

# Pengaruh Pemberian Madu terhadap Gambaran Histopatologi Lambung pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Diinduksi Metanol (The Effects of Honey on Gaster Histopathology Appearance of Male Rats (*Rattus norvegicus*) Induced with Methanol)

Oktaviana Sari Dewi, Azham Purwandhono, Sugiyanta  
Fakultas Kedokteran Universitas Jember  
e-mail korespondensi: [saridewi.oktaviana@gmail.com](mailto:saridewi.oktaviana@gmail.com)

## **Abstract**

*Honey have been used as a natural remedy for over thousand years. The aim of study was to asses the protective effects of honey on methanol-induced gastric ulcer. This is a true experimental study with post test only control group design. The study was conducted in October 2013 at Physiology Laboratory of Dental Faculty and Pathology Anatomy Laboratory of Medical Faculty University of Jember. The sample was 25 male albino rats, divided into 5 groups, with 5 animals in each group. The negative control was treated with aquadest for 7 days. The positive control was induced with methanol to produce ulcers. And the other groups were given honey with different concentration such as 1 ml, 2 ml, 3 ml for 7 days and on day 6th and 7th rats was induced by methanol. And on day 8th all samples were sacrificed for the detection of epithel integration of gaster. The results showed there was significant difference from all of the groups. A mann-whitney analysis demonstrated the statistical difference was significant among group 3 and positive control ( $p = 0,009$ ). There was stastical difference among them, but the most significant difference was between positive control and group 3 with a concentration of 3 ml honey.*

**Keywords:** Honey, Gastroprotective, Methanol

## **Abstrak**

Madu telah dikenal sebagai bahan alami penyembuhan dari jaman dahulu. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui fungsi proteksi madu pada lambung yang telah diinduksi metanol. Jenis dari penelitian ini merupakan *true experimental* dengan *post test only control group design*. Dilaksanakan pada bulan Oktober 2013 di laboratorium fisiologi Fakultas Kedokteran Gigi dan laboratorium patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus yang dibagi ke dalam 5 kelompok, dengan masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok kontrol negatif diberikan aquadest selama 7 hari. Kontrol positif diberikan perlakuan aquadest selama 7 hari, dan pada hari ke-6 dan 7 diberikan metanol. Sedangkan kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 dibedakan menurut dosis madu yang diberikan yaitu 1 ml, 2 ml, dan 3 ml selama 7 hari, dan pada hari ke 6 dan 7 diberikan metanol. Sampel didekapitasi untuk pengambilan organ lambung. Dan hasil menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada seluruh kelompok. Akan tetapi perbedaan signifikan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan 3 ( $p= 0,009$ ). Seluruh perlakuan memberikan perbedaan pada gambaran histopatologi, akan tetapi kelompok yang memberikan perbedaan signifikan adalah kelompok perlakuan 3 dengan dosis sebanyak 3 ml.

**Kata kunci:** Madu. Gastroprotektif. Metanol.

## **Pendahuluan**

Metanol dan etanol termasuk golongan alkohol, khususnya alkohol primer. Kedua zat tersebut merupakan zat yang mudah diabsorbsi

dengan baik oleh saluran pencernaan seperti di lambung. Diketahui bahwa etanol 80% per oral yang diberikan berulang pada tikus dapat menginduksi terjadinya gastritis subkronis dan berpotensi pembentukan ulkus lambung [1]. Alkohol berpengaruh terhadap sekresi asam lambung, pengosongan lambung, dan beberapa penyakit yang mempengaruhi ulkus gastroduodenal [2]. Bertolak dari permasalahan tersebut, pengaruh yang dapat terjadi pada etanol terhadap lambung dapat terjadi juga pada pemberian metanol dikarenakan kedua zat tersebut berada dalam golongan yang sama. Penanganan yang penting saat mengobati ulkus lambung terutama yang disebabkan oleh alkohol adalah dengan perbaikan pertahanan mukosa lambung dan membantu penyembuhan ulkus.

