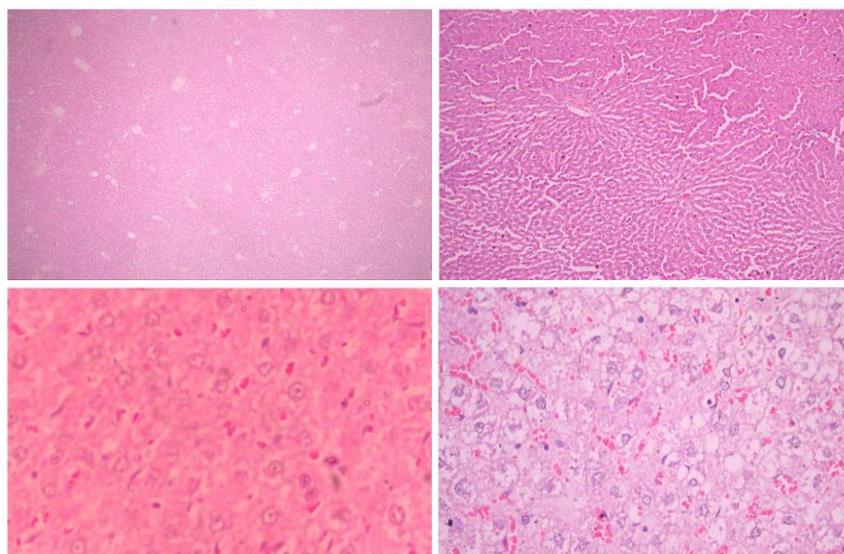


Gambar 4. Gambaran Inface Hepatitis: (a) skor 0, (b) skor 1

E. Vakuolisasi

Gambaran mikroskopik yang ditunjukkan pada **Gambar 5** didapatkan perubahan berupa vakuolisasi dengan kerusakan skor 0 kelompok C5 dan D5. Kerusakan skor 1 kelompok A1. Kerusakan skor 2 pada kelompok D1.

Kerusakan skor 3 pada kelompok A terdapat pada sampel A1,A2,A3 dan A5. Pada kelompok B terdapat pada seluruh sampel dengan skor 3. Pada kelompok C terdapat pada sampel C1,C2,C3 dan C4. Pada kelompok D terdapat pada sampel D2,D3 dan D4 dengan kerusakan skor 3.



Gambar 5. Gambaran Vakuolisasi: (a) skor 0, (b) skor 1, (c) skor 2, (d) skor 3

Setelah diamati di bawah mikroskop dan didapati hasil perubahan gambaran kerusakan sel hepatosit dan diberi nilai-nilai skor derajat kerusakan sel hepatosit dari setiap kelompok sampel preparat

hepar tikus putih, sehingga diperoleh hasil total skor dari derajat kerusakan dan total skor kerusakan dan dijadikan rata-rata skor seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 1** sebagai berikut:

Tabel 1. Data Hasil Rata-Rata Pembacaan Preparat Hepar

Nama Kelompok	Perdarahan	Portal Inflamasi	Inface Hepatitis	Lobular Inflamasi	Vakuolisasi	Nekrosis
A	2,2	1	0,6	1	2,6	0
B	2,4	1	0,4	0,8	3	0
C	1,6	1	0	0,8	2,4	0
D	1,4	1	0,4	1	2,2	0

Dari tabel di atas merupakan rata-rata yang diambil dari skor derajat kerusakan hepar pada lampiran 4. Hasil pengamatan secara mikroskopik pada rata-rata skor kerusakan sel hepatosit dari, yaitu: rata-rata perdarahan yang terbesar berada pada kelompok B yaitu yang di beri NaCl dengan skor rata-rata 2,4 sedangkan skor rata-rata perdarahan yang terkecil berada pada kelompok D yang diberikan madu dosis 0,54 ml dengan skor 1,4. Skor rata-rata kerusakan sel hepatosit portal inflamasi yaitu sama disetiap kelompok dengan skor rata-rata 1. Skor rata-rata kerusakan sel hepatosit pada inface hepatitis yang terbesar berada pada kelompok A yaitu kelompok kontrol sebesar 0,6 dan rata-rata yang terkecil berada pada kelompok C yang diberi madu 0,27 ml dengan skor rata-rata sebesar 0. Skor rata-rata pada lobular inflamasi kelompok A dan kelompok D skor rata-rata sama besar 1, sedangkan kelompok B dan kelompok C skor rata-rata sebesar 0,8. Kerusakan sel hepatosit vakuolisasi skor rata-rata yang terbesar pada kelompok B sebesar 3 dan yang terkecil pada kelompok D sebesar 2,2, sedangkan skor rata-rata pada sel nekrosis sama setiap kelompok yaitu 0,

