BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

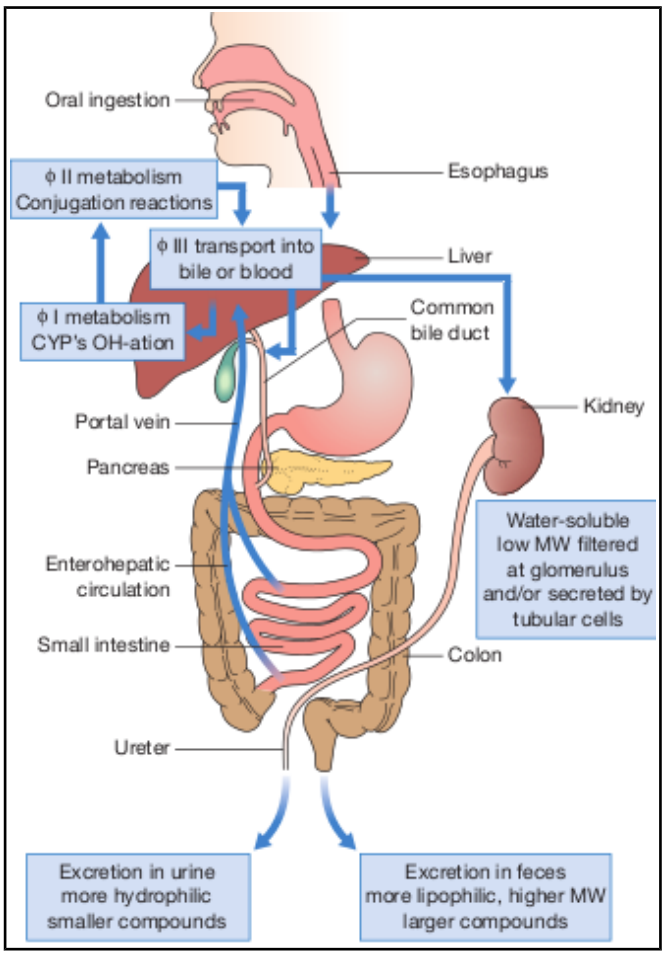
2.1 Anatomi dan Fisiologi Hati

Hati merupakan organ terbesar pada tubuh, menyumbang sekitar 2 persen dari berat tubuh total, atau sekitar 1,5 kg pada rata-rata manusia dewasa. Unit fungsional dasar hati adalah lobulus hati, yang berbentuk silindris dengan panjang beberapa milimeter dan berdiameter 0,8 sampai 2 milimeter. Hati manusia mengandung 50.000 sampai 100.000 lobulus.

Hati memiliki beberapa fungsi, yaitu tempat metabolisme nutrisi makro (karbohidrat, lemak, dan protein), tempat penyimpanan besi dan vitamin, pembentuk faktor koagulasi, pembentuk empedu, serta metabolisme berbagai hormon dan obat-obatan.[19]

Pada manusia dan organisme tingkat tinggi hati merupakan tempat utama untuk metabolisme zat asing. Hati bertanggung jawab dalam proses absorbsi, detoksifikasi, dan ekskresi berbagai jenis zat yang didapat dari dalam maupun luar tubuh, termasuk berbagai zat yang disintesis dalam hati itu sendiri. Proses metabolisme obat dan berbagai bahan kimia dirangkum dalam Gambar 1.[7]

Metabolisme xenobiotic (zat asing) dapat dibagi dalam dua fase. Pada fase 1, reaksi yang utama adalah hidroksilasi, dikatalisa terutama oleh enzim-enzim dari golongan monooksigenase atau *cytochrome* P450. Selain hidroksilasi, enzim-enzim ini juga mengkatalisa berbagai macam reaksi,



Gambar 1. Proses Eliminasi *Xenobiotic*[7]

termasuk deaminasi, dehalogenasi, desulfurisasi, peroksigenasi, dan reduksi.

Pada fase 2, zat yang telah mengalami hidroksilasi pada fase 1 dirubah menggunakan enzim yang spesifik menjadi berbagai macam metabolit yang polar oleh proses konjugasi dengan asam glukoronat, sulfat, asetat, glutathione, atau asam amino, atau juga melalui proses metilasi. Secara keseluruhan tujuan kedua fase metabolisme *xenobiotic* adalah untuk meningkatkan kelarutan dalam air sehingga dapat diekskresi dari tubuh.[20]

2.2 Pemeriksaan Pada Kelainan Hati

Pemeriksaan kimia darah digunakan untuk mendeteksi kelainan hati, menentukan diagnosis, mengetahui berat ringannya penyakit, mengikuti perjalanan penyakit dan penilaian hasil pengobatan.

