

Efek Pemberian Madu sebagai Profilaksis pada Ulkus Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diinduksi Aspirin

The Effect of Honey Treatment As Prophylaxis on Gastric Ulcer of Rattus norvegicus induced by Aspirin

Wiwik Kusumawati¹, Sri Tasminatun²

*Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta*

Abstract

Honey is widely used to cure many disorders including digesting system disorder, but the scientific evidence remains lacking. One of the most recurring digesting system disorders is gastric ulcer. This research is aimed therefore at figuring out the effect of honey on aspirin induced gastric ulcer on rat.

The subject consist of 30 rats Wistar strain, classified into 5 groups, 2 control such as positive control group exposed to cimetidine and negative control group exposed to amylum and 3 treatment groups. Treatment group is treated with honey in 3 levels of dosages, which are 30 ml/day, 45 ml/day and 60 ml/day given orally for 2 days then left for 48 hours without meal. Aspirin 150 mg/kg BW is given as ulcer induction. All the subjects are then decapitated. The gasters are later examined and the ulcers appearing on the gaster are calculated using modified Ralph method. The observation result is then analyzed and statistically tested using Kruskal Wallis and Man Whitney Test, with reliability level of 95%.

The result shows that the score of group exposed to amylum ($9,08 \pm 4,43$) is significantly different from group exposed to cimetidin ($1,42 \pm 1,11$) but is not significantly different from group exposed to honey treatment, sequenced from the smallest dosage to the highest ($3,75 \pm 4,78$; $6,50 \pm 4,43$; $4,58 \pm 2,94$). Meanwhile, the group exposed to honey with 30 ml/day dosage shows ulcer score of $3,75 \pm 4,78$ which is slightly different from that group exposed to cimetidin $1,42 \pm 1,11$.

Key word : Gastric ulcer, Honey, Prophylaxis

Abstrak

Madu banyak digunakan untuk mengatasi berbagai gangguan atau penyakit termasuk gangguan pada saluran pencernaan. Salah satu gangguan pencernaan yang bersifat kronis dan kumat-kumatan antara lain adalah ulkus lambung. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek profilaksis madu pada ulkus lambung tikus yang ditimbulkan oleh aspirin.

Penelitian dilakukan pada 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok terdiri dari 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol terdiri dari kelompok kontrol positif diberikan cimetidin dan kontrol negatif diberikan amilum. Kelompok perlakuan diberikan madu dalam 3 peringkat dosis yaitu 30 ml/hari, 45 ml/hari dan 60 ml/hari. Bahan uji diberikan selama 2 hari secara oral, selanjutnya dipuasakan selama 48 jam. Ulkus lambung diinduksi dengan pemberian aspirin 150 mg/kgBB. Hewan uji didekapitasi dan lambung diperiksa, dihitung jumlah ulkus dan perdarahan menurut cara Ralph yang dimodifikasi. Hasil pengamatan dianalisis dengan uji statistik nonparametrik Kruskal Wallis dengan taraf kepercayaan 95 % dilanjutkan dengan uji Man Whitney Test.

Hasil penelitian menunjukkan perbedaan skor ulkus yang bermakna antar kelompok. Didapatkan skor ulkus kelompok amilum ($9,08 \pm 4,43$) berbeda bermakna dengan kelompok cimetidin ($1,42 \pm 1,11$) tetapi tidak berbeda bermakna dengan kelompok madu sesuai urutan dosis terkecil ($3,75 \pm 4,78$; $6,50 \pm 4,43$; $4,58 \pm 2,94$) namun demikian kelompok madu dosis 30 ml/hari menunjukkan skor ulkus $3,75 \pm 4,78$ tidak berbeda signifikan dengan cimetidin $1,42 \pm 1,11$.

