

BAB II

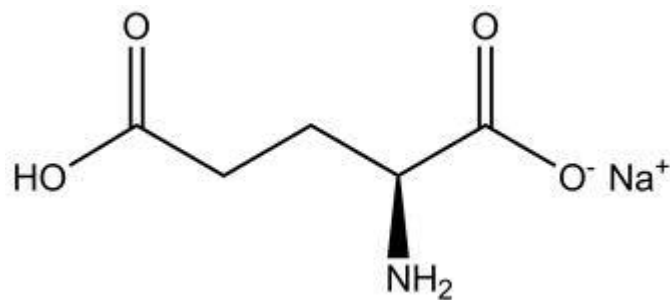
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Monosodium Glutamat

2.1.1 Definisi MSG

Monosodium glutamat adalah hasil dari purifikasi glutamat atau gabungan dari beberapa asam amino dengan sejumlah kecil peptida yang dihasilkan dari proses hidrolisa protein (*hydrolyzed vegetable protein/HVP*). Tubuh manusia dapat menghasilkan asam glutamat, sehingga asam glutamat digolongkan pada asam amino non esensial. Protein nabati mengandung 40% asam glutamat sedangkan protein hewani mengandung 11-22% asam glutamat.¹⁸

Monosodium glutamat adalah garam natrium dari asam glutamat (glutamic acid). MSG telah dikonsumsi secara luas didunia termasuk Indonesia dalam bentuk L-glutamic acid sebagai bahan penambah rasa makanan. Masyarakat Indonesia rata-rata mengkonsumsi MSG sekitar 0,6 g/kg BB.¹⁹



Gambar 1. Rumus Bangun MSG

(<https://bamkafmipa45.wordpress.com/2010/11/>)

Monosodium glutamat berbentuk tepung kristal berwarna putih yang mudah larut dalam air dan tidak berbau. MSG mempunyai rumus kimia $C_5H_8O_4NNaH_2O$ (Gambar 1) dengan persentase unsur pokok yang terkandung dalam MSG diataranya: glutamat 78,2%, Na 12,2%, H₂O 9,6%. Di dalam 1 gram MSG mengandung 0,122 Na.²⁰

2.2.2 Metabolisme MSG

Metabolisme glutamat menyebar luas ke jaringan tubuh. Konsumsi glutamat bebas akan meningkatkan kadar glutamat dalam plasma darah. Selanjutnya glutamat di dalam mukosa usus halus akan diubah menjadi alanin dan didalam hati akan diubah menjadi glukosa dan laktat. Kadar puncak MSG dalam plasma dipengaruhi oleh usia hewan coba, cara pemberian dan konsentrasi MSG dalam larutan. Pada hewan baru lahir metabolisme asam glutamat lebih rendah dari pada hewan dewasa. Pemberian MSG secara parenteral akan memberikan reaksi yang berbeda dengan pemberian MSG per oral karena pada pemberian secara parenteral, MSG tidak melalui usus dan vena portal. Sedangkan pada pemberian per oral, MSG akan melalui usus ke sirkulasi portal dan hati. Hati mempunyai kesanggupan untuk metabolisme asam glutamat ke metabolit lain. Oleh karena itu, apabila pemberian glutamat melebihi kemampuan kapasitas hati untuk metabolismenya, maka dapat menyebabkan peningkatan glutamat plasma.¹⁸

Glutamat menjalankan beberapa fungsi penting di dalam proses metabolisme di dalam tubuh, antara lain :

1) Substansi untuk sintesa protein

Diperkirakan 10-40% glutamat terkandung di dalam protein. *L-glutamic acid* merupakan bahan yang penting untuk sintesa protein. Asam glutamat memiliki karakter fisik dan kimia yang dapat menjadi struktur sekunder dari protein yang disebut rantai α .²¹

2) Pasangan transaminasi dengan α -ketoglutarate

L-glutamate disintesa dari ammonia dan α -ketoglutarate dalam suatu reaksi yang dikatalisir oleh L-glutamate dehydrogenase (siklus asam sitrat). Reaksi ini penting dalam biosintesa seluruh asam amino. Glutamat yang diserap ditransaminasikan dengan piruvat dalam bentuk alanin. Alanin dari hasil transaminasi dari piruvat, oleh asam amino dekarboksilat menghasilkan α -ketoglutarat atau oksaloasetat. Glutamat yang lolos dari metabolisme mukosa, dibawa melalui vena portal ke hati. Sebagian glutamat dikonversikan oleh usus dan hati dalam bentuk glukosa dan laktat, kemudian dialirkan ke darah perifer.²²