karena tidak terdapat kematian sel pada hepar tikus putih galur wistar dari setiap kelompok-kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap 20 preparat organ hepar tikus putih jantan galur wistar yang digunakan dengan perlakuan kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan yang diberikan NaCl 0,9% sebanyak 3 ml, kelompok yang diberikan madu dosis 0,27 ml, dan kelompok yang diberikan madu 0,54 ml dapat diketahui bahwa pada hepar tikus tersebut ditemukan adanya perdarahan, portal inflamasi, inface hepatitis, lobular inflamasi dan vakuolisasi. Kemudian tidak ditemukan sel nekrosis atau kematian sel terhadap hepar tikus dari semua kelompok perlakuan.

Secara teori seharusnya pada kelompok kontrol tidak didapatkan perubahan gambaran pada preparat hepar, namun kerusakan sel hepatosit ditemukan perdarahan, portal inflamasi, inface hepatitis, lobular inflamasi dan vakuolisasi, kemungkinan tidak disebabkan oleh perlakuan pemberian dosis madu secara intraperitoneal, sebab

kerusakan tersebut juga ditemukan parameter pada kelompok kontrol dan kelompok yang diberikan NaCl 0,9% 3 ml.

Hepar memiliki peran sebagai metabolisme dan detoksifikasi sebagian besar obat dan bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh, maka hepar menjadi rentan terhadap jejas berbagai obat-obatan dan bahan kimia dari lingkungan yang masuk ke dalam tubuh. Dikarenakan pada kelompok kontrol positif dan kelompok pemberian NaCl juga terdapat kerusakan sel hepatosit. Kemungkinan Perubahan yang terjadi pada hepar akibat faktor-faktor dari pengaruh obat-obatan pasca laparotomi seperti pemberian paracetamol dan antibiotik selama masa perawatan tikus berupa pemberian cefotaxime, dapat juga akibat kondisi kandang tikus yang kurang ideal, faktor stress tikus, dan pengaruh makanan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hasan, dkk. tentang kondisi hati tikus betina akibat induksi 7,12-dimethyl benz(α) anthrasen (DMBA) penyembuhannya dengan propolis dan nanopropolis Indonesia. Pada kelompok DMBA pada kontrol negatif yang hanya diberikan NaCl 0,9% 1ml diinjeksi intraperitoneal terdapat kerusakan hepar tikus meliputi nekrosis dan degenerasi butir-butir lemak.⁷

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Galal Z, dkk. tentang *potential protective effect of honey against paracetamol induced hepatotoxicity* pada penelitian ini bahwa pemeriksaan histologi

bagian hepar tikus yang mengalami hepatotoksisitas paracetamol dengan perubahan degeneratif yang melibatkan sel hepatosit yang melapisi sinusoid darah. Kerusakan meluas ke sebagian besar lobulus hepar dengan hilangnya pola normalnya. pemberian paracetamol terdapat juga perubahan histopatologi berupa lesi kongesti, dilatasi pada vena portal.⁸

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Raghad Salman dkk. tentang *morphological and histological effect induced by cefotaxime, dexamethason and mixture of cefotaxime and dexamethason to the stomach, liver, kidney and lung of the rats* pada penelitian ini didapatkan hepatotoksisitas dari efek cefotaxime dosis 60mg/kgbb menyebabkan kemacetan pembuluh darah portal dan perubahan jaringan dengan perubahan degenerasi hidropik, piknosis nucleus, dan infiltrasi limfosit periportal.⁹

Obat yang diberikan secara intraperitoneal sebanyak 34% akan diserap ke dalam sirkulasi sistemik, dan perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik obat akan dimetabolisme oleh hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Metabolisme tahap pertama dari vena porta hepatic, kemudian memasuki sirkulasi sistemik, dan kemudian menembus ke luar pembuluh darah dan didistribusikan ke semua organ.³