Kata kunci : madu, profilaksis, ulkus

Pendahuluan

Ulkus lambung atau *gastric ulcer* atau yang dikenal dengan istilah tukak lambung disebabkan oleh tiga hal yaitu adanya infeksi bakteri *Helicobacter pyloricum*, ketidakseimbangan faktor agresif (asam lambung dan pepsin) dan defensif (mucus, bikarbonat) dan terakhir akibat efek samping obat analgesik antiinflamasi golongan nonsteroid.¹ Beberapa golongan obat digunakan untuk mengatasi ulkus yang disebabkan oleh ketiga faktor tersebut, seperti antacid, obat antisekretori (cimetidin, omeprazole, piranzepin), sitoprotektif (sukralfat, bismuth compound dan misoprostol) dan lain-lain, sehingga pada pengobatan ulkus lambung juga dimungkinkan penggunaan kombinasi obat antiulkus tergantung kondisi pasien dan penyakitnya.²

Madu merupakan bahan makanan yang istimewa karena rasa, nilai gizi dan khasiatnya yang tinggi³ yang dihasilkan oleh lebah. Lebah madu menghasilkan madu yang dibuat dari nektar pada musim tumbuhan berbunga. Madu yang mempunyai nilai gizi tersebut ternyata mengandung banyak komponen antara lain yang paling dominan gula sederhana (monosakarida dan disakarida) dan gula kompleks (poli sakarida), selain itu madu juga mengandung enzim untuk mencerna gula, vitamin, dan mineral.⁴

Analisis dengan *thin layer chromatography* (TLC), *Polyacrilamide gel electrophoresis* (PAGE) dan *high performance liquid chromatography* (HPLC) madu juga mengandung 7 derivat tetrasiklin, asam lemak, lemak, amylase dan asam ascorbat.⁵

Pengaruh madu pada proses penyembuhan berbagai jenis penyakit telah banyak diketahui demikian pula pada

lambung, tetapi penelitian yang dilakukan tentang efek madu khusus pada ulkus lambung masih sangat terbatas. Dari hadits nabi riwayat Bukhori dijelaskan ketika seorang datang ke Rasulullah menanyakan obat untuk saudaranya yang sakit perut dijawab oleh Rasulullah bahwa obatnya adalah madu, dan orang tersebut menanyakan sampai 3x dan jawaban Rasulullah sama yaitu bahwa madu itulah obat untuk sakit perut. Allah SWT berfirman dalam Al Qur'an surat An Nahl : 68-69 yang artinya "Tuhanmu telah mewahyukan kepada lebah : Buatlah rumah diatas bukit dan diatas pohon kayu dan pada apa-apa yang mereka jadikan atap. Kemudian makanlah bermacam-macam buah-buahan dan lalulah jalan Tuhanmu dengan mudah. Keluar dari dalam perutnya madu yang berlain-lainan warnanya, untuk menyembuhkan penyakit manusia. Sesungguhnya pada yang demikian itu menjadi tanda (atas kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkannya".⁶

Wahdan menyatakan bahwa madu mempunyai aktifitas sebagai antibakteri.⁷ Senyawa yang berperan sebagai antibakteri adalah hidrogen peroksida, flavonoid dan asam fenolat yang terdapat dalam madu. Menurut penelitian Vardi tentang pengaruh madu pada pengobatan luka infeksi pasca operasi neonatus menunjukkan bahwa pemberian madu secara topikal menyembuhkan luka infeksi pasca operasi neonatus yang gagal dengan pengobatan konservatif (antibiotik).⁸ Penelitian yang ada dilakukan oleh Swayeh menunjukkan bahwa madu mempunyai efek protektif pada lambung yang melibatkan prostaglandin.⁹

Mekanisme kerja madu pada proses penyembuhan penyakit perut dalam penelitian ini ulkus lambung belum diketahui

secara pasti. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek profilaksis madu pada ulkus lambung tikus yang ditimbulkan oleh aspirin. Apabila dalam penelitian ini terbukti bahwa madu mempunyai efek profilaksis maka madu akan dapat digunakan sebagai alternatif mencegah ulkus lambung. Permasalahan penelitian ini adalah mengetahui apakah madu mempunyai efek profilaksis pada ulkus lambung tikus yang ditimbulkan oleh aspirin. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek profilaksis madu pada ulkus lambung tikus.

Bahan dan Cara

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, dengan subyek penelitian adalah tigapuluh ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan berumur 3 bulan dengan berat 180 – 220 gram, dipelihara dalam kandang khusus dengan pakan dan kondisi kandang yang sama.