3) Prekursor glutamin

Glutamin dibentuk dari glutamat oleh glutamin sintase. Reaksi ini juga penting dalam metabolisme asam amino. Ammonia akan dikonversikan menjadi glutamin sebelum masuk ke sirkulasi. Glutamat dan glutamin merupakan mata rantai karbon dan nitrogen di dalam proses metabolisme karbohidrat dan protein.²³

4) Neurotransmitter

Glutamat adalah transmitter mayor di otak, berfungsi sebagai mediator untuk menyampaikan transmisi post sinaptik. Selain itu glutamat juga berfungsi sebagai prekursor dari neurotransmitter *Gamma Ammino Butiric Acid* (GABA).¹⁸

2.2.3 Efek MSG

New England Journal of Medicine melaporkan keluhan “Chinese Restaurant Syndrome” yang dialami beberapa orang setelah makan di restoran China. Keluhan tersebut meliputi rasa terbakar di dada, bagian belakang leher, dan lengan bawah, kebas-kebas pada bagian belakang leher yang menjalar ke lengan dan punggung : perasaan geli, hangat dan kelemahan diwajah, punggung atas, leher dan lengan, sakit kepala, mual, jantung berdebar-debar, sulit bernapas, mengantuk.⁶

MSG dapat menyebabkan berbagai efek patologis pada hewan coba seperti terganggunya sistem hormonal, neurotoksik, nefrotoksik, hepatotoksik, obesitas, gangguan penglihatan, dan gangguan pencernaan.^{10,11} Pemberian MSG secara kronis dilaporkan dapat mengakibatkan stres oksidatif pada hewan coba.^{12,14}

Penelitian yang dilakukan oleh A.O.Eweka yang memberikan MSG pada tikus Wistar dengan dosis 6 gr menyebabkan beberapa perubahan pada gambaran histologis ovarium berupa hipertrofi sel, dan degenerasi serta atrofi pada lapisan sel granulosa. Penemuan ini mengindikasikan bahwa dengan dosis yang lebih

tinggi akan memberikan pengaruh terhadap perkembangan oosit bahkan infertilitas.²⁴

A.O.Eweka juga melakukan penelitian efek MSG terhadap intestinum tikus. Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian 3g MSG mengakibatkan peningkatan basofil dan atrofi sel usus halus (duodenum dan jejunum) tikus pada gambaran histologinya. Pada dosis yang lebih tinggi yaitu 6g MSG, kerusakan usus halus lebih berat, pada gambaran histologis terlihat atrofi dan degenerasi sel.¹¹

MSG memiliki efek mutagenik yang termanifestasikan sebagai suatu mikronukleus. MSG yang diberikan pada mencit jantan dan betina dengan dosis 3 g/hari, 6 g/hari dan 9 g/hari menyebabkan terbentuknya mikronukleus pada sel darah merah sumsum tulang femur mencit. Pemberian MSG dosis 9 gram pada mencit jantan (jumlahnya 278) dan pada mencit betina (jumlahnya 244) menunjukkan jumlah mikronukleus yang lebih banyak.²⁵

2.2.4 Efek MSG terhadap duodenum

Pada Electron Journal Biomed dikatakan bahwa pemberian MSG pada tikus dapat mengakibatkan peningkatan enzim alkaline phosphatase (ALP) intestinum.²⁷ Perubahan keadaan fisiologi tersebut diduga berkaitan pula dengan perubahan gambaran histologi intestinum karena pada sel yang terjejas berat (sel mati) biasanya sel akan mengeluarkan kandungan enzim sitoplasma dan masuk ke dalam aliran darah sehingga dapat digunakan sebagai landasan diagnostik klinik, termasuk disini enzim alanine phosphatase (ALP).³² Intestinum pada kelompok

kontrol menunjukkan gambaran histologi yang normal yaitu villi tampak panjang, epitel kolumnar, beberapa kripte Lieberkuhn, kelenjar Brunner dan patche Payeri. Sedangkan intestinum pada kelompok perlakuan yang diberi MSG 6g menunjukkan peningkatan basofil pada nukleus, hipertrofi sel, dan distorsi epitel. Pada kelompok perlakuan yang diberi MSG 3g tidak terjadi perubahan pada kelenjar Brunner dan patche Payer.¹¹ Pada penelitian lain disebutkan terjadi peningkatan jumlah sel goblet dan sekresi mukosa intestinum.²⁷