Pengukuran kadar bilirubin serum, aminotransferase, alkali fosfatase, γGT dan albumin sering disebut sebagai tes fungsi hati atau LFTs. Pada banyak kasus, tes-tes ini dapat mendeteksi penyakit hati dan empedu asimtomatik sebelum munculnya manifestasi klinis. Tes-tes ini dapat dikelompokkan dalam 3 kategori utama, antara lain : (1) Peningkatan enzim aminotransferase (juga dikenal sebagai transaminase), SGPT dan SGOT, biasanya mengarah pada perlukaan hepatoseluler atau inflamasi; (2) Keadaan patologis yang memengaruhi sistem empedu intra dan ekstrahepatis dapat menyebabkan peningkatan fosfatase alkali dan γGT (3) Kelompok ketiga merupakan kelompok yang mewakili fungsi sintesis hati, seperti produksi albumin, urea dan faktor pembekuan.[4, 6, 7]

2.3 Aminotransferase

Golongan aminotransferase, AST dan ALT, merupakan indikator yang paling sering digunakan pada kerusakan hepar serta petanda nekrosis sel hepar. Enzim tersebut mengkatalisa transfer gugus α-amino dari aspartat dan alanine ke gugus α-keto dari asam ketoglutarat, membentuk asam oksaloasetat dan asam pyruvat. Enzim tersebut berperan pada proses glukoneogenesis dengan memfasilitasi sinsetis glukosa dari bahan non karbohidrat.

Peningkatan kadar serum AST dan ALT terjadi pada hampir semua penyakit hepar. Peningkatan yang paling tinggi terjadi pada beberapa hepatitis virus, nekrosis hepar akibat obat atau toksin, dan shock. Kadar enzim dapat menggambarkan tingkat kematian sel hepar.[7]

2.3.1 ALT(SGPT)

Alanine aminotransferase atau serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) adalah petanda yang paling sering digunakan pada toksisitas hepar. SGPT merupakan suatu enzim hepar yang berperan penting dalam metabolisme asam amino dan glukoneogenesis. Enzim ini mengkatalisa pemindahan suatu gugus amino dari alanin ke α-ketoglutarat untuk menghasilkan glutamat dan piruvat. Kadar normal berada pada kisaran 5-10 U/L. Peningkatan kadar enzim terjadi pada kerusakan hepar. Pengukuran kadar enzim ini merupakan tes yang lebih spesifik untuk mendeteksi kelainan hepar karena terutama ditemukan dalam hepar. Enzim ini juga ditemukan pada otot skelet dan jantung, namun aktifitasnya lebih rendah. Enzim ini mendeteksi nekrosis sel hepar.[6, 7]

2.3.2 AST (SGOT)

Aspartate aminotransferase or serum glutamic oxaloacetate transaminase (SGOT) adalah enzim hepar yang membantu produksi protein. Enzim ini mengkatalisa transfer suatu gugus amino dari aspartat ke α-ketoglutarat menghasilkan oksaloasetat dan glutamat. Selain di hepar, enzim ini juga ditemukan pada organ lain seperti

jantung, otot rangka, otak, dan ginjal. Kerusakan pada salah satu dari beberapa organ tersebut bisa menyebabkab peningkatan kadar pada enzim dalam darah. Kadar normal ada pada kisaran 7-40 U/L. Enzim ini juga membantu dalam mendeteksi nekrosis sel hepar, tapi dianggap petanda yang kurang spesifik untuk kerusakan sel hepar sebab enzim ini juga bisa menggambarkan kelainan pada jantung, otot rangka, otak, dan ginjal. Rasio serum AST dengan ALT bisa digunakan untuk membedakan kerusakan hepar dari kerusakan organ lain.[6, 7]

2.4 MSG (Monosodium Glutamate)

MSG (*Monosodium Gluramate*) adalah garam natrium dari asam glutamat. Glutamat merupakan asam amino non esensial. Glutamat merupakan prekursor glutamin, prolin dan arginin. Glutamat dapat diproduksi melalui fermentasi produk alami seperti molases dari gula tebu atau gula bit dan pati dari tapioka atau sereal. Glutamat secara alami berasal dari pangan dan glutamat yang berasal dari MSG dicerna dan diserap dalam usus dengan cara yang sama. Rasa MSG seperti halnya garam mempunyai *self-limiting* karakteristik. MSG hanya dapat meningkatkan rasa asli yang sudah terdapat pada makanan tersebut. MSG dapat digunakan dalam produk daging, unggas dan produk sayuran, saos, sup, dan marinade.[21]