Tikus putih dibagi menjadi 5 kelompok secara acak. Pada 3 kelompok perlakuan masing-masing diberi madu dengan dosis : Kelompok II setara 30 ml/hari pada manusia , kelompok III setara dengan 45 ml/hari pada manusia dan kelompok IV setara dengan 60 ml/hari pada

manusia (terbagi dalam 3 dosis pemberian). Kelompok I diberi larutan amilum yang merupakan kontrol negatif dan pada kelompok V diberi cimetidin 2,04 mg/kgBB/hari sebagai kontrol positif

Madu untuk penelitian diperiksa kadar air, kadar abu dan kadar glukosa. Madu harus memenuhi syarat Standar Nasional Indonesia Madu (SNI Madu). Sebelum diberikan kepada hewan uji, madu murni diencerkan dengan akuades sesuai dengan dosis yang diberikan dan volume maksimal yang dapat diberikan secara peroral.

Tikus diberi perlakuan sesuai kelompoknya selama 2 hari, kemudian dipuaskan tanpa makan, tetapi tetap diberi minum selama 48 jam. Tikus diberi suspensi aspirin oral dengan dosis 150 mg/kg BB untuk menginduksi ulkus lambung dan dibiarkan 5 jam tanpa makan dan minum. Tikus dikorbakan dengan cara dekapitasi dan lambung diambil, dibersihkan dan diperiksa secara makroskopis untuk pemeriksaan adanya ulkus. Jumlah ulkus lambung dihitung dan dinilai menurut Best *et al.*, (1984) yang dimodifikasi.^{10,11}

Tabel 1. Penghitungan skor ulkus lambung menurut Best *et al.* (1984) yang dimodifikasi

URAIAN	SKOR
Ulkus panjang > 10 mm	5
Ulkus panjang < 10 mm	2
Ulkus diameter 1-2 mm	1
Ulkus diameter <1 mm	0,5
Pendarahan	1

Analisis hasil uji efek profilaksis dilakukan dengan cara membandingkan skor lesi (ulkus, fisur dan perdarahan)^{10,11} dengan analisis statistik non parametrik Kruskal Wallis taraf kepercayaan 95 % dilanjutkan dengan uji Man Whitney Test.

Hasil

Telah dilakukan penelitian efek madu sebagai profilaksis pada ulkus lambung tikus yang ditimbulkan oleh aspirin. Aspirin

merupakan golongan analgetik antiinflamasi non steroid (AINS) yang mempunyai sifat asam dan mempunyai efek samping mengiritasi mukosa lambung. Iritasi terjadi secara langsung dan sistemik, karena selain sifat obatnya yang asam, aspirin juga menghambat sintesis prostaglandin yang berperan pada sintesa mukosa lambung.^{12,13} Pada penelitian ini ulkus lambung tikus ditimbulkan oleh aspirin dengan dosis 150 mg/kgBB, diberikan pada

tikus yang telah dipuaskan selama 48 jam secara per oral. Pada penelitian digunakan 3 dosis madu yang setara dengan dosis pada manusia 30 ml/hari, 45 ml/hari dan 60 ml/hari. Sebagai kontrol negatif, tikus diberi amilum, sedangkan sebagai kontrol positif, tikus diberi Cimetidin 24 mg/kgBB.

Hasil pemeriksaan madu meliputi kadar air, kadar abu dan glukosa dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil pemeriksaan kimia madu menunjukkan kadar air, kadar

abu dan glukosa madu percobaan memenuhi syarat Standar Nasional Indonesia Madu. Madu yang akan diberikan kepada tikus diencerkan terlebih dahulu dengan akuades agar lebih mudah diberikan melalui sonde oral dan diberikan segera setelah diencerkan. Penambahan air pada madu dan dibiarkan dalam waktu yang lama akan menyebabkan terjadinya fermentasi, dan mengubah komposisi madu⁴.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan kimiawi madu

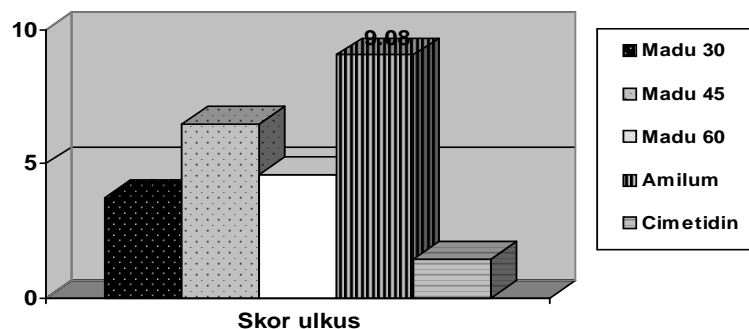
PEMERIKSAAN	HASIL	SYARAT
Kadar Air	18,09 %	Maks 22 % (SNI 01-3545-1994)
Kadar Abu	0,22 %	Maks 0,5 % (SNI 01-3545-1994)
Glukosa	63,39 %	Min 60 % (SNI 01-3545-1994)