Dalam sejarahnya madu seringkali dipergunakan dalam pengobatan, dalam peradaban India, merujuk pada kitab klasik Ayurveda Ashtaga Hridaya yang ditulis sekitar pada 500 tahun masehi, madu dapat digunakan untuk mengobati beberapa penyakit, seperti membersihkan serta menyembuhkan luka, dan mengobati infeksi [3]. Hal ini juga selaras dengan pernyataan yang ditemukan pada hadis nabi Muhammad SAW yang seringkali merekomendasikan madu sebagai penyembuh segala penyakit. Manfaat madu sangat berkaitan dengan unsur-unsur penyusunnya. Yaitu fruktosa 41%, glukosa 3%, dan sukrosa 1,9%. Serta kandungan lainnya, seperti asam amino, vitamin A, vitamin B1, vitamin B2, vitamin C, antibiotika, enzim-enzim pencernaan seperti; diastase, invertase, dan katalase serta mineral. Kadar magnesium dalam madu sama dengan magnesium yang terdapat dalam serum darah manusia [4,5]. Walaupun memiliki pH yang rendah, madu dapat meningkatkan pH lambung. Hal ini disebabkan oleh kandungan mineral madu yang bersifat basa dan berfungsi sebagai buffer [5,6].

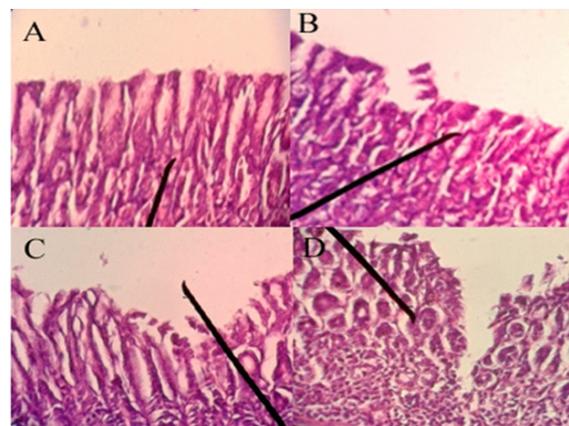
Dengan adanya segala potensi kandungan mineral yang terdapat di madu, maka madu berpotensi untuk pengobatan pada ulkus lambung. Sehubungan dengan hal itu penulis ingin mengetahui ada tidaknya aktivitas dan seberapa besar pengaruh yang dapat ditimbulkan oleh madu dalam mencegah tingkat keparahan ulkus lambung terutama yang diinduksi dengan metanol, serta pengaruh perbedaan dosis madu terhadap gambaran histopatologi lambung yang diinduksi metanol

### Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *true experiment* yang menggunakan rancangan *post test only control group design* pada bulan oktober 2013.

25 tikus wistar jantan mempunyai kriteria berat badan 150-200 gram dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 tikus. Kelompok ini terdiri dari kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, 2, dan 3. pada kelompok kontrol negatif tikus tidak diberikan perlakuan apapun melainkan diberikan aquadest selama 7 hari berturut-turut. Kontrol positif diberikan perlakuan aquadest selama 7 hari, dan pada hari ke-6 dan 7 diberikan metanol 50% sebanyak 2,25 ml. Sedangkan kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 dibedakan menurut dosis madu yang diberikan yaitu 1 ml, 2 ml, dan 3 ml selama 7 hari, dan pada hari ke 6 dan 7 diberikan metanol 50% sebanyak 2,25 ml. Dan semua kelompok didekapitasi untuk pengambilan organ lambung.

Pengambilan organ lambung selanjutnya akan dibuat berupa preparat untuk diamati di mikroskop dengan pembesaran 400x pada 10 lapangan pandang, dan diamati integritas epitel dengan skoring manja-barthel dengan skor 0-4. Berikut adalah gambaran histopatologi intergrasi epitel lambung tikus.



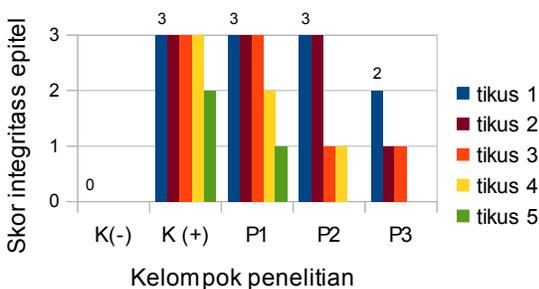
Gambar 1. Gambaran histologi epitel gaster. (A) Skor 0 tidak terjadi perubahan morfologi, (B) skor 1 yaitu deskuamasi epitel, (C) Skor 2 erosi epitel, dan (D) skor 3 ulserasi

Dan hasil dari penelitian akan dianalisis dengan uji statistik *kruskal wallis* dan *mann whitney* untuk mengetahui perbedaan per kelompok.

