

Pengaruh Suplementasi Madu Trigona terhadap Parameter Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Albino (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Simvastatin

(*Effect of Trigona Honey Supplementation on Liver and Kidney Function in Simvastatin-Administered Albino Rats (Rattus norvegicus)*)

Sukamto Salang Mamada^{1*}, Usmar¹, Aliyah¹, Aminullah¹, Ayu Indah Rahayu¹, Khaldun Hidayat¹ dan Mirnawati Salampe²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia, 90245

²Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Makassar, Indonesia, 90242

Article Info:

Received: 08 Maret 2018

in revised form: 20 Maret 2018

Accepted: 30 Maret 2018

Available Online: 30 Maret 2018

Keywords:

Trigona Honey

Simvastatin

SGPT

SGOT

Urea

Corresponding Author:

Sukamto Salang Mamada

Fakultas Farmasi,

Universitas Hasanuddin

Makassar, 90245

Indonesia

Mobile :+6282310570625

Email: sukamto1986@gmail.com

ABSTRACT

Simvastatin is a drug acting on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase enzyme leading to decrease of lipid level in plasma. Simvastatin is associated with pleiotropic effects such as cardioprotective, hepatoprotective, and nephroprotective effect. This study aimed to observe the effect of supplementation of trigona honey on parameters of liver function (SGPT and SGOT) and kidney function (urea) in albino rats (*Rattus norvegicus*) after given 40 mg/kg simvastatin. Twenty-four male albino rats were divided into 6 groups (n=4). Each group was administered different treatments for 15 days orally. Group I was health control without any treatment, group II was given sodium carboxymethylcellulose (1% b/v), group III was given simvastatin at the dose of 40 mg/kg, group IV was administered simvastatin (40 mg/kg) and trigona honey (6.5% v/v), while group V and VI were administered simvastatin (40 mg/kg) and ubiquinone (1.43 mg/kg); and simvastatin (40 mg/kg), trigona honey (6.5% v/v), and ubiquinone (1.43 mg/kg), respectively. Upon the treatments, level of SGOT, SGPT, and ureum was determined. The data were analyzed by using Analysis of Variance (ANOVA) and Least Significant Difference tests (p=0.05). According to the analysis, it was concluded that supplementation of trigona honey in rats administered simvastatin showed significantly lower level of all parameters than groups of simvastatin and control.

Copyright © 2017 JFG-UNTAD

This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Mamada, S.S., (2018). Pengaruh Suplementasi Madu Trigona terhadap Parameter Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Albino (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Simvastatin. *Jurnal Farmasi Galenika : Galenika Journal of Pharmacy*, 4(1), 36-43. doi:10.22487/j24428744.2017.v4.i1.9960

ABSTRAK

Simvastatin merupakan salah satu obat penurun kadar lipid plasma yang bekerja melalui penghambatan pada enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase*. Simvastatin diasosiasikan dengan efek pleiotropik, di antaranya efek kardioproteksi, hepatoproteksi, dan nefroproteksi, yang membuat penggunaannya populer. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh suplementasi madu trigona terhadap parameter fungsi hati (SGPT dan SGOT) dan fungsi ginjal (ureum) tikus Albino (*Rattus norvegicus*) yang diberikan simvastatin 40 mg/kg. Dua puluh empat ekor tikus albino jantan dibagi ke dalam 6 kelompok (n=4). Masing-masing kelompok mendapatkan perlakuan yang berbeda selama 15 hari. Kelompok I merupakan kelompok sehat tanpa perlakuan apapun, kelompok II diberikan Na CMC 1%, kelompok III diberikan simvastatin 40 mg/kg, kelompok IV diberikan simvastatin 40 mg/kg dan madu trigona 6,5%, kelompok V diberikan simvastatin 40 mg/kg dan ubikuinon 1,43 mg/kg, dan kelompok VI mendapatkan pemberian simvastatin 40 mg/kg, madu trigona 6,5%, dan ubikuinon 1,43 mg/kg. Setelah pemberian 15 hari, dilakukan pengukuran kadar SGOT, SGPT dan ureum. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis melalui uji ANOVA dan *LSD post hoc test*. Analisis statistik menyimpulkan bahwa suplementasi madu trigona 6,5% pada tikus putih yang diberikan simvastatin 40 mg/kg menunjukkan kadar ke-3 parameter lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok simvastatin dan kontrol.