Pemeriksaan skor ulkus menunjukkan adanya penurunan pada kelompok yang diberi madu dibanding dengan kelompok kontrol negatif yang diberi amilum. Skor ulkus masing-masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 3. Rerata skor ulkus dapat dilihat pada Gambar 1. Untuk

mengetahui perbedaan antara semua kelompok perlakuan dilakukan analisis statistik nonparametrik Kruskal Wallis taraf kepercayaan 95 %. Untuk mengetahui perbedaan antara dua kelompok perlakuan, analisis statistik kemudian dilanjutkan dengan Man Whitney Test.

Tabel 3. Skor ulkus tikus tiap kelompok.

Dosis (setara manusia)	Tikus ke-						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
Madu 30 ml/hari	8	11,5	1	0,5	0,5	1	3,75 ± 4,78
Madu 45 ml/hari	13	7	3,5	10	1	4,5	6,50 ± 4,43
Madu 60 ml/hari	1	4	2,5	9	4	7	4,58 ± 2,94
Amilum	13,5	3	7	8	15	8	9,08 ± 4,43
Cimetidin	0,5	3	1,5	2,5	0,5	0,5	1,42 ± 1,11



Gambar 1. Skor ulkus tiap kelompok

Hasil analisis statistik nonparametrik Kruskal Wallis menunjukkan perbedaan skor ulkus yang bermakna antar kelompok. Setelah dilanjutkan dengan analisis Man Whitney Test, perbedaan bermakna terjadi antara kelompok kontrol negatif amilum dengan kelompok kontrol positif cimetidin. Kelompok perlakuan ketiga dosis madu dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif amilum didapatkan hasil skor ulkus yang tidak berbeda secara signifikan. Namun demikian analisis Man Whitney Test menunjukkan kelompok perlakuan madu dosis setara 30 ml/hari menunjukkan skor ulkus $3,75 \pm 4,78$ tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok cimetidin $1,42 \pm 1,11$.

Diskusi

Secara umum rerata skor masing-masing kelompok nampak berbeda, tetapi mempunyai simpangan deviasi yang cukup besar. Hal ini disebabkan oleh besarnya pengaruh faktor individu hewan percobaan, seperti nafsu makan hewan percobaan setelah diulкусkan.

Meskipun secara statistik tidak bermakna, bila dilihat perbedaan rata-rata skor ulkus antara kelompok kontrol amilum ($9,08 \pm 4,43$) dengan kelompok perlakuan madu ($3,75 \pm 4,78$; $6,50 \pm 4,43$; $4,58 \pm 2,94$) menunjukkan rata-rata skor yang lebih kecil pada kelompok perlakuan madu dibanding kelompok amilum. Jumlah skor ulkus yang paling kecil justru dihasilkan oleh pemberian madu dengan dosis paling rendah yaitu setara 30 ml/hari. Hal ini sesuai dengan penelitian Swayeh yang menyatakan bahwa madu mempunyai efek protektif pada lambung yang melibatkan prostaglandin¹⁰. Prostaglandin diketahui mempunyai efek sitoprotektif pada lambung dan ginjal. Prostaglandin meningkatkan aliran darah ke mukosa lambung dan mengurangi sekresi asam lambung⁵, sehingga analog prostaglandin seperti misoprostol dapat digunakan sebagai salah satu obat anti ulkus peptikum.

Penelitian Subrahmanyam *et al.*, 2003 menunjukkan madu yang digunakan pada kulit yang terluka dapat mempercepat

penyembuhan luka, regenerasi dan remodeling yang penting untuk pertumbuhan jaringan pada daerah luka¹⁴. Pada ulkus lambung penelitian ini juga terdapat perlukaan sel epitel lambung, sehingga pemberian madu dapat mengurangi jumlah fisur dan perdarahan.

