

ARTIKEL PENELITIAN

Efek Protektif Madu Hutan (*Apis dorsata*) Kalimantan Barat Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus galur Wistar yang Diberi Pajanan Aspirin

Riyda Leovany¹, Muhammad In'am Ilmiawan², Ery Hermawati³

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura; 2. Departemen Biologi dan Patologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura; 3. Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

Korespondensi: Riyda Leovany, email: riydaleovany2@gmail.com

Abstrak

Tujuan: untuk mengetahui efek protektif madu hutan (*Apis dorsata*) terhadap kerusakan ginjal tikus galur Wistar yang diberi pajanan aspirin. **Metode:** Penelitian ini menggunakan sampel bahan biologi tersimpan berupa blok-blok parafin ginjal tikus galur Wistar yang dibagi ke dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif yang diberi aspirin 400 mg/kgBB, kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2 yang diberikan madu hutan secara oral dengan dosis masing-masing 1,55 ml/kgBB dan 3,1 ml/kgBB kemudian aspirin masing-masing 400 mg/kgBB pada satu jam berikutnya. Perlakuan diberikan selama 7 hari. **Hasil:** Madu Hutan dengan dosis 3,1 ml/kgBB memiliki perbedaan kerusakan glomerulus yang bermakna terhadap kelompok kontrol negatif dan tidak memiliki perbedaan tubulus proksimal normal yang bermakna terhadap kelompok kontrol normal. **Kesimpulan:** Madu hutan (*Apis dorsata*) memiliki efek protektif terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus galur Wistar yang diberi pajanan aspirin.

Kata kunci: Madu hutan; histopatologi ginjal; aspirin

Abstract

Objective: to know the nephroprotective effect of forest honey (*Apis dorsata*) against aspirin-induced in Wistar rats. **Method:** This study used samples of stored biological material in the form of paraffin blocks of Wistar rats, which were divided into normal control group, negative control group which was given aspirin 400 mg / kgBW, treatment groups 1 and 2 were given forest honey orally at a dose of 1.55 ml/kgBW and 3.1 ml/kgBW respectively, then aspirin each was 400 mg/kgBW one hour later. The treatment was given for 7 days. **Result:** Forest Honey with a dose of 3.1 ml/kgBW had a significant difference in glomerular damage to the negative control group and no significant difference in normal proximal tubules to the normal control group. **Conclusion:** Forest honey (*Apis dorsata*) has a nephroprotective effect against aspirin-induced in wistar rats.

Keywords: Forest honey; renal histopathology; aspirin

PENDAHULUAN

Nefritis tubulointerstisialis akut yang diinduksi obat merupakan peradangan yang terjadi pada interstitium ginjal dan diketahui menjadi salah satu penyebab Acute Kidney Injury (AKI).^{1,2,3} Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya pada pemeriksaan histopatologis ginjal didapatkan sebanyak 31 kasus (10,4%) dari 296 kasus penyakit ginjal merupakan nefritis tubulointerstisialis akut yang diinduksi obat dimana 41,9% diantaranya disebabkan oleh NSAIDs (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs) dan 6,4% oleh aspirin.⁴

Aspirin merupakan NSAIDs termasuk golongan obat bebas dan digunakan sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi.⁵ Aspirin juga berfungsi sebagai antiplatelet kasus kardiovaskular dan stroke.⁶ Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa intoksikasi aspirin akut dengan dosis lebih dari 300 mg/kgBB sering menyebabkan gagal ginjal akut.⁷ Penelitian lainnya melaporkan bahwa aspirin dengan dosis 600 mg/kgBB menyebabkan terjadinya peningkatan kadar urea, protein, dan kreatinin serum yang signifikan serta menyebabkan perubahan gambaran histopatologis berupa atrofi glomerular, dilatasi kapsul Bowman dan degeneratif tubulus.⁸ Aspirin dapat meningkatkan ROS (Reactive Oxygen Species) dengan menurunkan aktivitas enzim antioksidan superoksida dismutase, katalase, dan glutathion peroksidase sehingga timbul stress oksidatif.⁹

Jejas sel yang terjadi dapat bersifat reversibel dan ireversibel. Jejas reversible yaitu pembengkakan sel yang diakibatkan oleh adanya kegagalan pompa ion pada membrane plasma dan degenerasi lemak akibat jejas hipoksia dan metabolit yang tampak seperti vakuol dalam sitoplasma.

