

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Monosodium glutamat (MSG) merupakan garam natrium dari asam glutamat yang termasuk asam amino non esensial dan dijumpai berlimpah dari bahan segar di alam.<sup>1,2</sup> Masyarakat telah mengonsumsi MSG sebagai penyedap masakan untuk merangsang selera makan secara luas di berbagai belahan dunia.<sup>3,4</sup> Keamanan penggunaan MSG sendiri masih menjadi kontroversi. *Advisory Committee on Hypersensitivity to Food Constituent* di FDA dan WHO menyatakan konsumsi MSG aman dan tidak berbahaya bagi kesehatan, walaupun telah banyak laporan yang menyatakan sebaliknya.<sup>5,6</sup> Beberapa orang mengonsumsi makanan yang mengandung MSG dapat menyebabkan perasaan terbakar, tekanan pada wajah, dan nyeri pada dada. Gejala ini dikenal dengan *Chinese restaurant syndrome*.<sup>7,8</sup> Selain itu, MSG juga dapat memicu asma, sakit kepala, urtikaria, nyeri abdomen, dermatitis atopi, neuropati, granulomatosis orofaring, gangguan neuropsikiatri, gangguan kognitif dan takikardi ventrikel.<sup>9,10</sup> Monosodium glutamat (MSG) juga banyak dilaporkan bersifat toksik terhadap organ hepar.<sup>3,11,12</sup>

Sebagian besar masyarakat Indonesia mengonsumsi monosodium glutamat (MSG) rata-rata sebanyak 0,6 gr/hari oleh.<sup>13</sup> Taiwan adalah negara dengan konsumsi MSG yang paling tinggi mencapai 3 gr per hari sedangkan Italia adalah negara yang paling rendah dalam mengonsumsi MSG yaitu 0,4 gr per hari.<sup>13</sup>

Monosodium Glutamat (MSG) yang dikonsumsi akan berdisosiasi menjadi glutamat, kemudian direabsorpsi di rongga usus dan masuk secara langsung melalui vena porta ke dalam hepar.<sup>11,14</sup> Apabila glutamat ini dikonsumsi secara berlebihan, maka glutamat tidak akan dimetabolisme oleh hepar secara optimal sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan glutamat yang dapat menyebabkan kegagalan fungsi hepar. Selain itu, hepar akan rentan untuk mengalami adanya stres oksidatif yang dapat menimbulkan kerusakan sel.<sup>11,12</sup>

Pemberian MSG pada dosis 3 gr dan 6 gr pada tikus dewasa secara oral selama 14 hari berturut-turut dapat menghambat perkembangan sel-sel hati, bahkan dosis peroral 6 gr/hari selama 14 hari akan merangsang efek parasimpatis dan menghasilkan asetilkolin dalam darah sehingga kolinesterase meningkat dalam plasma, masuk ke dalam hepar dan menyebabkan dilatasi vena sentralis, lisis eritrosit, kerusakan hepatosit, nekrosis serta atrofi.<sup>12</sup> Pemberian MSG secara subkutan dengan dosis 4 mg/gr dan 8 mg/gr selama 6 hari pada mencit jantan menyebabkan peningkatan kadar glukosa dan peningkatan glutamat yang menyebabkan adanya peroksidasi lipid, peningkatan kadar *glutathione reductase* (GR) dan protein yang terikat *glutathione* serta penurunan aktivitas enzim *Glutathione Peroksidase* (GPx) dan *Glutathione-S-Transferase* (GST).<sup>12,17</sup> Peningkatan glutamat ekstrasel pada kultur sel HepG2 manusia secara *in vitro* dapat menyebabkan penurunan *glutathione* intrasel, aktivasi *12-lypoxigenase*, akumulasi peroksida intrasel, aktivasi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) dependen kanal  $Ca^{2+}$ , peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) mitokondria, peningkatan  $\alpha$ ketoglutarat dan ion ammonium yang dikatalisa oleh

enzim alanin transaminase (ALT) yang mendukung terjadinya kerusakan sel. Hasil-hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa konsumsi MSG dapat mengganggu fungsi hepar.<sup>16,17,18,19</sup>