Glutamat adalah salah satu asam amino yang paling sering ditemukan di alam dan merupakan komponen utama dari banyak protein dan peptid pada hampir semua jaringan. Glutamat juga diproduksi dalam tubuh dan

memainkan peranan yang penting dalam metabolisme manusia. Glutamat merupakan komponen utama dalam produk makanan yang memiliki kadar protein tinggi baik dalam bentuk bebas maupun terikat pada makanan hewani seperti daging, ikan, susu, keju atau dari tumbuhan seperti jamur dan tomat.[1, 10]

Saat ditambahkan dalam makanan, MSG berfungsi sebagai penambah cita rasa, mirip seperti glutamat alami yang berbeda dari keempat rasa alami yaitu manis, asam, asin, dan pahit. Sebagai zat tambahan makanan, MSG dikategorikan sebagai penguat rasa atau protein nabati yang terhidrolisa. MSG meningkatkan nafsu makan, dan berat badan karena meningkatkan rasa makanan melalui stimulasi reseptor sensoris di mulut. Walaupun mampu meningkatkan rasa makanan dan nafsu makan, banyak laporan menyatakan bahwa MSG bersifat toksik pada hewan coba.[1, 10, 16, 18, 22-26]

2.4.1 Efek Toksik MSG Pada Hati

MSG dapat terurai dengan mudah dan menghasilkan glutamat bebas. Proses deaminasi glutamat menghasilkan ion amonium (NH_4^+) yang beracun kecuali didetoksifikasi di hati melalui proses siklus urea. Maka, dimungkinkan kelebihan ion amonium yang terjadi karena meningkatnya kadar glutamat setelah konsumsi MSG dapat merusak sel hepar. Kemungkinan kelebihan ion amonium merusak mitokondria melalui aktifasi jalur Ca_2^+ independen apoptosis intrinsik.[16, 26]

Pada penelitian lain juga didapatkan bahwa terjadi penurunan antioksidan pada hati seperti glutathione, katalase, dan superoxide dismutase

pada tikus yang diberi MSG. Selain itu pemberian MSG pada tikus juga memperlihatkan adanya stres oksidatif yang ditandai dengan adanya peroksidasi lemak, peningkatan aktivitas glutathione-s-transferase.[3, 8]

2.5 Madu

Madu adalah suatu bahan pangan manis yang dibuat lebah dari nektar bunga. Madu yang paling umum dikonsumsi manusia adalah madu yang diproduksi oleh lebah madu atau lebah dari genus *Apis*. Lebah madu merubah nektar menjadi madu melalui proses regurgitasi dan evaporasi. Para lebah menyimpan madu sebagai makanan utama di dalam sarangnya.

Rasa manis pada madu disebabkan oleh kandungan monosakarida fruktosa dan glukosa, dan memiliki tingkat kemanisan yang hampir sama dengan gula pasir. Madu memiliki sejarah yang panjang sebagai konsumsi manusia, dan dipakai dalam berbagai macam makanan dan minuman sebagai pemanis dan penambah cita rasa.

Lebah madu mengubah berbagai gula menjadi madu melalui proses regurgitasi yang diulangi beberapa kali sampai sebagian tercerna. Setelah melalui tahap regurgitasi terakhir, larutan madu masih memiliki kandungan air yang tinggi, maka dilanjutkan proses evaporasi dari sebagian besar air dan perubahan menggunakan enzim.[27]

Pada penelitian ini, peneliti menggunakan *Langnese Black Forest Honey* yang merupakan salah satu jenis madu embun yang dapat ditemukan di pasaran. Madu embun memiliki kandungan antioksidan yang cukup tinggi.[14]

2.5.1 Kandungan Nutrisi Pada Madu

Tabel 2. Kandungan Nutrisi Pada Madu[14]

Ingredient		Amount	Recommended Daily Intake[1]		
		in 100 g	1-4 years old	4-15 years old	After 15 years old
Carbohydrates	kcal	300	1000-1100	1400-2700	2400-3100
Proteins	g	0.5	13-14	17-46	44-59
Fats	g	0	-	-	-
Minerals	mg				
Sodium (Na)		1.6-17	300	410-550	550
Calcium (Ca)		3-31	600	700-1200	1000-1200
Potassium (K)		40-3500	1000	1400-1900	2000
Magnesium (Mg)		0.7-13	80	120-310	300-400
Phosphorus (P)		2-15	500	600-1250	700-1250
Zinc (Zn)		0.05-2	3	5-9.5	7-10
Copper (Cu)		0.02-0.6	0.5-1	0.5-1	0.5-1
Iron (Fe)		0.03-4	8	8-15	10-15
Manganese (Mn)		0.02-2	1-1.5	1.5-5	2-5
Chromium (Cr)		0.01-0.3	0.02-0.06	0.02-0.1	0.03-1.5
Selenium (Se)		0.002-0.01	0.001-0.004	0.001-0.006	0.003-0.007
Vitamins		**mg/kg**			
Phyllochinon (K)		ca. 0.025	15	20-50	60-70
Thiamin (B_1)		0.02-0.9	0.6	0.8-1.4	1-1.3
Riboflavin (B_2)		0.01-0.9	0.7	0.9-1.6	1.2-1.5
Niacin[2] (B_3)		0.10-2.7 (170-355)*	7	10-18	13-17
Panthothenic acid (B_5)		0.02-1.9	4	4-6	6
Pyridoxin (B_6)		0.01-0.32	0.4	0.5-1.4	1.2-1.6
Folic acid (B_9)		0.01-0.7	0.2	0.3	0.4
Ascorbic acid (C)		0.1-2.5 (52-62)*	60	70-100	100