Jejas ireversibel yang dapat terjadi yaitu kematian sel berupa nekrosis dan apoptosis.¹ Abnormalitas lain yang menandakan adanya kerusakan pada ginjal secara histopatologi yaitu adanya peningkatan selularitas (hiperselularitas) pada sel mesangium dan adanya gambaran lesi aktif pada glomerulus. Hiperselularitas terjadi akibat peningkatan sel-sel instrinsik (sel-sel mesangial, epitel parietal atau sel-sel endothelial, sel-sel podosit,) dan akumulasi leukosit pada lumen kapiler dibawah sel mesangium atau sel-sel endotelial. Lesi aktif terjadi akibat adanya kerusakan dinding kapiler yang mengakibatkan kebocoran fibrin dari kapiler ke kapsul Bowman sehingga terjadi akumulasi sel-sel dan komponen-komponen ekstraseluler di dalam kapsul Bowman.¹⁰

Tubuh manusia dan hewan memiliki aktivitas antioksidan melalui mekanisme enzimatik dan non-enzimatik sebagai perlindungan dari stress oksidatif. Namun, pertahanan bawaan tubuh mungkin tidak cukup untuk perlindungan terhadap ROS yang parah atau berkelanjutan. Oleh karena itu, sejumlah antioksidan eksogen tertentu diperlukan untuk mempertahankan tingkat antioksidan yang adekuat dalam menyeimbangkan ROS dalam tubuh dan melindungi dari berbagai penyakit.¹¹ Salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai antioksidan eksogen yaitu madu karena mengandung flavonoid yang memiliki kemampuan untuk menurunkan aktivitas ROS.¹²

Madu memiliki sifat sebagai antioksidan antiinflamasi, antimikroba, dan penyembuhan luka.¹³ Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa pemberian madu perorale memiliki efek protektif terhadap gambaran mikroskopis ginjal tikus wistar yang telah diinduksi

metanol.¹⁴ Penelitian lainnya yang dilakukan dengan pemberian madu dengan dosis 2 ml dan 3 ml efektif mencegah perdarahan dan infiltrasi sel radang ginjal tikus putih yang diberi pajanan aspirin dosis 150 mg/kg BB.¹³ Besarnya potensi antioksidan yang terkandung dalam madu terkait efek proteksi madu terhadap ginjal belum banyak diteliti, maka peneliti ingin mengetahui efek protektif dari pemberian madu terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih akibat pajanan aspirin.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *randomized posttest only control group*. Sampel berupa bahan biologi tersimpan berupa blok-blok parafin ginjal tikus galur Wistar yang telah mendapat perlakuan dari penelitian Prasetyo (2022) berjumlah 24.¹⁵ Sampel tersebut terbagi dalam 4 kelompok yang masing-masing terdapat 6 sampel. Kelompok Kontrol Normal (KN) yang bebas terhadap pemberian aspirin dan madu, Kelompok Kontrol Negatif (K(-)) diberi aspirin dengan dosis 400 mg/kgBB, Kelompok Perlakuan 1 (KP1) diberi madu dengan dosis 1,55 ml/kgBB dan aspirin dengan dosis 400 mg/kgBB dan Kelompok Perlakuan 2 (KP2) diberi madu dengan dosis 3,1 ml/kgBB dan aspirin dengan dosis 400 mg/kgBB. Madu dan aspirin diberikan secara oral. Pemberian aspirin diberikan setelah 1 jam pemberian madu dimaksudkan agar madu terabsorpsi terlebih dahulu dan pada hari ke-8 tikus dieutanasia.