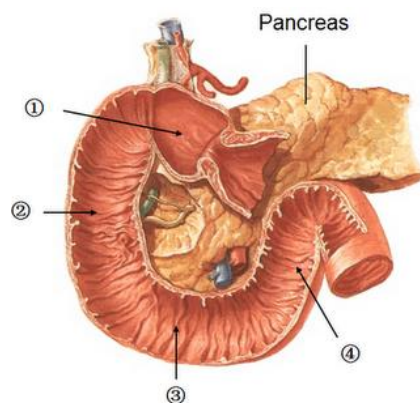
Peningkatan basofil merupakan indikasi bahwa ada peningkatan sintesis protein mukosa oleh retikulum endoplasma kasar sebagai konsekuensi dari peningkatan asupan makanan karena palabilitas MSG. Ini menguatkan fakta bahwa MSG menyebabkan peningkatan nafsu makan dan dengan demikian menyebabkan peningkatan berat badan dan obesitas.²⁵ Hipertrofi sel adalah hasil dari proliferasi sel karena peningkatan asupan MSG. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan terjadinya hipertrofi sel pada dosis 6g MSG sedangkan pada dosis 3g MSG tidak terjadi hipertrofi sel.¹¹ Pada penelitian tersebut juga disimpulkan bahwa dosis MSG yang lebih tinggi dan paparan MSG yang lebih lama mengakibatkan perubahan degeneratif dan atrofi yang diamati pada kelenjar Brunner bagian duodenum. Mekanisme bagaimana MSG dapat mengakibatkan perubahan degeneratif tersebut belum diketahui, masih diperlukan penelitian lebih lanjut.¹¹

Perubahan degeneratif telah dilaporkan mengakibatkan kematian sel yaitu kematian sel apoptosis dan nekrosis. Kedua jenis kematian tersebut berbeda secara morfologi dan biokimiawi. Kematian sel patologis dianggap sebagai

nekrosis yang disebabkan karena pengaruh dari luar sel seperti osmotik, suhu, toksin, radikal bebas, dan trauma.²⁶ MSG disebutkan bertindak sebagai toksin dan radikal bebas bagi intestinum yang dapat mengakibatkan nekrosis. Derajat nekrosis tergantung pada besar dan lama paparan toksin dan radikal bebas. Proses nekrosis seluler melibatkan gangguan struktural dan fungsional integritas membran sel.¹¹

2.2 Duodenum

2.2.1 Anatomi Duodenum



Gambar 2. Anatomi Duodenum

(<http://medicina-islamica-lg.blogspot.com/2012/02/anatomi-fisiologi-intestinum-tenue.html>)

Duodenum merupakan bagian intestinum dengan panjang dari duodenum \pm 25 cm, dimulai dari akhir pylorus lambung, disebelah kanan tulang belakang pada vertebra lumbal 1, kemudian membentuk C-shaped curve mengelilingi kaput pankreas dan akhirnya berhubungan dengan jejunum disebelah kiri vertebra

lumbal 2. Duodenum merupakan bagian paling proksimal, paling lebar, paling pendek, dan paling sedikit pergerakannya dari bagian usus halus lainnya.²⁸⁻²

2.2.2 Histologi dan Fisiologi Duodenum

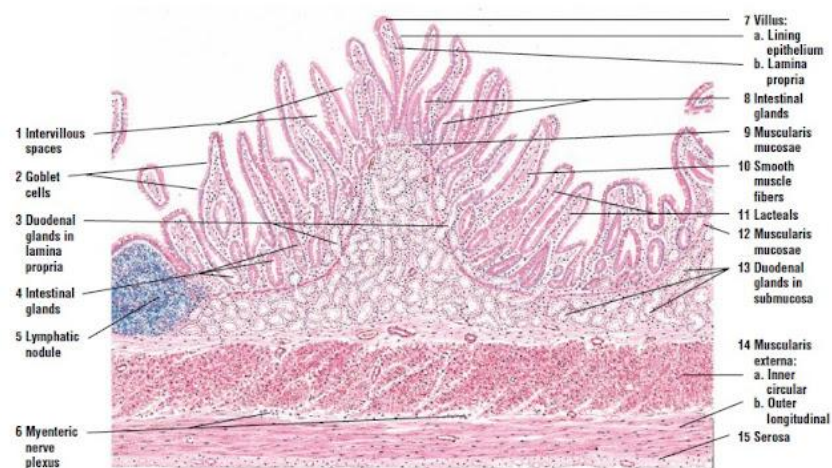


FIGURE 13.1 ■ Duodenum of the small intestine (longitudinal section). Stain: hematoxylin and eosin. Low magnification.

