

Pengaruh Pemberian Ekstrak Tomat (*Lycopersicon Esculentum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Monosodium Glutamat (Msg)

Regga Arma Vidiyanti¹, Sihning E.J.T.², Nita Pranitasari³

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, JL. Gadung No. 1 Kompleks Barat RSAL dr. Ramelan, Surabaya, 60111

E-mail: Reggaarmavidyanti.212@gmail.com

²Dosen Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, JL. Gadung No. 1 Kompleks Barat RSAL dr. Ramelan, Surabaya, 60111

E-mail: sejtfkuht@gmail.com

³Dosen Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, JL. Gadung No. 1 Kompleks Barat RSAL dr. Ramelan, Surabaya, 60111

E-mail: dr.nitnot@gmail.com

Abstract— Monosodium glutamate (MSG) is a food flavor enhancer that has been consumed by people all over the world, but if consumed excessively it can cause damage to various organs, including liver because drug metabolism and toxicity occur in the liver. The effect of MSG is reported to cause oxidative stress. Toxic effects on the liver can result in lipid peroxidase, as well as morphological changes in liver tissue characterized by impaired liver architecture, vacuolization, degeneration, and liver cell atrophy. To anticipate liver damage, antioxidants are needed. One of the source of antioxidants is tomatoes. This study aims to determine the effect of tomato extract (*Lycopersicon esculentum*) on the liver histopathology on white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain male induced by MSG. The samples used were 24 white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain male which were divided into 3 groups: (1) the experimental group of animals fed standard feed; (2) the experimental groups given MSG 5 mg / gBB / day on day 1 to day 14; and (3) the experimental group given a tomato extract dose of 40 mg / kgBB and MSG 5 mg / gBB / day on day 1 to day 14. On the 15th day, experimental animals were sacrificed and liver preparations were made and microscopic images were examined. The Test analysis of this study using Kruskal-Wallis and Mann Whitney. The results of the Mann-Whitney test showed that there is significant differences in the degree of liver damage in the experimental group given standard feed (mean = 1) with the experimental group given MSG (mean = 3.5) ($p = 0.001$). The Mann-Whitney test results showed there is no significant difference in the degree of liver damage in the experimental group given MSG (mean = 3.5) with the experimental group given MSG and tomato extract (mean = 3.125) ($p = 0.344$). The Conclusions of the results showed that MSG significantly increased the degree of liver damage described by liver histopathology and tomato extract (*Lycopersicon esculentum*) it can significantly reduce the degree of liver damage described by liver histopathology because tomatoes have flavonoids, vitamin C, phenol, Lycopene as an antioxidant.

Keywords—: Monosodium glutamate; tomatoes (*Lycopersicon esculentum*); liver histopathological appearance value.

I. PENDAHULUAN

Monosodium glutamate (MSG) telah banyak dikonsumsi masyarakat di seluruh dunia sebagai penambah rasa makanan dalam bentuk *L-glutamic acid* (asam glutamat) (Setiani *et al.*, 2016). MSG pertama kali ditemukan oleh Ikeda seorang ahli kimia Jepang pada tahun 1909, dengan mengisolasi asam glutamat tersebut dari rumput laut 'kombu' yang biasa digunakan dalam masakan Jepang, kemudian dia menemukan rasa lezat dan gurih dari MSG yang disebut dengan "umami" yang berasal dari bahasa Jepang 'umai' yang berarti enak dan lezat, rasa umami ini dapat bertahan lama, di dalamnya terdapat suatu komponen L-glutamat dan 5-ribonukleotida (Rangkuti *et al.*, 2012). Konsumsi MSG yang berlebih dapat menimbulkan manifestasi lain dari berbagai organ yaitu gangguan jantung, neurologis, pernafasan, saluran cerna, otot, saluran genital dan kemih, kulit, dan penglihatan, gejala yang ditimbulkan tersebut disebut sebagai MSG kompleks sindrom (Yonata *et al.*, 2016).