Pengamatan sediaan histologis ginjal dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 40x. Kemudian, dilakukan perhitungan berdasarkan skoring pada 20 glomerulus ginjal dan 100 tubulus proksimal. Perubahan gambaran

histopatologis glomerulus dinilai dengan mengamati adanya hiperselularitas sel mesangium glomerulus dan lesi aktif glomerulus. Hiperselularitas sel mesangium dengan penilaian 0 untuk <4 sel/area mesangium (normal), 1 untuk 4-5 sel/area mesangium (ringan), 2 untuk 6-7 sel/area mesangium (sedang), dan 3 untuk ≥ 8 sel/area mesangium (berat). Glomerulus dengan lesi aktif ditandai adanya gambaran bulan sabit seluler dan bulan sabit fibroseluler, serta proliferasi pembuluh darah. Tingkat keparahan lesi glomerulus ditetapkan dengan perbandingan jumlah lesi glomerulus aktif terhadap jumlah total glomerulus, kemudian dinilai dengan 0 (tidak ada), 1 (< 10% glomerulus), 2 (10-25% glomerulus), 3 (26-50% glomerulus) dan 4 (≥ 50 % glomerulus).^{16,17,18} Perubahan gambaran histopatologis tubulus proksimal dinilai dengan melakukan perhitungan seluruh tubulus proksimal ginjal yang normal dari 100 tubulus proksimal ginjal kemudian dijumlahkan.⁹ Data yang diperoleh dianalisa menggunakan *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 26 for windows*. Data diuji menggunakan *One way ANOVA* dengan *uji post hoc LSD*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Kualitatif Madu Hutan (Apis Dorsata)

Madu yang digunakan dalam penelitian merupakan madu hutan (*Apis dorsata*) yang didapatkan dari daerah Kapuas Hulu, Kalimantan Barat. Hasil uji kualitatif kandungan flavonoid dapat dilihat pada Table 1.

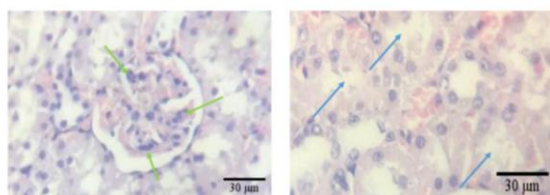
Gambaran Histologis Ginjal

Gambaran histologis pada kelompok normal (KN) menunjukkan glomerulus dan tubulus proksimal ginjal normal (Gambar 1). Gambaran kerusakan

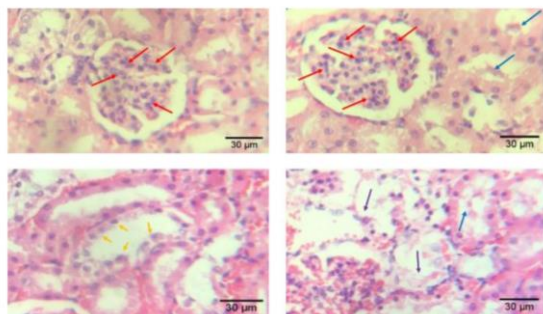
glomerulus yang ditemukan berupa hiperselularitas sel mesangium glomerulus dan lesi aktif glomerulus (Gambar 2 dan 3). Lesi aktif ditandai adanya gambaran bulan sabit seluler dan bulan sabit fibroseluler, serta proliferasi pembuluh darah. Kerusakan tubulus proksimal yang ditemukan berupa pembengkakan sel epitel tubulus, hilangnya brush border, nekrosis, penyempitan atau penutupan lumen tubulus, dilatasi lumen tubulus, sitoplasma sel epitel bervakuol dan pembentukan *cast* (Gambar 2, 3 dan 4)

Tabel 1. Uji Kualitatif kandungan flavonoid madu

Parameter Uji	Madu Hutan
Uji flavonoid (NaOH 10%)	Rendah
Flavonoid KLT(AlCl ₃)	Cukup

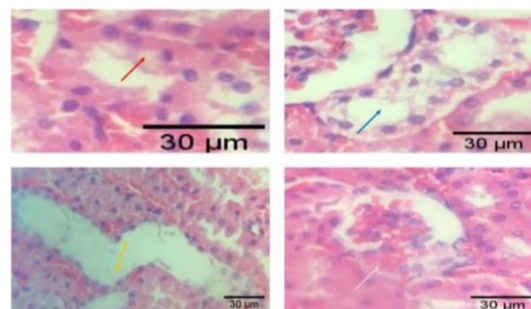


Gambar 1. Gambaran histologis ginjal KN pada perbesaran lensa objektif 400x pewarnaan hematoxilin dan eosin. Glomerulus dengan 3 sel mesangial normal (panah hijau) dan tubulus proksimal normal (panah biru)