Kata Kunci : Madu Trigona, Simvastatin, SGPT, SGOT, Ureum

PENDAHULUAN

Dislipidemia merujuk pada kondisi dimana kadar salah satu atau lebih lipid plasma (kolesterol, lipoprotein, dan trigliserida) mengalami abnormalitas. Kondisi ini dapat menjadi faktor resiko utama insiden penyakit-penyakit kardiovaskular, misalnya penyakit jantung koroner, stroke, dan infark miokard.

Statin adalah salah satu golongan obat anti-hiperlipidemia yang paling sering diresepkan di dunia dibandingkan obat-obat lain dengan indikasi yang sama (Davies *et al.*, 2016). Obat ini bekerja sebagai inhibitor enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A (HMG-CoA) reductase* yang bertanggung jawab dalam sintesis kolesterol endogen.

Beberapa alasan mendasari popularitas penggunaan statin. Selain menunjukkan efek samping yang relatif minimal dan dapat ditoleransi dengan baik (Stroes *et al.*, 2015), statin diasosiasikan pula dengan beberapa efek pleiotropik yang menguntungkan, di antaranya efek kardioprotektif (Rohilla *et al.*, 2016), hepatoprotektif (Huang *et al.*, 2016), dan nefroprotektif (Afzali *et al.*, 2004).

Salah satu obat golongan statin yang relatif banyak digunakan adalah simvastatin. Obat ini termasuk ke dalam golongan *lipophilic* statin (Schachter, 2005). Sifat ini memungkinkan simvastatin untuk bekerja pada target yang lebih luas di dalam tubuh, termasuk di jaringan otot, dan menunjukkan potensi interaksi yang lebih besar dibandingkan *hydrophilic* statin (Kim *et al.*, 2011).

Simvastatin juga merupakan *prodrug* dimana obat ini dihidrolisis terlebih dahulu agar dapat menghasilkan efek yang diinginkan (Schachter, 2005).

Sebagaimana statin yang lain, simvastatin juga dilaporkan memiliki efek pleiotropik terhadap hati dan ginjal (Rohilla *et al.*, 2016). Secara spesifik, efek ini berkaitan dengan durasi pemberian (*time-dependent effect*) dan besarnya dosis (*dose-dependent effect*) simvastatin yang diberikan pada pasien (Karahalil *et al.*, 2017).

Madu trigona adalah salah satu hasil alam yang merupakan produk dari lebah Trigona (*Trigona sp.*). Berbeda dengan madu yang dihasilkan oleh genus Apis, madu Trigona memiliki kadar antioksidan yang lebih tinggi, sehingga dikaitkan dengan efek hepatoprotektif dan kardioprotektif (Visweswara *et al.*, 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh suplementasi madu trigona pada tikus albino (*Rattus norvegicus*) yang diberikan simvastatin 40 mg/kg selama 15 hari dengan melihat parameter serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) dan kadar ureum. Studi ini diharapkan dapat menganalisis apakah madu trigona dapat memperkuat efek hepatoprotektif yang dimiliki simvastatin. Lebih jauh, penelitian ini juga dapat menginformasikan apakah pemberian madu trigona dapat memiliki potensi untuk menekan efek samping simvastatin dosis tinggi terhadap organ hati maupun ginjal.

METODE PENELITIAN

Alat

Spoit (*Terumo*[®]), kanula, vacutainer merah (*Vaculab*[®]), tabung eppendorf, *sentrifuge* (*Human*[®]), labu ukur (*Pyrex*[®]), corong kaca (*Yenaco*[®]), gelas ukur (*Pyrex*[®]), timbangan analitik, sendok tanduk besi, mikropipet (*Human*[®]), dan Abx Pentra 400 (*Horiba*[®])

Bahan

Tablet simvastatin 20 mg, madu *trigona* yang diperoleh dari peternak madu trigona di Hutan Bengo-Bengo Unhas, ubikuinon kapsul, Tween 80 5%, NaCMC 1%, etanol 70%, kit pengukuran (SGOT, SGPT, ureum), pakan pellet AD II, aquades.