Organ hepar memiliki antioksidan alami untuk menangkal radikal bebas. Apabila jumlah radikal bebas yang salah satunya diakibatkan oleh konsumsi MSG ini berlebihan, maka fungsi hepar akan terganggu dan antioksidan alami hepar tidak akan mampu melawan oksidan tersebut sehingga hepar membutuhkan antioksidan eksogen. Salah satu antioksidan eksogen ini adalah terkandung di dalam madu. Madu memiliki banyak peranan antara lain sebagai sumber nutrisi yang bernilai tinggi, mereduksi inflamasi dan udem, regenerasi jaringan, membantu proses koagulasi, mestabilkan tekanan darah, meningkatkan imunitas, menguatkan kerja hepar dan jantung dan dapat menurunkan kadar kolesterol yang berbahaya, serta sebagai antioksidan.<sup>20-22</sup> Madu memiliki aktivitas antioksidan dengan komponen senyawa fenolik, *chrysin*, *pinobanksin*, vitamin C, vitamin E, beta karoten, SOD (*Superoxide dismutase*), katalase, *pinicembrin*, dan senyawa flavonoid seperti *fisetin*, *kampferol*, *acetin*, *tamarixetin*, *galangin*, *luteolin*, *quersetin*, dan *apigenin*.<sup>23,24</sup>

Madu dapat mencegah kerusakan sel hepar akibat paparan paracetamol, asap kendaraan bermotor, natrium siklamat dan senyawa oksidan lainnya sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.<sup>25,26</sup> Penelitian mengenai efek protektif madu terhadap hepar yang diinduksi *metanil-yellow* membuktikan bahwa terdapat peningkatan fungsi hati dari komponen antioksidan madu terhadap stress oksidatif dengan mempertahankan *antioxidant enzymes* intrasel.<sup>27</sup> Hasil penelitian

ini adalah penurunan jumlah *AGE (advanced glycation end )* dan *nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B)* yang merupakan penanda adanya stress oksidatif di hepar.<sup>27</sup> Selain itu, Penelitian lain membuktikan adanya penurunan *malondealdehyde (MDA)*, peningkatan *catalase activity (CAT)* dan *total antioxydant status (TAS)* dalam percobaan pemberian madu pada tikus yang dipapari oksidan.<sup>28,29,30</sup>

Madu dapat menjadi celah sebagai solusi permasalahan dalam mengantisipasi adanya efek negatif dari MSG khususnya terhadap hepar berdasarkan potensi yang telah dibuktikan dari penelitian sebelumnya. Penelitian ini menjadi relevan karena belum pernah ada penelitian yang membahas mengenai efek protektif madu terhadap hepar yang diinduksi MSG. Madu memiliki antioksidan yang mampu berinteraksi secara sinergis dengan antioksidan alami dalam hepar untuk menangkal oksidan dan meningkatkan fungsi hepar, sehingga diharapkan madu dapat digunakan secara efektif sebagai agen antioksidan yang protektif terhadap hepar.

## **1.2 Permasalahan Penelitian**

Apakah pemberian madu secara dosis bertingkat dapat berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus wistar jantan yang diinduksi monosodium glutamat.

### **1.3 Tujuan Penulisan**

#### **1.3.1 Tujuan umum**

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya pengaruh pemberian madu secara dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus wistar jantan yang diinduksi monosodium glutamat.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah

1. Mengetahui gambaran mikroskopis hepar tikus wistar jantan yang diinduksi monosodium glutamat.
2. Mengetahui gambaran mikroskopis hepar tikus wistar jantan yang diinduksi monosodium glutamat, kemudian diberikan madu dosis bertingkat.
3. Menganalisis perbedaan gambaran mikroskopis hepar tikus wistar jantan yang diinduksi monosodium glutamat antara tikus wistar yang diberi dosis bertingkat madu dengan yang tidak diberi madu.

### **1.4 Manfaat Penulisan**

#### **1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan**

Memberikan data ilmiah tentang potensi madu sebagai agen protektor terhadap hepar sebagai antioksidan yang dapat melawan radikal bebas.

#### **1.4.2 Manfaat untuk pelayanan kesehatan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk dokter dan tenaga kesehatan lain dalam memanfaatkan madu yang berpotensi sebagai agen protektor dan terapi masalah kesehatan.

#### **1.4.3 Manfaat untuk masyarakat**

1. Memberikan informasi bagi masyarakat mengenai pengaruh buruk monosodium glutamat terhadap organ tubuh manusia khususnya hepar.
2. Sebagai bahan informasi kepada masyarakat terkait potensi madu dan mekanismenya dalam mengurangi pengaruh buruk monosodium glutamat.

#### **1.4.4 Manfaat untuk penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk penelitian-penelitian berikutnya dalam berbagai lintas disiplin ilmu.