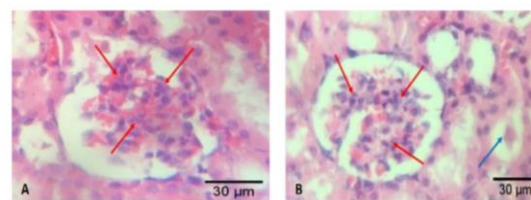


Gambar 2. Gambaran histologis ginjal kelompok kontrol negatif yang diberikan aspirin 400 mg/kgBB pada perbesaran lensa objektif 400x pewarnaan hematoxilin dan eosin. Hiperselularitas sel mesangial (merah), *cast* tubulus proksimal (biru),

hilangnya brush border (kuning) dan nekrosis (ungu)



Gambar 3. Gambaran histologis ginjal kelompok kontrol negatif yang diberikan aspirin 400 mg/kgBB pada perbesaran lensa objektif 400x pewarnaan hematoxilin dan eosin. Sitoplasma epitel tubulus proksimal bervakuola (merah), pembengkakan sel epitel tubulus proksimal (biru), dilatasi -tubulus proksimal (kuning) dan lesi aktif glomerulus (abu-abu)

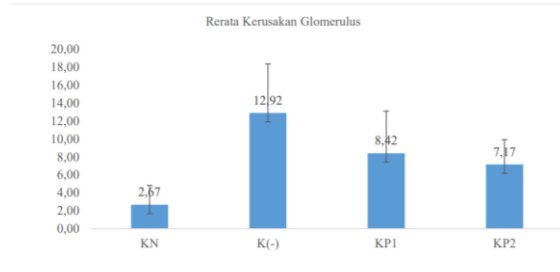


Gambar 4. Gambaran histologis ginjal pada perbesaran lensa objektif 400x pewarnaan hematoxilin dan eosin. Kelompok Perlakuan 1/KP1 (madu hutan 1,55 ml/kgBB + aspirin 400 mg/kgBB) (A) dan Kelompok Perlakuan 2/KP2 (madu hutan 3,1 ml/kgBB + aspirin 400mg/kgBB) (B). Hiperselularitas sel mesangial glomerulus (panah merah), dan *cast* tubulus proksimal (panah biru)

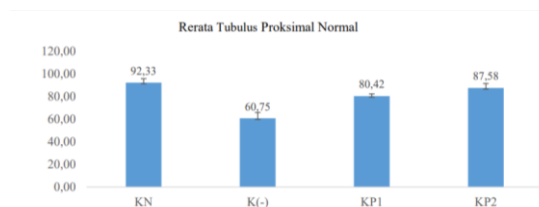
Rerata Jumlah Kerusakan Glomerulus dan Jumlah Tubulus Proksimal Normal

Berdasarkan hasil pengamatan, kelompok kontrol normal (KN) memiliki kerusakan glomerulus dan tubulus proksimal paling sedikit. Kelompok yang mengalami kerusakan glomerulus dan tubulus proksimal paling berat terdapat pada kelompok kontrol negatif (K(-)), sedangkan kelompok perlakuan 1 dan 2 (KP1 dan KP2) yang dilakukan pemberian madu mengalami kerusakan glomerulus dan tubulus proksimal yang lebih sedikit

dari kelompok negatif (K(-)). Rerata jumlah kerusakan glomerulus dan tubulus proksimal tiap kelompok dapat dilihat pada gambar 5 dan 6.



Gambar 5. Rerata jumlah kerusakan glomerulus. Kelompok KN, Kelompok K(-) aspirin 400 mg/kgBB; Kelompok KP1 madu hutan 1,55 ml/kgBB + aspirin 400 mg/kgBB; Kelompok KP2 madu hutan 3,1 ml/kgBB + aspirin 400mg/kgBB.



Gambar 6. Rerata jumlah tubulus proksimal normal. Kelompok KN, Kelompok K(-) aspirin 400 mg/kgBB; Kelompok KP1 madu hutan 1,55 ml/kgBB + aspirin 400 mg/kgBB; Kelompok KP2 madu hutan 3,1 ml/kgBB + aspirin 400mg/kgBB.

Analisis Data

Data gambaran mikroskopis glomerulus dan tubulus proksimal di uji normalitas data dan homogenitas variannya kemudian diperoleh bahwa distribusi dan variasi data normal sehingga dapat dilakukan analisis data menggunakan uji *One-Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD*.