Penyiapan dan Perlakuan Hewan Uji

Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah hewan tikus putih jantan galur albino (*Rattus norvegicus*) dengan bobot 180 - 250 g sebanyak 24 ekor dan memiliki kondisi sehat yang dapat diamati secara fisik dan perilaku. Hewan diperoleh dari tempat pemeliharaan tikus Mestro FC, Surabaya, Indonesia. Penelitian ini telah mendapatkan izin etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Hasanuddin.

Aklimatisasi dilakukan terhadap hewan uji selama tujuh hari dengan pemberian pakan pellet AD II serta penggantian sekam rutin 2 kali dalam seminggu. Hewan uji kemudian dibagi menjadi 6 kelompok. Perlakuan dilakukan peroral selama 15 hari:

- 1) Kelompok 1: Hewan uji tidak diberikan perlakuan apapun (kontrol sehat).
- 2) Kelompok 2: Hewan uji diberikan suspensi NaCMC 1%
- 3) Kelompok 3: Hewan uji diberikan suspensi simvastatin 40 mg/kgBB
- 4) Kelompok 4: Hewan uji diberikan simvastatin 40 mg/kgBB dan madu trigona konsentrasi 6,5% v/v
- 5) Kelompok 5: Hewan uji yang akan diperlakukan dengan memberikan simvastatin 40 mg/kgBB dan ubikuinon 1,43 mg/kg
- 6) Kelompok 6: Hewan uji diberikan simvastatin 40 mg/kgBB, madu trigona konsentrasi 6,5% v/v, dan ubikuinon 1,43 mg/kg

Penyiapan Bahan

Penyiapan Suspensi NaCMC 1% b/v

Sebanyak 1 g NaCMC dimasukkan ke dalam lumpang lalu dicampurkan dengan air suling panas dengan suhu 70°C dan digerus hingga terbentuk

Suspensi NaCMC. Suspensi kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan dicukupkan hingga batas penanda.

Penyiapan Suspensi Simvastatin 40 mg/kgBB

Suspensi stok simvastatin dibuat dengan menggerus 20 tablet simvastatin dosis 20 mg lalu didispersikan ke dalam NaCMC 1% sebanyak 100 mL secara perlahan-lahan di dalam labu ukur dan dicukupkan hingga batas penanda.

Penyiapan Madu Trigona 6,5% v/v

Larutan stok madu trigona dibuat dengan memasukkan 6,5 mL madu trigona ke dalam labu ukur. Kemudian diencerkan dengan aquades di dalam labu ukur 100 mL.

Penyiapan Suspensi Ubikuinon 1,43 mg/kg

Isi dari kapsul ubiquinon dikeluarkan lalu ditimbang dengan timbangan analitik. Suspensi stok ubiquinon dibuat dengan menggerus 202,65 mg isi kapsul dengan 5 mL tween 80 5%. Setelah homogen, campuran dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL, lalu dicukupkan dengan aquades hingga batas penanda dan homogenkan, bila terbentuk gumpalan, campuran diaduk dengan batang pengaduk dan dipanaskan hingga suhu 50°C.

Pengukuran SGOT, SGPT, dan Ureum

Hewan uji diperlakukan sesuai dengan kelompok perlakuan masing-masing secara per oral selama 15 hari berturut-turut. Setelah perlakuan, pengambilan darah dilakukan dianalisis kadar SGOT, SGPT, ureum dari sampel tersebut. Darah yang telah diambil kemudian disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm lalu diambil bagian serumnya. Serum dianalisis dengan menggunakan ABX Pentra 400 (*Horiba*[®]).

Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan

Data kadar SGOT, SGPT, dan ureum yang terdistribusi normal dan homogen selanjutnya diolah secara statistik menggunakan ANOVA lalu dilanjutkan uji LSD sebagai *post hoc test* sebagai proses untuk menarik kesimpulan. Setelah dilakukan analisis data, dilakukan pembahasan berdasarkan hasil yang diperoleh dari olah statistik. Dilakukan penarikan kesimpulan berdasarkan hasil yang telah dibahas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

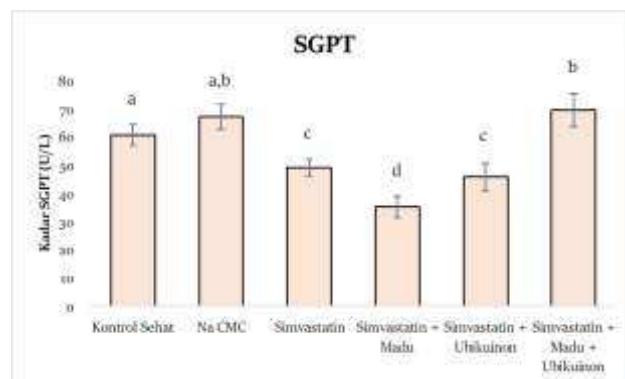
Statin bekerja menekan produksi kolesterol di dalam hati dan di bagian tubuh yang lain melalui penghambatan pada enzim HMG-CoA reduktase yang terlibat pada pembentukan asam mevalonate sebagai prekursor pembentukan kolesterol endogen. Efek ini dikaitkan dengan aktivitas penurunan lipid plasma. Namun, statin juga tidak lepas dari efek samping.

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengamati peran berbagai senyawa terhadap aktivitas pleiotropik terapi statin maupun efek samping statin. Penelitian ini bertujuan untuk mengobservasi peran suplementasi madu trigona pada tikus albino (*Rattus norvegicus*) yang diberikan simvastatin.

Setelah perlakuan selama 15 hari, serum hewan coba diambil lalu dianalisis menggunakan ABX Pentra 400 untuk menentukan kadar SGPT, SGOT, dan ureum. Tabel 1 menunjukkan data ke-3 parameter tersebut setelah perlakuan.

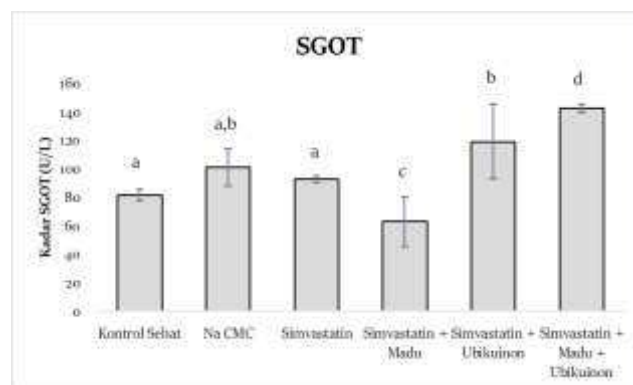
Tabel 1. Data SGPT, SGOT, dan ureum tikus albino (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian simvastatin 40 mg/kg selama 15 hari yang disuplementasi dengan madu trigona

Perlakuan	SGPT (U/L) (rata-rata ± SD)	SGOT (U/L) (rata-rata ± SD)	Ureum (mg/dL) (rata-rata ± SD)
Kontrol sehat	60,8 ± 3,8	81 ± 4,1	28,8 ± 1,0
Kontrol negatif Na CMC 1%	67,3 ± 4,4	100,5 ± 13	28,3 ± 1,5
Simvastatin 40 mg/kg	49 ± 2,9	92,3 ± 2,2	35 ± 2,7
Simvastatin 40mg/kg + madu trigona 6,5%	35,3 ± 3,8	62,5 ± 17,6	25 ± 2,2
Simvastatin 40 mg/kg + ubikuinon 1,43 mg/kg	45,8 ± 4,9	118,5 ± 26,2	27,3 ± 0,5
Simvastatin 40mg/kg + madu trigona 6,5% + ubikuinon 1,43 mg/kg	69,5 ± 6,0	142 ± 2,9	33,5 ± 1,9



Gambar 1. Pengaruh suplementasi madu trigona terhadap kadar SGPT tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan simvastatin 40 mg/kg. (n=4)

Keterangan. Superskrip yang berbeda menunjukkan hubungan yang signifikan ($p < 0,05$).



Gambar 2. Pengaruh suplementasi madu trigona terhadap kadar SGOT tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan simvastatin 40 mg/kg. (n=4)

Keterangan. Superskrip yang berbeda menunjukkan hubungan yang signifikan ($p < 0,05$).