#### **1.5 Keaslian Penelitian**

Beberapa penelitian mengenai madu terhadap gambaran mikroskopis organ tubuh seperti hepar, paru, ginjal, dan lambung telah dipublikasikan. Namun belum ada penelitian yang membahas tentang pengaruh pemberian madu dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus wistar jantan yang diinduksi monosodium glutamat. Beberapa penelitian yang sudah dilakukan mengenai pengaruh madu dan monosodium glutamat terhadap organ-organ pada tikus ataupun mencit dapat dilihat pada tabel 1:

**Tabel 1.** Penelitian Sebelumnya Mengenai Madu dan MSG.

	PENELITI DAN JUDUL	METODE	HASIL
1	Ibrahim OMS, Abdulhamza NN, Khudair H. <i>Some Hematological and Histological Impact of sub-acute exposure to Mono Sodium Glutamate in Mice</i> . Scientific Conference. 2012. <sup>31</sup>	<p>Penelitian eksperimental desain <i>The Post Test Only Controlled Group Design</i> selama 14 hari. Subjek penelitian adalah Tikus wistar berjumlah 15 ekor dibagi menjadi tiga kelompok A , B dan C masing-masing 5 ekor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelompok A diberi 3 gram/kg MSG</li> <li>• Kelompok B diberi 6 gram/kg MSG</li> <li>• Kelompok C tanpa diberi MSG.</li> </ul> <p>Tikus-tikus dikorbankan pada hari kelima belas dari percobaan .</p>	<p>Hasil bermakna (<math>p &lt; 0,01</math>) dengan gambaran nukleolus sel hepar yang membesar pada kelompok A diberi 3gram MSG dan B diberi 6 gram MSG dibandingkan dengan kelompok C tanpa diberi MSG selama empat belas hari.</p>
2	Afeefy A, Mahmoud M, Arafa M. <i>Effect of Honey on Monosodium Glutamate Induced Nephrotoxicity</i> . <i>Journal of America science</i> .2012. <sup>32</sup>	<p>Penelitian eksperimental menggunakan 60 tikus wistar dibagi dalam 3 kelompok dengan perlakuan selama 30 hari :</p> <p>Kelompok 1: tikus diberi saline (1cc)</p> <p>kelompok 2: tikus diberi MSG (6mg/g) dalam dalam 1 cc saline</p> <p>kelompok 3: tikus diberi MSG (6mg/g) dan madu 2mg / tikus</p>	<p>Pemberian madu meningkatkan perbaikan secara bermakna pada perubahan histologis ginjal yang diinduksi MSG.</p>
3	Maulida A, Ilyas S, Hutahaeen S. Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E Terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit ( <i>Mus Musculus L.</i> ) Yang Dipajankan Monosodium Glutamat (MSG).	<p>Penelitian eksperimental selama 30 hari dan terdiri atas 6kelompok masing-masing 5 ekor mencit. Kelompok kontrol negatif (K-) tanpa perlakuan, kelompok 2 merupakan kelompok kontrol positif (K+) dengan diberikan castrol oil 0,3ml. Perlakuan P1 diberikan MSG dengan dosis 4mg/g BB per hari. P2 diberi MSG dan Vitamin C diberikan dengan dosis 0,26 mg/g BB dilarutkan dalam 0,2 ml akuades, dan diberikan 1 kali sehari. P3 diberi</p>	<p>Efek pemulihan sel-sel hepatosit yang rusak akibat MSG mencapai 80%. Secara statistik, skor kerusakan hepatosit antara P3, P4 tidak berbeda dengan kontrol (K- dan K+) (<math>P &gt; 0,05</math>). Pemberian vitamin E, baik secara tunggal maupun kombinasi dengan vitamin C,</p>