Gambar 3. Gambaran Histologi Duodenum potongan Transversal (<http://eleshmeraa.blogspot.com/2013/06/histologi-usus.html>)

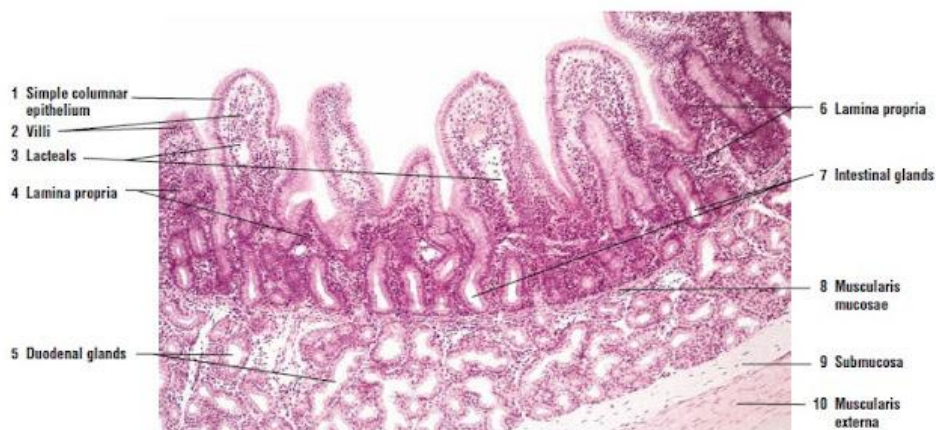


FIGURE 13.2 ■ Small intestine: duodenum (transverse section). Stain: hematoxylin and eosin. $\times 25$.

Gambar 4. Gambaran Histologi Duodenum Potongan Longitudinal (http://eleshmeraa.blogspot.com/2013_06_01_archive.html)

Dinding duodenum terdiri atas empat lapisan:

1) Lapisan mukosa

Pada lapisan mukosa terdapat epitel, lamina propria, dan muskularis mukosa. Intestinum ditandai oleh banyak tonjolan mirip jari yang disebut vili. Adanya vili ini menyebabkan peningkatan lapisan permukaan menjadi 10 kali lipat. Terdapat sel goblet yang terpusat pucat dan kelenjar intestinal (kripte Lieberkuhn) tubuler pendek di lamina propria. Vili merupakan modifikasi permukaan mukosa. Di antara vili terdapat ruang intervalus. Epitel melapisi masing-masing vilus dan kelenjar intestinal. Setiap vilus memiliki bagian tengah lamina propria, berkas otot polos yang meluas ke dalam vili dari muskularis mukosa, dan sebuah pembuluh limfe sentral yaitu lakteal. Kripte Lieberkuhn terletak di lamina propria dan bermuara ke dalam intervalus.^{30,31} Pada intestinum juga terdapat tonjolan halus mirip rambut disebut mikrovili yang membentuk membran plasma (*brush border*) mengandung enzim enterokinase, disakaridase, dan aminopeptidase. Adanya *brush border* menyebabkan peningkatan lapisan permukaan menjadi 20 kali lipat.³¹ Pada irisan duodenum tertentu, kelenjar submukosa duodenal meluas ke dalam lamina propria. Lamina propria juga mengandung serat jaringan ikat halus dengan sel retikuler, jaringan limfoid difus, dan nodulus limfoid.³⁰

2) Lapisan submukosa

Lapisan submukosa duodenum hampir terisi penuh oleh kelenjar duodenal (kelenjar Brunner) yang merupakan ciri khas dari duodenum. Kelenjar ini

tidak terdapat di bagian lain intestinum (jejenum dan ileum) dan kolon. Muskularis mukosa terputus jika kelenjar duodenal menembus ke dalam lamina propria. Sekresi dari kelenjar Brunner masuk di dasar kript Lieberkuhn.³⁰

3) Lapisan Muskularis

Potongan longitudinal duodenum muskularis externa terdiri atas lapisan otot polos sirkuler dalam dan lapisan longitudinal luar, diantaranya terdapat jaringan ikat.³⁰