Gambar 1 menunjukkan bahwa pemberian simvastatin menurunkan secara signifikan kadar SGPT tikus albino dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat dan kontrol negatif Na CMC 1%. Penurunan ini berkisar 20% dari data kontrol.

Hal yang relatif sama dapat dilihat pada gambar 2. Pemberian simvastatin tidak menunjukkan efek peningkatan kadar SGOT. Kadar SGOT kelompok simvastatin berbeda tidak signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat dan kontrol negatif.

Ke-2 data di atas menyimpulkan bahwa pemberian simvastatin 40 mg/kg selama 15 hari pada tikus albino tidak menginduksi peningkatan kadar SGPT dan SGOT yang menjadi salah satu parameter kerusakan organ hati (Thapa & Walia, 2007).

Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian yang dilakukan untuk melihat efek pemberian

simvastatin terhadap kadar SGPT dan SGOT. Sebagaimana diketahui bahwa efek hepatoprotektif statin merupakan efek yang tergantung waktu (*time-dependent effect*) dan dosis (*dose-dependent effect*). Pemberian simvastatin 80 mg/kg selama 4 minggu secara peroral dilaporkan menunjukkan efek hepatoprotektif pada mencit yang diberikan 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (Ashrafi *et al*, 2018). Sebaliknya, pada studi lain, simvastatin 20 mg/kg yang diberikan secara oral selama 30 hari pada tikus albino justru meningkatkan kadar SGOT, SGPT, dan ALP (Avanapu & Ahmad, 2013).

Berdasarkan literatur di atas, penelitian ini menggunakan dosis simvastatin 40 mg/kg selama 15 hari. Dosis ini dipilih bukan bertujuan untuk menginduksi kerusakan hati. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini menunjukkan data yang sesuai dengan literatur yang ada. Pada dosis ini, simvastatin tidak menunjukkan efek merusak hati.

Lebih jauh, pemberian simvastatin yang kemudian diikuti oleh pemberian madu trigona pada konsentrasi 6,5% v/v semakin menurunkan kadar SGPT hewan coba secara nyata. Penurunan yang terjadi sekitar 40% jika dibandingkan dengan ke-2 kelompok kontrol dan sekitar 28% jika dibandingkan dengan kelompok simvastatin. Hasil ini menunjukkan bahwa penggunaan madu trigona memiliki potensi memperkuat efek penurunan kadar SGPT yang disebabkan oleh simvastatin 40 mg/kg.

Hasil ini juga ditunjukkan pada gambar 2 dimana pemberian madu trigona setelah perlakuan simvastatin menurunkan secara signifikan kadar SGOT. Penurunan ini terjadi sebesar 32% terhadap kelompok simvastatin, 23% terhadap kelompok sehat, dan 38% jika dibandingkan dengan kelompok kontrol Na CMC 1%.

Madu telah diketahui memiliki efek perlindungan pada hati tikus yang diberikan melamin 20.000 ppm (El Rabey *et al*, 2013). Penelitian lain juga melaporkan efek proteksi madu pada tikus albino yang diinduksi parasetamol dosis tinggi (Galal *et al*, 2012).

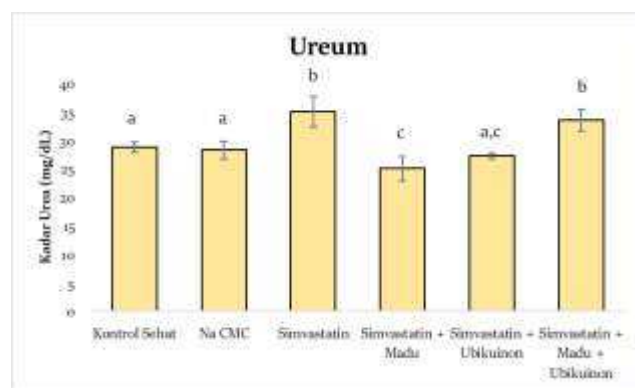
Adapun madu trigona merupakan jenis madu yang dihasilkan oleh genus *Trigona*. Walaupun penggunaannya menjanjikan, tetapi penelitian terhadap jenis madu ini masih sangat kurang. Madu trigona dilaporkan memiliki kandungan antioksidan tinggi karena memiliki fenolik total tinggi (da Silva *et al*, 2013). Secara spesifik, madu trigona dari Masamba, Indonesia, mengandung kadar fenolik total sebesar 106 mg/100 g; kuersetin sebesar 58,8%, vitamin C 302,85 µg/g; dan vitamin E sebesar 9,95

µg/g (Nilawati *et al*, 2016). Kandungan antioksidan tinggi ini mengindikasikan potensi madu *Trigona* melindungi kerusakan organ, terutama yang dipicu oleh reaktivitas radikal bebas.