Tabel 2. Analisis data statistik uji *post hoc* LSD pada gambaran histopatologi glomerulus

Kelompok	K(-)	KP1	KP2
KN	0,001*	0,035*	0,091
K(-)		0,091	0,035*
KP1			0,628

Ket: *terdapat perbedaan bermakna

Tabel 3. Analisis data statistik uji *post hoc* LSD pada gambaran histopatologi tubulus proksimal

Kelompok	K(-)	KP1	KP2
KN	0,000*	0,000*	0,065
K(-)		0,000*	0,000*
KP1			0,007*

Ket: *terdapat perbedaan bermakna

Hasil uji beda kerusakan glomerulus antar kelompok (Tabel 2) menunjukkan bahwa kelompok yang memiliki perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) adalah kelompok KN dengan kelompok K(-); kelompok KP1 dengan kelompok KN; dan kelompok KP2 dengan kelompok K(-). Hasil uji beda jumlah tubulus proksimal normal antar kelompok (Tabel 3) menunjukkan bahwa seluruh kelompok memiliki perbedaan yang bermakna kecuali pada kelompok kontrol normal (KN) dengan kelompok perlakuan (KP2).

Salah satu fungsi utama organ ginjal adalah mengeliminasi agen terapeutik dan diagnostik sehingga ginjal terpapar proporsi yang lebih besar dan konsentrasi obat dan racun yang lebih tinggi daripada organ lain.¹⁹ Senyawa toksik yang dieksresikan melalui ginjal dapat menyebabkan ginjal mengalami disfungsi dan toksisitas tersebut bergantung pada dosis.²⁰ Dosis aspirin yang digunakan pada penelitian ini yaitu 400 mg/kgBB dan diberikan sekali sehari selama 7 hari oleh peneliti sebelumnya.¹⁶ Penelitian sebelumnya yang mengemukakan bahwa intoksikasi aspirin bersifat nefrotoksik yang dapat menyebabkan perubahan gambaran histopatologis ginjal pada glomerulus dan tubulus proksimal.^{7,8}

Perubahan pada gambaran kerusakan glomerulus yang ditemukan

pada penelitian ini yaitu berupa hiperselularitas sel mesangium glomerulus dan lesi aktif ditandai adanya gambaran bulan sabit seluler dan bulan sabit fibroseluler, serta proliferasi pembuluh darah (Gambar 2 dan 3). Hiperselularitas pada glomerulus terjadi akibat adanya peningkatan sel-sel intrinsik yaitu sel-sel mesangial, sel-sel podosit, dan epitel parietal atau sel-sel endothelial. Hiperselularitas juga dapat disebabkan oleh akumulasi leukosit pada lumen kapiler yang berada di bawah sel-sel endotelial atau pada sel mesangium. Adapun lesi aktif pada glomerulus dapat ditandai dengan adanya gambaran bulan sabit (*crescent*) yang terbentuk akibat akumulasi sel-sel dan komponen ekstraseluler yang berada di dalam kapsul Bowman. Akumulasi tersebut terjadi karena terdapat kerusakan yang parah pada dinding kapiler sehingga terjadi kebocoran fibrin dari kapiler dan masuk ke dalam kapsul Bowman.¹⁰

Perubahan gambaran histopatologis ginjal lainnya yaitu pada tubulus proksimal dijumpai adanya pembengkakan sel epitel tubulus, hilangnya brush border, nekrosis, penyempitan atau penutupan lumen tubulus, dilatasi lumen tubulus, sitoplasma sel epitel bervakuol dan pembentukan cast. Pembengkakan sel epitel tubulus terjadi akibat adanya kegagalan pompa ion pada membrane plasma sehingga menyebabkan sel tidak mampu mempertahankan homeostatis ion dan cairan. Hilangnya brush border pada tubulus proksimal dapat terjadi karena pemecahan elemen sitoskeletal akibat kekurangan ATP.²¹ Nekrosis merupakan kematian sel yang ireversibel dan ditandai dengan perubahan pada inti sel yaitu berupa kariolisis (inti pucat dan larut), piknotik (inti kecil dna padat) dan karioreksis (inti pecah menjadi beberapa