1) Karbohidrat

Kandungan gula utama pada madu adalah monosakarida fruktosa dan glukosa. Selain dari kedua monosakarida tersebut, ada sekitar 25 jenis oligosakarida berbeda yang telah ditemukan. Saat pencernaan, karbohidrat utama yaitu fruktosa dan glukosa diserap dengan cepat kedalam darah dan bisa diolah untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh manusia. Dosis harian sebesar 20 gram madu akan memenuhi sekitar 3% dari kebutuhan energi.

2) Protein, enzim, dan asam amino

Madu mengandung sekitar 0,5% protein, terutama dalam bentuk enzim dan asam amino. Tiga enzim utama pada madu adalah diastase (amilase) yang mengubah pati atau glikogen menjadi unit yang lebih kecil, invertase (sukrase, glukosidase) bekerja mengurai sukrosa menjadi fruktosa dan glukosa serta sebagai glukos oksidase yang menghasilkan hidrogen peroksida dan asam glukonat dari glukosa. Glukos oksidase pada madu yang menghasilkan hidrogen peroksida, dapat memberikan efek anti bakteri pada rongga mulut.

3) Vitamin dan mineral

Jumlah vitamin dan mineral pada madu tidak banyak dan kontribusi madu pada kecukupan gizi tidak signifikan. Madu mengandung beberapa mineral. Dari sudut pandang gizi, mineral krom, mangan dan selenium sangat penting, terutama untuk anak usia 1-15 tahun. Sulfur, boron, kobalt, fluorin, iodine, molybdenum dan silicon juga penting pada kebutuhan nutrisi manusia, walaupun belum ada ketetapan mengenai angka kecukupan gizi untuk mineral tersebut.

Madu juga mengandung 0,3-0,5 mg/kg kolin dan 0,06-5 mg/kg asetilkolin. Kolin penting untuk funsi otak dan kardiovaskular, serta komposisi dan perbaikan membran sel, sedangkan asetilkolin berperan sebagai neurotransmitter.

2.5.2 Madu Sebagai Antioksidan

Stress oksidatif merupakan suatu keadaan ketidak seimbangan pada organisme antara produksi radikal bebas dan aktivitas perlindungan antioksidan. Perlindungan terhadap oksidasi dapat mencegah penyakit kronis.

Madu telah diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan termasuk glukos oksidase, katalase, asam askorbat, flavonoid, asam fenol, derifat caroten, produk *Maillard reaction*, berbagai asam organik, asam amino, protein. Diperkirakan antioxidant yang utama adalah asam fenol dan produk *Maillard reaction* berupa melanoidin. Secara umum, sifat antioksidan dan hepatoprotektif berhubungan satu sama lain, berupa berkurangnya radikal berbahaya akan menjaga hepar dari radikal berbahaya.

Pada publikasi di tahun 2012 sifat antioksidan madu ditelaah dan madu dianggap sebagai "*novel antioxidant*". Jurnal tersebut menyajikan beberapa penemuan bahwa madu dapat mengurangi stress oksidatif pada saluran pencernaan, hepar, pankreas, ginjal, organ reproduksi dan plasma.

Secara umum, sifat antioksidan dan hepatoprotektif berhubungan satu sama lain, berupa berkurangnya radikal berbahaya akan menjaga hepar dari radikal berbahaya. Penurunan stress oksidatif, sebagai hasil dari pemberian madu, diikuti dengan penurunan ukuran hepatosit yang

membesar dan edema, pemulihan kanalikuli empedu dan penurunan jumlah sel apoptosis.

Pada tikus yang dinduksi *N-ethylmaleimeide*, suplementasi madu secara signifikan mengembalikan level glutathione pada hati, mengurangi kongesti yang diinduksi *N-ethylmaleimeide* dan infiltrasi sel mononuklear pada hati. Selain itu, dari hasil penelitian lain menggunakan hewan coba dapat disimpulkan bahwa penurunan stress oksidatif pada hati dapat dihubungkan pada efek hepatoprotektif madu.[14, 28]