Dosis madu yang lebih besar ternyata tidak setara dengan kenaikan efek madu sebagai profilaksis, tetapi justru menghasilkan skor ulkus lebih besar dibanding dosis terendah. Dosis yang berlebihan mungkin dapat menyebabkan tidak tercapainya dosis efektif terapi. Selain itu di dalam madu terkandung polisakarida. Semakin besar dosis madu digunakan berarti kandungan polisakaridanya juga semakin besar sehingga dapat mengganggu absorpsi zat aktif dari madu itu sendiri. Madu mempunyai pH yang rendah yaitu 3,2 - 4,5¹⁴, sehingga penggunaan madu pada volume besar justru dapat mengubah pH lambung menjadi semakin asam dan mengiritasi mukosa lambung. Hal ini justru akan menambah skor ulkus. Untuk menimbulkan efek profilaksis maka dianjurkan penggunaan madu tidak lebih dari 30 ml/hari sehingga dapat tercapai dosis efektif.

Kesimpulan

Madu dosis setara 30 ml/hari, 45 ml/hari dan 60 ml/hari dapat menurunkan skor ulkus pada tikus. Madu dosis setara 30 ml/hari memberikan efek profilaksis paling baik, dibandingkan dengan efek cimetidin tidak berbeda secara signifikan.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut efek madu sebagai profilaksis pada ulkus lambung dengan waktu pemberian dan dosis berbeda serta dilakukan analisis histologi lambung untuk mengetahui perubahan pada tingkat seluler.

Ucapan Terimakasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada LP3 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah memberikan dana penelitian. Ucapan terimakasih juga peneliti sampaikan kepada Prof. Dr. Ngatidjan,

MSc, Sp FK yang telah memberikan bimbingan dan pada semua pihak yang telah memberikan bantuan selama penelitian.

Daftar Pustaka

1. Garcia, G. (1992). *Gastrointestinal Disorders* dalam Melmon and Morell's. Clinical Pharmacology Basic Principles in Therapeutics. Pp. 219-232. 3ed., Mc Graw Hill. Inc.
 2. Simadibrata, R. 1993. *Tukak Peptik (ulkus peptikum)* dalam Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Balai Penerbit FK UI Jakarta.
 3. Winarno, F.G. 1982. *Madu teknologi, khasiat dan analisa*. 1st ed. Ghalia Indonesia. Jakarta.
 4. Sihombing, D.T.H. 1997. *Ilmu Ternak Lebah Madu*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
 5. Nzeako B C dan Hamdi J, 2000 , Antimicrobial potential of honey on some microbial isolates, *Medical Sciences*, 2, 75"79 Sultan Qaboos University http://www.squ.edu.om/mj/Archive/Oct_00/Honey/ 4 Juli 2005
 6. Junus, M. 1996. *Tarjamah Al Qur'an Al Karim*, Q. S. An Nahl . PT Al Maarif Bandung
 7. Wahdan, H.A. 1998. Causes of the antimicrobial activity of honey. *Infection* 26 (1): 26 – 31
 8. Vardi, a., Barzilay, Z., Linder, N., Cohen, H.A., Paret, G., Barzilay, A. 1998. Local application of honey for treatment of or
 9. Swayeh, O.A., Ali, A.T. 1998. Effect of ablation of capsaicin-sensitive neurons on gastric protection by honey and sucralfate. *Hepatogastroenterology* 45(19) : 297 – 302
 10. Best, R., Lewis, D.A., Nasser, N. 1984. The anti-ulcerogenic activity of the unripe plantain banana (*Musa species*). *Br.J. Pharmac.* 82, 107 –116
 11. Ngatidjan, Pramono, S., Chandrasari, S., 1995. Efek Pisang Klutuk (*Musa brachycarpa* Back) Pada Ulkus Lambung yang ditimbulkan oleh pemberian Salisilat. *Kongres IKAFI IX*. Makasar. Ujung Pandang
 12. Arif, A., Sjamsudin, U. 1997. Obat lokal dalam Farmakologi dan Terapi. Farmakologi dan Terapi. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI Jakarta.
 13. Neal, M.J., 1997. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) dalam Medical Pharmacology at a Glance. Blackwell Science Ltd. London.
 14. Subrahmanyam M., Hemmady A.R., Pawar S.G., 2003, Multidrug-Resistant Isolated from infected burns sensitive to Honey, *Annals of Burns and Fire Disasters* – 16 (4), http://www.medbc.com/annals/review/vol_16/num_4/text/vol16n4p192.asp 4 Juli 2005
-