**Tabel 1.** Penelitian Sebelumnya Mengenai Madu dan MSG (Lanjutan)

PENELITI DAN JUDUL	METODE	HASIL
Repository FMIPA USU.2010. <sup>33</sup>	MSG dan Vitamin E diberikan dengan dosis 0,026 mg/g BB yang dilarutkan dalam <i>castrol oil</i> 0,3ml dan diberikan 1 kali dalam sehari. P4 diberi MSG, vitamin E dalam <i>Castrol oil</i> dan vitamin C.	mampu memulihkan efek kerusakan hepatosit yang diakibatkan oleh MSG.
4 Tawfik MS, Al-badr N. <i>Adverse Effects of Monosodium Glutamate on Liver and Kidney Functions in Adult Rats and Potential Protective Effect of Vitamins C and E. Scientific reasearch.</i> 2012 <sup>34</sup>	Penelitian eksperimental dengan perlakuan terhadap tikus wistar yang dipilih secara acak menjadi tujuh kelompok; Kelompok 1 sebagai kontrol dan dan kelompok 2-7 adalah kelompok perlakuan. Grup 2 dan 3 diberi MSG 0,6 mg/g dan 1,6 mg/g masing-masing setiap hari ; kelompok 4 dan 5 diberikan MSG 0,6mg/g dan berat 1,6 mg/g tubuh masing-masing kemudian ditambah 0,3mg/g berat badan vitamin C setiap hari ; kelompok 6 dan 7 diberikan MSG 0,6 mg/g dan 1,6 mg/g masing-masing kemudian ditambah 0,2 mg/g vitamin E setiap hari selama 14 hari berturut-turut.	Mono sodium glutamat ( MSG ) pada dosis rendah mampu menghasilkan perubahan dalam berat badan dan fungsi hati dan ginjal secara signifikan (p<0.05).Pada penelitian ini Vitamin C dan Vitamin E telah terbukti untuk melindungi dan memulihkan hati dan ginjal dengan menghambat kerusakan oksidatif.
5 Rizqiana M. Pengaruh Hepatoprotektor Madu Terhadap Kerusakan Histologis Sel Hepar Mencit (Musculus) Yang Diberi Perlakuan Natrium Siklamat. Skripsi FK UNS. 2010 <sup>24</sup>	Jenis penelitian Eksperimental desain <i>The Post Test Only Controlled Group Design.</i> Subjek penelitian yang digunakan adalah mencit <i>Mus musculus</i> jantan usia 2–3bulan dengan berat badan $\pm 20$ gram.	Pemberian larutan madu dosis II yaitu 0,4 mL/20 gram BB mencit selama 14hari berturut-turut dapat mengurangi kerusakan sel hepar mencit akibat pemberian natrium siklamat.



**Tabel 1.** Penelitian Sebelumnya Mengenai Madu dan MSG (Lanjutan)

	PENELITI DAN JUDUL	METODE	HASIL
6	Aprilia E. Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit Jantan Dewasa (Mus Musculus L). Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. 2012 25	Penelitian eksperimental murni dengan <i>post test only cintrol group design</i> dengan rancangan penelitian pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P) sbb: K- : Pakan standar, K+ : Diberi MSG 4 mg/gr yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0.9% secara intraperitoneal setiap hari selama 35 hari, P1 : Diberi MSG 4 mg/gr yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0.9% secara intraperitoneal setiap hari selama 35 hari + diberi vitamin C 0,07 mg/gr dalam 0,5 ml aquades selama 15 hari, P2: diberi MSG 4mg/gr yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0.9% secara intraperitoneal setiap hari selama 35 hari + diberi vitamin C 0,2 mg/gr selama 15 hari, P3 : diberi MSG 4 mg/gr yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0.9% secaraintraperitoneal setiap hari selama 35 hari + diberi vitamin C 0,6 mg/gr berat badan yang dilarutkan dalam 0,5 ml aquadest secara oral setiap selama 15 hari.	Hasil penelitian didapatkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada Kelompok K- dan K+, K- dan P1, K- dan P2, K- dan P3, K+ dan P1, K+ dan P2, P1 dan P2 juga pada P1 dan P3. Sedangkan pada K+ dan P2 juga pada P1 dan P2 tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).
7	Al-Malki AL, Sayed AAR. <i>Bees' honey attenuation of metanil-yellow-induced hepatotoxicity in rats.</i> Hindawi Publishing- Evidence Based Complementary Alternative Medicine. 2013. <sup>27</sup>	Tikus dibagi menjadi 7 kelompok. •Kelompok 1: kontrol. •Kelompok 2-4: diberi perlakuan dengan pemberian Metanil-yellow dengan dosis 50 mg/kg (kel.2) , 100 mg/kg (kel.3), dan 200mg / kg (kel.4). •Kelompok 5-7: diberikan <i>Metanil-yellow</i> dengan dosis 50 mg/kg (kel. 5), 100 mg/kg (kel. 6), dan 200mg / kg (kel. 7) kemudian diberi madu 2,5 mg/kg berat badan setiap hari selama 8 minggu	Pemeriksaan hepar menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ ) bahwa madu lebih mengurangi degenerasi lemak, vakuolisasi sitoplasma, dan nekrosis pada tikus yang diinduksi <i>metanil-yellow</i> .