4) Lapisan serosa

Lapisan serosa mengandung sel jaringan ikat, pembuluh darah, dan sel adiposa. Serosa membentuk lapisan terluar bagian pertama duodenum.³⁰

Ciri khas duodenum adalah adanya kelenjar Brunner tubuloasiner yang bercabang di submukosa. Duktus ekskretoriusnya menembus muskularis mukosa untuk mencurahkan sekresinya di dasar kelenjar intestinal. Kelenjar duodenal mengeluarkan atau membebaskan produknya ke dalam lumen sebagai respon terhadap masuknya kimus asam dari lambung dan stimulasi parasimpatis oleh saraf vagus.³⁰

Fungsi utama kelenjar Brunner adalah melindungi mukosa duodenum dari isi lambung yang sangat korosif. Sekresi mukus dan ion bikarbonat yang alkalis dari kelenjar duodenal yang masuk ke duodenum, menetralkan kimus asam sehingga tercipta lingkungan yang lebih sesuai untuk enzim pencernaan yang masuk ke duodenum dari pankreas. Kelenjar Brunner juga diperkirakan

menghasilkan hormon polipeptida yaitu urogastron. Hormon ini menghambat sekresi asam hidroklorida oleh sel parietal lambung dan meningkatkan proliferasi epitel di usus halus.³⁰

2.2.3 Histopatologi Duodenum

Dalam kondisi normal sel berada dalam keadaan homeostatis, dimana terdapat keseimbangan sel dengan lingkungan sekitar. Sel yang terjejas didefinisikan sebagai satu rangkaian perubahan biokimia atau morfologi yang terjadi ketika kondisi homeostatis mengalami gangguan hebat.³²

Kerusakan atau kematian sel dapat melalui berbagai cara, antara lain:³²

1) Disrupsi mekanikal

Trauma langsung yang kuat akan menyebabkan robeknya membran sel, sitoplasma tertumpah keluar sehingga sel rusak.

2) Kegagalan integritas fungsional membran

Kerusakan membran dapat disebabkan karena sitolisis, tertutupnya saluran ion spesifik, kegagalan pompa ion, perubahan lipid dan ikan silang dari protein membran. Pada epitel mukosa duodenum, kegagalan integritas fungsional dapat dinilai dengan skor Manja.³³

Tabel 2. Integritas Epitel Mukosa Duodenum

No.	Skor	Integritas Epitel Mukosa Duodenum
1.	0	Tidak ada perubahan patologis
2.	1	Deskuamasi epitel
3.	2	Erosi permukaan epitel (gap 1-10 sel epitel/ lesi)
4.	3	Ulserasi epitel (gap >10 sel epitel/lesi)

3) Tertutupnya jalur metabolik

Gangguan metabolik intraseluler terjadi akibat penutupan satu atau dua jalur metabolik yang kemudian dapat menyebabkan kerusakan sel membran.

4) Rusaknya atau hilangnya DNA

5) Defisiensi metabolit yang penting

Defisiensi setiap metabolit penting seperti vitamin, oksigen, glukosa atau hormon akan merusak sel. Metabolit tersebut penting sebagai antioksidan yang melindungi sel dengan melepas radikal bebas serta sebagai sumber energi.

2.3 Madu

2.3.1 Komposisi dan Manfaat Madu

Madu mengandung beberapa komponen umum yang terdapat didalamnya, yaitu glukosa, asam organik, protein, ragi, vitamin, bijih renik, minyak, zat-zat berwarna pigmen dan garam mineral seperti potassium, belerang, kalsium, sodium, fosfor, magnesium, besi, mangan. Komposisi madu dan kandungan kimia madu tercantum pada tabel dibawah ini.³⁴

Tabel 3. Komposisi umum madu

Kandungan	Rata-rata	Kisaran	Deviasi Standar
Fruktosa/Glukosa	1,23	0,76 – 1,86	0,126
Fruktosa%	38,38	30,91 – 44,26	1,77
Glukosa%	30,31	22,89 – 44,26	3,04
Maltosa%	7,3	2,7 – 16,0	2,1
Sukrosa%	1,31	0,25 – 7,57	0,87
Gula%	83,27		

Tabel 3. Komposisi umum madu

Kandungan	Rata-rata	Kisaran	Deviasi Standar
Mineral%	0,169	0,020 – 1,028	0,15
Asam bebas	0,43	0,13 – 0,92	0,16
Nitrogen	0,041	0,133	0,026
Air%	17,2	13,4 – 22,9	1,5