Dikarenakan belum banyak dijumpai penelitian mengenai toksisitas dari madu terhadap hepar karena belum banyak penelitian menunjukkan apa saja kandungan madu yang menjadi toksik dan pada penelitian ini ada beberapa kelemahan yang didapat mempengaruhi hasil penelitian antara lain kondisi kandang tikus galur wistar yang kurang ideal berpengaruh terhadap psikologi tikus dikarenakan lingkungan yang tidak mendukung membuat tikus merasa tidak nyaman, faktor stress dapat mempengaruhi perubahan gambaran histopatologi hepar. Kondisi preparat yang tidak sempurna dan mengandung artefak membuat pembaca menjadi lebih sulit dan meningkatkan resiko terjadinya kesalahan dalam pembacaan preparat.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan terhadap 20 organ hepar tikus putih jantan galur wistar dengan masing-masing perlakuan terhadap hepar dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut

Terdapat beberapa perubahan gambaran sel hepatosit berupa perdarahan, portal inflamasi, inface hepatitis, lobular inflamasi, dan vakuolisasi dari semua perlakuan dengan pengamatan mikroskopik.

Kerusakan sel hepatosit pada perdarahan yang terbesar dikelompok B dengan rata-rata 2,4 sedangkan yang terkecil dikelompok D dengan rata-rata 1,4. Inface hepatitis terbesar dikelompok A dengan rata-rata 0,6, sedangkan yang terkecil dikelompok C dengan rata-rata 0. Lobular inflamasi pada kelompok A dan D sama dengan rata-rata 1 sedangkan kelompok B dan C sama dengan rata-rata 0,8. Vakuolisasi yang terbesar dikelompok B dengan rata-rata 3, sedangkan yang terkecil dikelompok D dengan rata-rata 2,2.

SARAN

Perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut pada hepar tikus putih seperti enzim alanine transaminase (ALT) dan enzim hepar lainnya untuk menentukan tipe kerusakan hepar. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan parameter kimiawi untuk melihat kadar enzim transaminase maupun kadar enzim antioksidannya sehingga didapatkan data lebih lengkap tentang fungsi hepatoprotektor madu. Penelitian lebih lanjut mengenai khasiat dan efek samping dari madu hutan Jambi dan dengan menggunakan hewan uji coba lainnya juga dapat dilakukan untuk hasil penelitian yang lebih komprehensif.

REFERENSI

1. Nurazmi A, Leode Rijai DR. *Potensi Madu Lebah Liar dan Ternak sebagai Obat Luka Bakar secara in Vivo. Lab Penelitian Dan Pengembangan Farmaka Trop Farm Univ Mulawarman, Samarinda. 2016;3(1): hal. 9-14*
2. Quizwain F, Darmawan A, M I. *Efek protektif Madu Hutan Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Putih (Rattus movernicus) yang Diinduksi Etanol. JMJ. 2013; 1(1): hal.1-4*
3. Sudatri, Ni Wayan, Ni Setyawati, Ni Mase Suartini, Ariani. *Penurunan Fungsi Hati Tikus Betina (Rattus norvegicus L) yang Diinjeksi White Vitamin C Dosis Tinggi dalam Jangka Waktu Lama Ditinjau dari Kadar SGPT, SGOT Serta Gambaran Histologi Hati. Metamorfosa: Journal of Biological Sciences. 2016: hal. 44-51*
4. Turner, Patricia V, Brabb T, Pekow C, Vasbinder MA. *Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science 2011;50(5): hal: 600-13.*
5. Corsini, Alberto, Bortolini M. *Drug-Induced Liver Injury: The Role of Drug Metabolism and Transport. The Journal of Clinical Pharmacology. 2013;53(5): hal. 463-74.*
6. Almazroo, Abdulhameed O, Miah MK, Venkataramanan R. *Drug Metabolism in the Liver. Clinics in Liver Disease. 2017; 21(1): hal. 1-20.*
7. Hasan, Akhmad Endang Zainal, et al. *Kondisi hati tikus betina akibat induksi 7,12-dimethyl benz(α) anthrasen (DMBA) penyembuhannya dengan propolis dan nanopropolis Indonesia. Fitomarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi 2014; 4(1): hal 1-9.*
8. Galal Z, Reem M., et al. *Potential protective effect of honey against paracetamol-induced hepatotoxicity. 2012;15(11):hal 674-680.*
9. Salman, Raghad Jawad, dan Zinab abbas Hassooni. *Morphological and histological effect induced by cefotaxime, dexamethason and mixture of cefotaxime and dexamethasone to stomach, liver, kidney and lung of the rats. 2019;11(12):hal 3313-19.*