gumpalan).¹ Dilatasi tubulus proksimal dapat terjadi akibat pemberian xenobiotik, mekanisme sekunder, atau patogenesis yang tidak diketahui. Dilatasi dapat terjadi akibat cedera toksik langsung pada epitel tubulus yang mengganggu penyerapan dan sekresi dan dapat juga terjadi secara tak langsung yang disebabkan iskemia ginjal atau dari diuresis berkepanjangan yang berhubungan dengan pemberian obat. Mekanisme sekunder dari pelebaran tubulus dapat terjadi akibat obstruksi saluran kemih bagian bawah, pengendapan kristal tubulus, inflamasi interstisial dan/atau fibrosis, dan nefropati progresif kronis. Beberapa tubulus yang melebar dapat dianggap sebagai variasi histologis normal.²² Vakuol yang pada sitoplasma sel terbentuk karena adanya degenerasi lemak akibat jejas hipoksia, cedera toksik dan metabolit.¹ Cast merupakan endapan padat yang terbentuk akibat deskuamasi sel tubulus yang kemudian berinteraksi dengan fibronektin.²³

Perubahan gambaran perubahan gambaran histopatologis ginjal pada glomerulus dan tubulus proksimal juga dapat ditemukan pada kelompok kontrol normal (KN) namun dengan jumlah yang paling sedikit daripada kelompok lainnya. Hal ini dapat terjadi karena adanya proses penuaan sel atau karena adanya perubahan palsu dari jaringan akibat faktor eksternal. Faktor eksternal yang dapat menyebabkan perubahan palsu tersebut dapat berupa panas yang berlebihan, pembekuan, kesalahan penanganan specimen, fiksasi jaringan tidak adekuat, media fiksasi dan pewarnaan tidak tepat serta injeksi anestesi lokal.²⁴

Perubahan gambaran histopatologis ginjal pada glomerulus dan tubulus proksimal akibat mekanisme nefrotoksik dari intoksikasi aspirin terjadi

karena adanya peningkatan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) yang dapat menimbulkan stres oksidatif.^{25,26} ROS memiliki reaktivitas tinggi karena memiliki elektron tak berpasangan yang dapat berinteraksi dengan substrat yang dapat teroksidasi melalui reaksi redoks. Hal ini menyebabkan diperlukannya sumber antioksidan untuk menyeimbangkan peningkatan ROS tersebut.²⁷ Salah satu mekanisme pertahanan antioksidan dalam tubuh manusia adalah melalui mekanisme enzimatis (superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathion peroksidase (GPx)).²⁸ Namun dalam hal ini aspirin menurunkan aktivitas dapat enzim antioksidan tersebut sehingga meningkatkan stress oksidatif pada ginjal.⁷ Oleh karena itu diperlukan sejumlah antioksidan eksogen tertentu diperlukan untuk mempertahankan tingkat antioksidan yang adekuat.⁹

Sumber antioksidan eksogen yang digunakan pada penelitian ini yaitu madu hutan yang berasal dari Kapuas Hulu, Kalimantan Barat. Pemberian madu pada tikus wistar yang diberi pajanan aspirin menunjukkan adanya perbedaan gambaran histologis ginjal yang lebih baik terutama pada kelompok perlakuan 2 (KP2). Kelompok perlakuan 2 (KP2) yang diberikan madu hutan dengan dosis 3,1 ml/kgBB memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok yang hanya diinduksi aspirin yaitu kelompok kontrol negatif (K(-)) baik pada glomerulus maupun tubulus proksimal. Kelompok perlakuan 2 (KP2) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol normal (KN) tidak memiliki perbedaan bermakna pada glomerulus dan tubulus proksimal. Hal ini menunjukkan bahwa madu hutan dengan dosis 3,1 ml/kgBB memiliki efek protektif yang mendekati gambaran histologis normal pada glomerulus dan tubulus proksimal. Hasil

tersebut menunjukkan bahwa madu memiliki efek protektif terhadap gambaran histologis ginjal. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mengemukakan bahwa madu dapat memperbaiki gambaran histologis ginjal tikus karena memiliki kandungan antioksidan yang dapat mengurangi pembentukan ROS.²⁹