Telah banyak penelitian yang melaporkan kerusakan berbagai organ akibat konsumsi MSG yang berlebih, di antaranya adalah hepar (Andreas, 2015). Hepar merupakan organ pusat dari metabolisme tubuh. Pada organ ini terjadi proses-proses sintesa, modifikasi, penyimpanan, pemecahan serta ekskresi dari berbagai macam zat yang dibutuhkan oleh tubuh. Hepar menerima semua bahan yang diserap dari intestinum kecuali lemak. Terjadi metabolisme sebagian obat dan toksikan di dalam hepar. Mekanisme toksisitas MSG salah satunya dapat menyebabkan stres oksidatif yang menimbulkan senyawa oksigen reaktif (ROS) sehingga mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid (Maulida *et al.*, 2010).

Pada penelitian sebelumnya, hewan coba yang diberi perlakuan MSG mengalami peningkatan kadar transaminase serum, sintesis empedu, lipid peroksidase, serta perubahan morfologi jaringan hati yang ditandai dengan gangguan arsitektur hati, vakuolisasi, degenerasi, dan atrofi sel hati (Setiani *et al.*, 2016).

Stres oksidatif timbul oleh karena reaksi metabolik yang menggunakan oksigen dan mengakibatkan gangguan pada keseimbangan antara oksidan dan antioksidan sel (Suarsana *et al.*, 2013). Stres oksidatif merupakan keadaan dimana jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kemampuan tubuh untuk menetralkannya (Susantiningsih *et al.*, 2015).

Radikal bebas merupakan suatu oksidan yang sangat reaktif, karena radikal bebas adalah senyawa yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital luarnya sehingga mampu untuk menyerang komponen seluler seperti lipid, lipoprotein, protein, karbohidrat, RNA dan DNA (Sayuti *et al.*, 2015). Penumpukan radikal bebas menjadi salah satu mekanisme yang dapat menyebabkan kerusakan hepar sehingga nampak banyak peradangan dan nekrosis (Indahsari *et al.*, 2017).

Antioksidan dalam kadar tertentu dapat menghambat atau memperlambat kerusakan akibat proses oksidasi. Tubuh manusia hanya mempunyai cadangan antioksidan dalam jumlah sedikit, sehingga apabila terbentuk banyak radikal maka tubuh membutuhkan antioksidan eksogen. Adanya kekhawatiran terhadap kemungkinan efek samping yang belum diketahui dari antioksidan sintetik menyebabkan antioksidan alami menjadi alternatif yang sangat dibutuhkan (Sayuti *et al.*, 2015).

Banyak ditemukannya buah dan sayuran yang mengandung antioksidan yang ditanam secara organik di Indonesia, termasuk di antaranya adalah tanaman tomat. Terdapat beberapa kadungan senyawa antioksidan di dalam tomat seperti (fenolik, flavonoid, vitamin C, dan likopen). Senyawa-senyawa antioksidan tersebut dapat menghambat proses oksidasi yang dapat menyebabkan penyakit kronis dan degeneratif (Eveline, *et al.*, 2014).

Kandungan dari tomat yang merupakan antioksidan dapat meredakan stres oksidatif sehingga diharapkan memperbaiki gambaran histopatologi dari hepar.

Oleh karena itu, peneliti akan melakukan penelitian dengan judul Pengaruh pemberian ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi monosodium glutamat (MSG).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat tomat (*Lycopersicon esculentum*) sebagai hepatoprotektor terhadap pemberian MSG serta Untuk mengetahui apakah pemberian ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*) dapat memperbaiki gambaran histopatologi hepar tikus putih galur Wistar yang diinduksi MSG.

II. MATERI DAN METODE

A. Materi

Peralatan yang digunakan untuk penelitian ini meliputi kandang, tempat makanan dan minuman tikus, alat penimbang berat badan, sekam, skalpel, gunting, jarum pentul, pinset, wadah untuk penyimpanan organ, kertas saring, mikroskop, cover glass, object glass, Alat untuk pemberian ekstrak tomat dan MSG yang menggunakan alat suntik/spuit yang ujungnya ditumpulkan (sonde oral) yang dapat dimasukkan ke mulut tikus Wistar hingga mencapai esophagus.