Hasil lain mengonfirmasi tidak adanya pengaruh signifikan pemberian ubikuinon setelah diberikan simvastatin terhadap kadar SGPT dan SGOT hewan coba. Ubikuinon dilaporkan memiliki efek menekan efek samping statin pada atlet yang menggunakannya (Kon *et al*, 2008). Selain ubikuinon, penelitian lain menyebutkan peran positif dari kurkumin (Elshama *et al*, 2016) dan resveratrol (Soner *et al*, 2013) dalam meminimalisir efek samping miotoksisitas yang dipicu statin.

Adapun kombinasi ke-3 zat pada hewan coba menghasilkan data yang menarik. Jika simvastatin, madu trigona, dan ubikuinon diberikan bersamaan, kadar SGPT dan SGOT justru mengalami peningkatan signifikan dibandingkan dengan kelompok simvastatin saja, simvastatin dan madu trigona, serta simvastatin dan ubikuinon. Kombinasi ke-3 zat ini meningkatkan kadar SGPT dan SGOT sebesar 97% dan 127%, secara berturut-turut, jika dibandingkan dengan kelompok yang diberikan simvastatin dan madu trigona.

Data ini mengindikasikan adanya potensi interaksi yang terjadi antara madu trigona dan ubikuinon. Potensi interaksi ini belum pernah dilaporkan sebelumnya. Diperlukan penelitian lebih mendalam untuk mengeksplorasi temuan ini.



Gambar 3. Pengaruh suplementasi madu trigona terhadap kadar ureum tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan simvastatin 40 mg/kg. (n=4)
Keterangan. Superskrip yang berbeda menunjukkan hubungan yang signifikan ($p < 0,05$)

Ureum merupakan salah satu parameter gangguan fungsi ginjal. Peningkatan kadar ureum diasosiasikan dengan adanya gangguan pada kinerja ginjal.

Simvastatin 40 mg/kg selama 14 hari dilaporkan memiliki efek perlindungan pada ginjal mencit yang diberikan timbal (Mohammadi *et al.*, 2015). Studi lain menyebutkan bahwa kombinasi simvastatin 10 mg/kg dan L-arginin selama 5-7 hari dapat memproteksi tikus yang mengalami cedera iskemik dan sedang diberikan siklosporin (Inman *et al.*, 2005).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Horsmans *et al.* pada marmot menunjukkan bahwa dosis 125 mg/kg simvastatin selama 18 hari menimbulkan efek nefrotoksik, sedangkan dosis 30 mg/kg dengan durasi yang sama justru tidak memicu kerusakan pada ginjal (Horsmans *et al.*, 1990).

Studi ini menyimpulkan bahwa simvastatin 40 mg/kg selama 15 hari pada tikus albino meningkatkan kadar ureum secara signifikan dibandingkan ke-2 kelompok control (gambar 3). Akan tetapi, peningkatan ini masih dianggap berada pada level normal (Abdelhalim, 2013).

Sebagaimana hasil pada kadar SGPT dan SGOT, pemberian madu trigona setelah perlakuan simvastatin juga menunjukkan efek penurunan kadar ureum secara signifikan. Penurunan yang terjadi sebesar 28,6% dibandingkan dengan kadar ureum kelompok simvastatin dan di bawah 15% dibandingkan dengan ke-2 kelompok kontrol.

Sebuah studi tentang madu Kelulut yang merupakan salah satu madu yang dihasilkan oleh genus *Trigona* pada dosis 1183 mg/kg selama 8 minggu memberikan efek perlindungan pada tikus yang diinduksi azoksimetan (Yazan *et al.*, 2016).