Kandungan antioksidan utama madu yaitu berupa senyawa flavonoid.²⁹ Flavonoid dapat mencegah kerusakan akibat radikal bebas dengan berbagai cara, salah satunya yaitu secara langsung mengikat spesies oksigen reaktif.^{28,30} Flavonoid mampu mengkelat radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidrogen atau dengan transfer elektron tunggal. Radikal bebas akan mengoksidasi flavonoid sehingga radikal bebas tersebut tereduksi dan kemudian menjadi kurang reaktif dan lebih stabil.³⁰ Flavonoid terbagi menjadi beberapa jenis dan salah satu jenis flavonoid yang banyak ditemukan pada madu adalah quercetin.³¹ Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa mekanisme quercetin dalam menyeimbangkan radikal bebas adalah meningkatkan produksi aktivitas enzim antioksidan, seperti glutathione-peroksidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), dan katalase (CAT), selain itu quercetin juga mencegah peroksidasi lipid yang kemudian membantu menjaga integritas membran.^{30,32} Beberapa penelitian melaporkan quercetin dapat digunakan sebagai nefroprotektor melindungi ginjal dari kerusakan akibat penyakit terkait usia atau penggunaan kronis obat nefrotoksik.³³ Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa quercetin dapat melemahkan stres oksidatif dan cedera ginjal yang menyertai keracunan rotenone.³⁴ Penelitian lainnya yang juga mengemukakan bahwa

quersetin dapat memperbaiki kerusakan ginjal yang diinduksi metotreksat, apoptosis, dan stres oksidatif pada tikus.³⁵

SIMPULAN

Madu hutan (*Apis dorsata*) memiliki efek protektif terhadap gambaran histopatologi glomerulus dan tubulus proksimal ginjal tikus galur Wistar yang diberi pajanan aspirin paling baik pada dosis 3,1 ml/kgBB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2017..
2. Burkhart R, Shah N, Lewin M. Sildenafil induced acute interstitial nephritis. Case Reports in Nephrology. 2015;1-3.
3. McAninch J, Lue T, Smith D. Smith & Tanagho's general urology. 18th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2013.
4. Chowdry AM, Azad H, Mir I, Najar MS, Ashraf BM, Muzafar WM, Ahmed WI. Drug-induced acute interstitial nephritis: Prospective randomized trial comparing oral steroids and high-dose intravenous pulse steroid therapy in guiding the treatment of this condition. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;29(3):598-607.
5. Rahmadanita FF, Sumarno. Kajian pustaka efek samping aspirin : Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD). Pharmaceutical Journal of Indonesia. 2020;5(1).
6. Schrör K. Acetylsalicylic acid. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2016.
7. Bouzenna H, Dhibi S, Samout N, Rjeibi I, Talarmin H, Elfeki A, Hfaiedh N. The protective effect of Citrus limon essential oil on hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by aspirin in rats. Biomed Pharmacother. 2016 Oct;83:1327-1334.
8. Asif S, Mudassir S, Toor RS. Histological effects of Nigella sativa on aspirin-induced nephrotoxicity in albino rats. J Coll Physicians Surg Pak. 2018;28(10):735-738
9. Roosdiana A, Permata FS, Graf PS. The sumbawa forest honey as preventive agent for organ damaged caused by environmental pollution. IOP Conf Ser: Earth Environ Sci. 2019;239.
10. Fogo AB, Alpers CE, Cohen AH, Colvin RB, Jennette JC. Fundamentals of Renal Pathology. 2nd ed. 2014. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2014.
11. Cianciosi D, Forbes-Hernández T, Afrin S, Gasparrini M, Reboredo-

DUKUNGAN FINANSIAL

Penulis tidak memiliki dukungan finansial dari pihak tertentu dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang membantu terlaksananya penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan terkait penelitian dan publikasi hasil penelitian ini.