### Hasil

Tidak ditemukannya lesi ataupun kerusakan mukosa epitel pada kelompok kontrol negatif, sedangkan perubahan gambaran histopatologi lambung yang diinduksi methanol ditemukan pada hampir semua kelompok perlakuan lainnya. Sedangkan pada kelompok perlakuan 3 ditemukan gambaran kerusakan histopatologi yang lebih ringan dibandingkan dengan kelompok perlakuan penelitian

lainnya. Hal ini dapat diperhatikan melalui diagram hasil penelitian gambaran integrasi epitel lambung. Gambar 1. Diagram batang hasil penelitian.



Pada hasil analisis dengan uji *Kruskal wallis*. Maka didapatkan bahwa hasil uji didapatkan bahwa  $p = 0,003$  maka dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan pengaruh dosis madu terhadap perubahan histopatologi lambung yang diinduksi metanol. Dan selanjutnya akan diuji dengan analisa *Mann-whitney U* dan hasil analisis akan disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Statistik Mann Whitney

	Kelompok				
	K(-)	K(+)	P1	P2	P3
K(-)	-	0,004*	0,005*	0,018*	0,053
K(+)	0,004*	-	0,439	0,125	0,009*
P1	0,005*	0,136	-	0,309	0,031*
P2	0,018*	0,125	0,309	-	0,324
P3	0,053	0,009*	0,031*		-

Pada hasil analisis data ditemukan bahwa kontrol positif, dan perlakuan 1 tidak memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol negatif, dan perlakuan 3. sedangkan perlakuan 2 memiliki perbedaan dengan kontrol negatif dan tidak signifikan dengan kelompok perlakuan 3. hal ini dapat diartikan bahwa kelompok perlakuan 1 tidak dapat menurunkan derajat integritas epitel. Sedangkan pada kelompok perlakuan 2 dapat menurunkan derajat lesi epitel hanya saja tidak signifikan kelompok perlakuan 3 terhadap kelompok kontrol negatif.

## Pembahasan

Dari hasil pemeriksaan gambaran histopatologi lambung tikus pada kelompok kontrol positif yang mendapat paparan metanol selama 2 hari menunjukkan kerusakan mukosa lambung pada hampir seluruh lambung tikus, dengan tingkat kerusakan yang bervariasi. Hal ini sesuai dengan efek

metanol yang telah diteliti dapat mengiritasi mukosa dengan menurunkan barrier mukosa lambung dan meningkatkan permeabilitas mukosa [7]. Beberapa studi menjelaskan adanya penurunan hormon *prostaglandine-like* yang berperan dalam kerusakan mukosa lambung yang diinduksi oleh alkohol. Prostaglandin memiliki peran dalam melindungi mukosa lambung yang berasal dari agen pengiritasi seperti NSAID yang dapat mengiritasi barrier mukosa tanpa menghambat sekresi asam lambung. Studi yang lain juga menunjukkan bahwa alkohol dapat meningkatkan produksi leukotrien yang memproduksi sistem imun yang menyebabkan reaksi alergi dan reaksi inflamasi dan juga berkontribusi dalam pembentukan iritasi mukosa lambung yang diinduksi metanol [7].

Perubahan gambaran histopatologi terlihat pada seluruh perlakuan, akan tetapi secara statistik perbedaan bermakna ditunjukkan pada kelompok perlakuan 3 dengan pemberian madu sebanyak 3 mL, dan tidak memiliki perbedaan bermakna secara statistik dengan kontrol negatif yang tidak diinduksi oleh metanol. Pada hasil analisis juga didapatkan bahwa kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2 memiliki perbedaan bermakna secara statistik dengan kelompok kontrol negatif dan tidak memiliki perbedaan bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif. Hal ini kemungkinan pada konsentrasi madu 1 ml dan 2 ml mengandung jumlah zat aktif yang sedikit sehingga tidak mampu memproteksi lambung yang telah diinduksi metanol. hal ini dapat dikatakan bahwa madu sebanyak 3 ml dapat menurunkan kondisi iritasi mukosa lambung yang diinduksi oleh metanol.