Hasil lain yang diperoleh dan ditunjukkan pada gambar 3 adalah peningkatan kadar ureum saat diberikan ke-3 zat (simvastatin, madu trigona, dan ubikuinon). Hasil ini sejalan pula dengan hasil yang diperoleh pada pengukuran SGPT dan SGOT. Ada indikasi interaksi yang merugikan jika madu trigona dan ubikuinon dikombinasi bersama. Diperlukan penelitian lain untuk mengelaborasi asumsi ini.

Secara keseluruhan, madu trigona berperan untuk menurunkan kadar parameter fungsi hati (SGPT dan SGOT) dan fungsi ginjal (ureum). Terlihat adanya potensi interaksi saling menguatkan jika madu trigona dikombinasi dengan simvastatin dosis 40 mg/kg. Hal ini mengindikasikan penguatan efek pleiotropik menguntungkan simvastatin terhadap hati dan ginjal.

Peran madu trigona berpotensi pula untuk menekan efek toksik simvastatin. Diketahui bahwa simvastatin dosis tinggi terkait erat dengan beberapa efek samping, di antaranya efek hepatotoksitas dan

nefrotoksitas (Thompson *et al.*, 2016). Penelitian lanjutan perlu dilakukan untuk melihat peran madu trigona pada dosis tinggi simvastatin.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang dilakukan, dapat ditarik beberapa kesimpulan.

1. Simvastatin dosis 40 mg/kg selama 15 hari tidak menginduksi kadar SGPT, SGOT, dan ureum pada tikus albino secara signifikan (*Rattus norvegicus*)
2. Madu trigona secara nyata berperan menurunkan kadar SGPT, SGOT, dan ureum tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan simvastatin 40 mg/kg selama 15 hari.
3. Kombinasi simvastatin, madu trigona, dan ubikuinon berpotensi saling berinteraksi dalam meningkatkan kadar SGPT, SGOT, dan ureum.

Penelitian lanjutan disarankan untuk mengeksplorasi lebih mendalam peran madu trigona pada pemberian dosis tinggi simvastatin yang memicu efek toksik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Universitas Hasanuddin melalui Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Unhas yang telah menyediakan skim pendanaan Penelitian Dosen Pemula 2017 untuk pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelhalim, K. (2013). The biochemical changes in rats blood serum levels exposed to different gamma radiation doses. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(15), 785–792.
- Afzali, B., Haydar, A. A., Vinen, K., & Goldsmith, D. J. A. (2004). Beneficial effects of statins on the kidney: The evidence moves from mouse to man. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(5), 1032–1036.
- Ashrafi, M., Karimi, B., Sabahi, M., & Shomali, T. (2018). Hepatoprotective effect of simvastatin in mice with DMBA-induced breast cancer: Histopathological, biochemical and antioxidant status evaluation. *Biomedical Research and Therapy*, 5(3), 2064–2077.
- Avanapu, S. R., & Ahmad, F. (2013). Phytochemical evaluation and In vitro Antimicrobial activity of *Catharanthus rosea* against simvastatin-induced