- Rodriguez P, Manna P, et al. Phenolic compounds in honey and their associated health benefits: A review. *Molecules*. 2018;23(9).
12. Alvarez-Suarez J, Giampieri F, Battino M. Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *CMC*. 2013;20(5).
13. Herdhimas D. Pengaruh protektif pemberian madu personele terhadap gambaran histopatologi ginjal pada tikus wistar jantan yang diinduksi metanol. [Jawa Timur]: Universitas Jember; 2013.
14. Ndagu LF, Arjana AAG, Berata IK, Arjana. Madu berefek protektif terhadap infiltrasi sel radang dan perdarahan ginjal akibat induksi aspirin. *Indonesia Med Veterinus*. 2013;2(1).
15. Prasetyo A. Uji Protektif Madu pada Jaringan Duodenum Tikus Jantan Galur Wistar yang Diberi Pajanan Aspirin. *Jurnal Kedokteran Unram*; 2022; 11(2):833-837
16. Sogabe A, Uto H, Kanmura S, Nosaki T, Oyamada M, Tokunaga K, et al. Correlation of serum levels of complement C4a desArg with pathologically estimated severity of glomerular lesions and mesangial hypercellularity scores in patients with IgA nephropathy. *International Journal of Molecular Medicine*. 2013 Aug;32(2).
17. Roberts ISD, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney International*. 2009 Sep;76(5).
18. Li Y, Wang J, Zhu X, Feng Q, Li X, Feng X. Urinary protein markers predict the severity of renal histological lesions in children with mesangial proliferative glomerulonephritis. *BMC Nephrol*. 2012 Dec;13(1).
19. Hosohata K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury. *IJMS*. 2016;17(11).
20. Moneim AA, Ahmed OM, Fahim HI, Mohamed EE. The preventive effects of avocado fruit and seed extracts on cardio-nephrotoxicity induced by diethylnitrosamine/2-acetylaminoflurine in wistar rats. *J Medicine*. 2017;6(1).
21. Nelly. Efek protektif fraksi etil asetat daun kesum (*Polygonum minus huds.*) pada tikus putih galur wistar yang diinduksi cisplatin. *Jurnal Untan*. 2013;3(1).
22. Seely JC, Brix A. Kidney, Renal Tubule - Dilation. *US Department of Health and Human Services*. 2014
23. Rita. Efek protektif fraksi metanol daun kesum (*Polygonum minus huds.*) pada tikus putih galur wistar yang diinduksi cisplatin. *Jurnal Untan*. 2013;3(1).
24. Rastogi V. Artefacts: A Diagnostic Dilemma – A Review. *JCDR*. 2013;
25. Roy C, Das S. The protective role of *Aegle marmelos* on aspirin-induced gastro-duodenal ulceration in albino rat model: A possible involvement of antioxidants. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(3).
26. Raza H, John A. Implications of Altered Glutathione Metabolism in Aspirin-Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in HepG2 Cells. *Abdel-Naim AB, editor. PLoS ONE*. 2012 Apr 30;7(4).

27. Mut-Salud N, Álvarez PJ, Garrido JM, Carrasco E, Aránega A, Rodríguez-Serrano F. Antioxidant intake and antitumor therapy: Toward nutritional recommendations for optimal results. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016.
28. Rana AC, Gulliya B. Chemistry and pharmacology of flavonoids- A review. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2019;53(1).
29. Yaman T, Yener Z, Celik I. Histopathological and biochemical investigations of protective role of honey in rats with experimental aflatoxicosis. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1).
30. Banjarnahor SDS, Artanti N. Antioxidant properties of flavonoids. *Med J Indones*. 2014;23(4).
31. Oršolić N, Jazvinščak Jembrek M, Terzić S. Honey and quercetin reduce ochratoxin A-induced DNA damage in the liver and the kidney through the modulation of intestinal microflora. *Food and Agricultural Immunology*. 2017 Sep 3;28(5):812–33.
32. Xu D, Hu M-J, Wang Y-Q, Cui Y-L. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019;24(6).
33. Lucida H, Agustin P, Suhatri S S. The Assay of Quercetin Solid Dispersion as a Potential Nephronprotector in Acute Renal Failure Induced Mice. *PJ*. 2019 Sep 7;11(5):907–12.
34. OO C, Ogundele OO, Akinmoladun AC, Famusiwa CD, Josiah SS, Olaleye MT, et al. Effects of catechin, quercetin and taxifolin on redox parameters and metabolites linked with renal health in rotenone-toxified rats. *Niger J Physiol Sci*. 2019;1(10).
35. Erboga M, Aktas C, Erboga ZF, Donmez YB, Gurel A. Quercetin ameliorates methotrexate-induced renal damage, apoptosis and oxidative stress in rats. *Renal Failure*. 2015 Oct 21;37(9).