Aktifitas madu dalam mempertahankan mukosa diketahui terdapat beberapa mekanisme. Lambung telah diketahui memiliki sistem pertahanannya sendiri salah satunya melalui rangsangan saraf. *Capcaisin-sensitive primary sensory neurons* telah diketahui merupakan salah satu kontrol fisiologi perlindungan mukosa pada lambung yang telah diiritasi. Saraf-saraf ini memiliki pengaruh gastroprotektif akut dengan melepaskan zat vasodilator dan memediasi efek gastroprotektif. Madu merupakan zat yang bertanggung jawab dalam menginduksi saraf sensoris [8]. Saat mukosa lambung terancam bahan pengiritasi seperti asam dan bahan kimia berbahaya, saraf afferen mencetuskan sebuah sistem dimana melepaskan peptides dari ujung perifer saraf sensoris menggunakan nitric oxide sebagai media messenger yang bertanggung jawab dalam vasodilatasi, mekanisme ini terbatas pada iritasi yang terjadi pada permukaan mukosa dan menciptakan suasana yang sesuai untuk penyembuhan yang lebih cepat [9]

Aktifitas madu sebagai gastroprotektif juga tak lepas dari kandungan antioksidan yang dimiliki seperti, senyawa fenolik. Alkohol dapat mengiritasi lambung melalui radikal bebas yang dibentuk, alkohol dapat meningkatkan anion superoksida dan produksi radikal hidroksil serta peroksidasi lipid pada mukosa lambung. Pemberian alkohol menginduksi stress oksidatif intraseluler, meningkatkan permeabilitas mitokondria dan depolarisasi mitokondria yang memungkinkan terjadinya kematian sel pada sel mukosa gaster. Antioksidan intraseluler memproteksi mukosa lambung dari mekanisme alkohol. Beberapa jenis tanaman yang telah diselidiki memiliki senyawa antioksidan seperti flavonoids, triterpenes, dan tanin telah diketahui memiliki komponen aktif sebagai faktor protektif pada mukosa lambung. Aktivitas antioksidan dalam menurunkan lesi ulser lambung dapat diketahui, mengikat perpindahan ion logam, menghambat enzim oksidan atau produksi radikal bebas oleh sel dan meregenerasi  $\alpha$ -tocopherol yang berasal dari  $\alpha$ -tocopherol radicals, meregenerasi mukosa lambung, menurunkan sekresi asam lambung, serta menghambat produksi pepsinogen [10].

### Simpulan dan Saran

Madu memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi lambung yang diinduksi metanol, dan terdapat perbedaan konsentrasi dengan dosis 3 ml memiliki pengaruh gambaran histopatologi yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain.

Penulis menyarankan agar terdapat penelitian lebih lanjut dengan variasi dosis, atau dengan variabel terikat yang lebih banyak, seperti kadar pH asam lambung, ataupun analisis kimia darah.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh pihak serta almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

### Daftar Pustaka

1. Kumar V, Cotran RS, & Robbins SL. Buku Ajar Patologi. Edisi 7. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2007.
2. Bujanda L. The Effects Of Alcohol Consumption Upon The Gastrointestinal Tract. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 3374 – 3382.
3. Decaix C. Comparative Study Of Sucrose And Honey. *Chir Dent Fr.* 1976.
4. Sihombing DTH. Ilmu Ternak Lebah Madu. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. 2005
5. Winarno FG. Madu Teknologi, Khasiat Dan Analisa. Bogor : Penerbit Ghalia Indonesia. 1982.
6. Suranto A. Khasiat Dan Manfaat Madu Herbal. Jakarta: Argo Media Pustaka. 2004.
7. Bode C, Bode J. Gastrointestinal Tract Disorders: Alcohol's Role in Gastrointestinal Tract Disorder. *Alcohol, Health & Research World.* 1997; Vol. 21 (1)
8. Al-Swayeh OA, Ali AT. Effect ablation of capcaisin-sensitive neurons on gastric protection by honey and sulfacrate. *Hepatogastroenterology.* 1998.
9. Holzer P. Neural emergency system in the stomach. *Gastroenteology.* 1991; 101: 416-423.
10. Repetto MG, Llesuy SF. Antioxidant Properties of Natural Compounds Used in Popular Medicine for Gastric Ulcers. *Brazillian J of Medical and Biological Research.* 2002; Vol.35: 523-534