- hepatotoxicity in rats. *International Journal of Advances in Pharmacy Medicines and Bioallied Sciences*, 4(12), 3178–3184.
- da Silva, I. A. A., da Silva, T. M. S., Camara, C. A., Queiroz, N., Magnani, M., de Novais, J. S., ... de Souza, A. G. (2013). Phenolic profile, antioxidant activity and palynological analysis of stingless bee honey from Amazonas, Northern Brazil. *Food Chemistry*, 141(4), 3552–3558.
- Davies, J. T., Delfino, S. F., Feinberg, C. E., Johnson, M. F., Nappi, V. L., Olinger, J. T., ... Swanson, H. I. (2016). Current and Emerging Uses of Statins in Clinical Therapeutics: A Review. *Lipid Insights*, 9, 13–29.
- El Rabey, H. A., Al-Seen, M. N., & Al-Solamy, S. M. (2013). Bees' honey protects the liver of male rats against melamine toxicity. *BioMed Research International*, 2013, 14–16.
- Elshama, S. S., El-Kenawy, A. E.-M., & Osman, H.-E. H. (2016). Curcumin improves atorvastatin-induced myotoxicity in rats: Histopathological and biochemical evidence. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29(4), 742–752.
- Galal, R. M., Zaki, H. F., Seif El-Nasr, M. M., & Agha, A. M. (2012). Potential protective effect of honey against paracetamol-induced hepatotoxicity. *Arch Iran Med*, 15(11), 674–680.
- Horsmans, Y., Desager, J., & Harvengt, C. (1990). Biochemical Changes and Morphological Alterations of the Liver in Guinea-pigs after Administration of Simvastatin. *Pharmacology & Toxicology*, 67, 336–339.
- Huang, Y., Lee, C., Yang, S., Fu, S., & Chen, Y. (2016). Statins Reduce the Risk of Cirrhosis and Its Decompensation in Chronic Hepatitis B Patients: A Nationwide Cohort Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 111, 976–985.
- Inman, S. R., Davis, N. A., Mazzone, M. E., Olson, K. M., Lukaszek, V. A., & Yoder, K. N. (2005). Simvastatin and L -Arginine Preserve Renal Function after Ischemia / Reperfusion Injury. *The American Journal of The Medical Sciences*, 329(1), 13–17.
- Karahalil, B., Hare, E., Koç, G., Uslu, İ., Şentürk, K., & Özkan, Y. (2017). Hepatotoxicity associated with statins. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 68(4), 254–260.
- Kim, M. C., Ahn, Y., Jang, S. Y., Cho, K. H., Hwang, S. H., Lee, M. G., ... Kang, J. C. (2011). Comparison of Clinical Outcomes of Hydrophilic and Lipophilic Statins in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 26(3), 294–303.
- Kon, M., Tanabe, K., Akimoto, T., Kimura, F., Tanimura, Y., Shimizu, K., ... Kono, I. (2008). Reducing exercise-induced muscular injury in kendo athletes with supplementation of coenzyme Q10. *British Journal of Nutrition*, 100(4), 903–909.
- Mohammadi, S., Zamani, E., Mohadeth, Z., Mogtahedi, F., Chopan, H., Mohammadi, et al. (2015). Effects of Different Doses of Simvastatin on Lead-Induced Kidney Damage in Balb / C Male Mice. *Pharmaceutical Sciences*, 20 (March), 157–162.
- Nilawati, A., Syam, Y., Natzir, R., Pratiwi, S., Hatta, M., Raya, I., ... Zulkifli, A. (2016). Nutrient Content and pH of Honey Propolis Trigona from Masamba, South Sulawesi Indonesia. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*, 26(3), 246–251. Retrieved from <http://gssrr.org/index.php?journal=JournalOfBasicAndApplied&page=article&op=view&path%5B%5D=5661>
- Rohilla, A., Rohilla, S., Kumar, A., Khan, M. U., & Deep, A. (2016). Pleiotropic effects of statins: A boulevard to cardioprotection. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S21–S27.
- Schachter, M. (2005). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 19(1), 117–125.
- Soner, B. C., Inan, S. Y., Guven, U., Oktem, G., & Sahin, A. S. (2013). Combined treatment with resveratrol prevents the atorvastatin-induced

myopathy in rat skeletal muscle. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(18), 1114–1118.

Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A., Vladutiu, G. D., Raal, F. J., Ray, K. K., ... Ginsberg, H. N. (2015). Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*, 36(17), 1012–1022.

Thapa, B. R., & Walia, A. (2007). Liver Function Tests and their Interpretation. *Indian Journal of Pediatrics*, 74(July), 67–75. Retrieved from http://www.bpac.org.nz/resources/campaign/lft/bpac_lfts_poem_pf.pdf

Thompson, P. D., Panza, G., Zaleski, A., & Taylor, B. (2016). Statin-associated side effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(20), 2395–2410.

Visweswara, P., Thevan, K., Salleh, N., & Hua, S. (2016). Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: a comparative review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(5), 657–664.

Yazan, L. S., Muhamad Zali, M. F. S., Ali, R. M., Zainal, N. A., Esa, N., Sapuan, S., ... Syed Alwi, S. S. (2016). Chemopreventive Properties and Toxicity of Kelulut Honey in Sprague Dawley Rats Induced with Azoxymethane. *BioMed Research International*, 2016.