Tabel 4. Komposisi vitamin dan mineral madu

Nutrisi	Unit	Jumlah Rata-rata dalam 100 gr Madu	Rekomendasi Rata-rata dalam 100 gr Madu	Rekomendasi Kebutuhan Sehari
Kalori	Kkal	304		2.800
Vitamin :				
A	IU	-		5.000
B1 (thiamin)	mg	0,004-0,006		1,5
B2 (riboflavin)	mg	0,002-0,06		1,7
Asam nikotinat (niasin)	mg	0,11-0,36		20
B6 (piridoksin)	mg	0,008-0,32		2,0
Asam pantotenat	mg	0,02-0,11		10
Asam folat	mg	-		0,4
B12 (sianokobalamin)	mg	-		6
C	IU	2,2-2,4		60
D	IU	-		400
E (tokoferol)	-	30		
Biotin	-	0,3		
Mineral :				
Kalsium	mg	4-30		1.000
Klorin	mg	2-20		-
Tembaga	mg	0,01-0,12		
Yodium	mg	-		0,15
Besi	mg	1-3,4		18
Magnesium	mg	0,7-13		400
Fosfor	mg	2-60		1,00
Kalium	mg	10-470		-
Natrium	mg	0,6-40		-
Seng	mg	0,2-0,5		15

Enzim, vitamin, mineral yang terkandung dalam madu dikatakan dapat membantu pertumbuhan dan perbaikan jaringan.³⁵ Madu memiliki banyak peranan penting bagi tubuh secara umum, yaitu sebagai antimikroba, antikanker, antiperdarahan, mengobati luka, kecantikan kulit wanita, bermanfaat untuk wanita hamil dan menyusui, memperingan masa persalinan, sebagai obat anemia anak, membantu pertumbuhan tulang dan gigi anak, melindungi pencernaan anak serta sebagai antioksidan. Berdasarkan uji klinik, madu berguna sebagai sumber nutrisi yang bernilai tinggi, mereduksi inflamasi dan udem, stimulasi epitelisasi dan regenerasi jaringan, mudah larut dalam darah, membantu proses pembekuan darah, menetralsir kadar asam dalam darah, menstabilkan tekanan darah, meningkatkan hemoglobin, meningkatkan imunitas, mudah diserap tubuh, menguatkan kerja hepar dan jantung, tidak menimbulkan obesitas serta menurunkan kadar kolesterol berbahaya.^{36,37}

2.3.2 Manfaat Madu sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi

Istilah stres oksidatif menggambarkan ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh. Madu telah dilaporkan mengandung antioksidan seperti oksidase glukosa, katalase, asam askorbat, flavonoid, asam fenolik, karoten, asam organik, asam amino dan protein. Antioksidan utama dari madu adalah asam fenolik dan flavonoid.³⁶ Asam fenolik dan flavonoid tersebut dapat mempercepat proses penyembuhan kerusakan jaringan akibat radikal bebas.³⁸

Penyebab paling sering inflamasi pada jaringan tubuh adalah radikal bebas. Potensi antioksidan dan antiinflamasi dari madu diduga saling berhubungan. Pemberian madu memiliki efek positif pada percobaan penyakit radang usus pada tikus. Madu sama efektifnya dengan prednisolon sebagai pengobatan inflamasi pada kolitis. Mekanismenya yaitu madu mencegah pelepasan radikal bebas oleh jaringan yang mengalami proses inflamasi. Pengurangan inflamasi ini bisa disebabkan karena efek bakterial yang terkandung dalam madu atau efek antiinflamasi secara langsung. Pada sebuah penelitian yang dilakukan terhadap kelinci yang mengalami peradangan, madu terbukti menurunkan infiltrat neutrofil dan aktivitas myeloperoksidase.³⁶ Flavonoid yang terkandung dalam madu terbukti dapat menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α and IL-1 β . Ekspresi iNOS dan produksi oksigen reaktif juga terhambat secara signifikan.³⁹

Madu dapat bertindak sebagai antioksidan yang melindungi serta memperbaiki intestinum tikus dari bahaya mukositis akibat induksi methrotexat.¹⁷ Efek antioksidan dan antiinflamasi oleh madu terhadap traktus gastrointestinal yaitu memperbaiki kerusakan *brush border* intestinum.³⁹