**Tabel 1.** Penelitian Sebelumnya Mengenai Madu dan MSG (Lanjutan)

	PENELITI DAN JUDUL	METODE	HASIL
8	As'ari H. Efek Pemberian Madu Terhadap Kerusakan Sel Hepar Mencit ( <i>Mus Musculus</i> ) Akibat Paparan Parasetamol. Skripsi FK UNS. 2009. <sup>26</sup>	<p>Penelitian eksperimental laboratorik dengan <i>post test only controlled group design</i>. Sampel berupa mencit (<i>Mus musculus</i>) jantan, 28 ekor dibagi dalam 4kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelompok kontrol (K), mencit diberi aquades 0,2 ml peroral perhari selama 14 hari.</li> <li>• Kelompok perlakuan 1 (PI), mencit diberi aquades 0,2 ml peroral perhari selama 14 hari dan parasetamol dosis 0,1 ml/20 gr BB mencit pada hari ke-12, 13 dan 14.</li> <li>• Kelompok perlakuan 2 (PII), mencit diberi madu dosis 0,04ml/20 gr BB mencit selama 14 hari dan parasetamol dosis 0,1 ml/20 gr BB mencit pada hari ke- 12, 13 dan 14.</li> <li>• Kelompok perlakuan 3 (PIII), mencit diberi madu dosis 0,08ml/20 gr BB mencit dan parasetamol dosis 0,1 ml/20 gr BB mencit pada hari ke-12, 13 dan 14.</li> </ul>	<p>Perbedaan yang signifikan pada semua pasangan antar kelompok kecuali pada kelompok PI-PIII, terdapat perbedaan yang tidak signifikan. Disimpulkan bahwa Madu dapat mengurangi kerusakan sel hepar mencit (<i>Mus musculus</i>) akibat paparan parasetamol tetapi pada peningkatan dosis madu yang melebihi dosis tertentu, tidak meningkatkan efek proteksinya terhadap kerusakan sel hepar mencit.</p>
9	Simanjuntak L. Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Gambaran Histologis Hati Mencit ( <i>Mus musculus</i> L) yang Dipapari Monosodium Glutamat. Tesis FK USU. 2010. <sup>35</sup>	<p>Penelitian ini adalah eksperimental mikroskopis, terdiri dari 5 kelompok :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelompok 1 diberi larutan NaCl 0,9 % sebagai kelompok kontrol.</li> <li>• Kelompok 2, 3, 4, dan 5 diberi MSG 4 mg/g berat badan secara intraperitoneal dan Vitamin C 0,2 mg/g berat badan secara oral selama 30hari.</li> </ul>	<p>Pengaruh pemberian vitamin C terhadap degeneratif lebih besar dari pengaruh pemberian vitamin C terhadap nekrosis hati mencit yakni 67.8% (Skala 3) berbanding 16.2% (Skala 1).</p>

**Tabel 1.** Penelitian Sebelumnya Mengenai Madu dan MSG (Lanjutan)

	PENELITI DAN JUDUL	METODE	HASIL
10	Abdel-moneim WM, Ghafeer HH. The Potential Protective Effect Of Natural Honey Against Cadmium-Induced Hepatotoxicity And Nephrotoxicity. <i>Mansoura Journal-Forensic Clinical and Toxicology</i> . 2007. <sup>36</sup>	Penelitian <i>post test only controlled group design</i> selama 4 minggu, 30 tikus jantan, tiga kelompok : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelompok I sebagai kontrol dengan injeksi intraperitoneal 1 ml salin.</li> <li>• Kelompok II diinjeksi intraperitoneal harian dengan 0.5mg / kg kadmium klorida dilarutkan dalam 1 ml saline .</li> <li>• Kelompok III diberi dengan 0,5 mg / kg cadmium klorida Intraperitoneal dan 0.05 ml madu alami dicampur dengan air per oral</li> </ul>	Pemberian madu meningkatkan perbaikan secara signifikan ( $p < 0.01$ ) pada histologi ginjal dan hepar yang diinduksi cadmium.
11	Wongnawa M, et al. The protective potential and possible mechanism of <i>Phyllanthus amarus</i> Schum. & Thonn. aqueous extract on paracetamol induced hepatotoxicity in rats. Songklanakarin Jurnal science Technology. 2006 <sup>37</sup>	Penelitian eksperimental murni dengan tikus yang terbagi dalam 13 kelompok dengan perlakuan 1 dieberikan sukrosa, perlakuan 2 diberi parasetamol, perlakuan 3-5 diberi <i>P.amarus</i> dan kelompok perlakuan 6-13 diberi <i>p.amarus</i> dengan perbedaan hari dan diberikan setelah induksi parasetamol. Kemudian kerusakan dikategorikan dengan derajat perubahan histopatologi Pramyothin.	Penilaian kerusakan histopatologi diuj dengan <i>kruskall wallis</i> dan apabila bermakna ( $p < 0.05$ ) dilanjutkan dengan uji pos-hoc <i>mann whitney</i> .