Bahan yang digunakan penelitian ini adalah parafin, alkohol, xyxol, Buffer Neutral Formalin, perwarna (Haematoksin-Eosin), Monosodium glutamat (MSG), Ekstrak tomat, NaCl 0,9%, Ketamin hidroklorida, aquades.

Tikus yang digunakan adalah tikus (*Rattus Norvegicus*) galur wistar jantan, usia 12-16 minggu, berat badan 150-200 gram, diperoleh dari Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya.

Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok yaitu: (K-) kelompok dengan pakan standart, (K+) kelompok yang di beri monosodium glutamat (MSG) , (P) kelompok diberi monosodium glutamat dan ekstrak tomat.

B. Metode

Pemberian Larutan MSG

Tikus pada kelompok (K+) dan (P) diberi *Monosodium Glutamate* (MSG) dengan dosis 5 mg/gBB/hari yang dilarutkan menggunakan 2 ml aquades dan diberikan selama 14 hari.

Pembuatan ekstrak tomat

Proses pembuatan ekstraksi tomat dilakukan melalui metode maserasi dan evaporasi.

Gambaran histopatologi hepar

Gambaran histopatologi hepar yang diamati dengan menggunakan pewarnaan HE dan mikroskop pembesaran 400x untuk mengamati seluruh lapang pandang. Dilakukan pengamatan inti sel hati yang mengalami karyolisis, piknosis dan karyoreksis. Gambaran tersebut dikuantitatifkan berdasarkan metode Mitchel (Ghufon, 2001), yakni : skor 0 (jika tidak terjadi kerusakan sel hepar), skor 1 (jika kerusakan sel hepar mencapai 0,1-5%), skor 2 (jika kerusakan sel hepar mencapai 6-25%), skor 3 (jika kerusakan sel hepar mencapai 26-50%), skor 4 (jika kerusakan sel hepar lebih dari 50%).

Analisis Data

Analisis statistik yang dilakukan adalah penghitungan rerata (mean) variabel gambaran histopatologi hepar. Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang bermakna gambaran histopatologi hepar antara kelompok dengan MSG dan kelompok dengan MSG yang diberi ekstrak tomat. Data yang didapatkan dianalisis secara statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis untuk mengetahui ada atau tidaknya kerusakan hepar diantara kelompok sampel penelitian. Derajat kemaknaan yang digunakan adalah $\alpha = 0,05$.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh Pemberian Ekstrak Tomat (*Lycopersicon esculentum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Monosodium Glutamat (MSG)

Hasil penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*) terhadap gambaran histopatologi hepar dapat dilihat pada tabel 1.

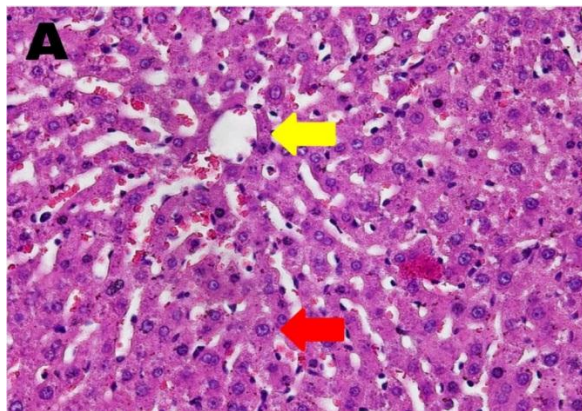
Gambaran histopatologi hepar pada kelompok (K+) lebih banyak mengalami kerusakan hepar yaitu 3,5, dibandingkan dengan kelompok (K-) 3,125. Dan tabel perbandingan dari masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 2, dan gambar 1.

Tabel 1. Rerata gambaran histopatologi hepar

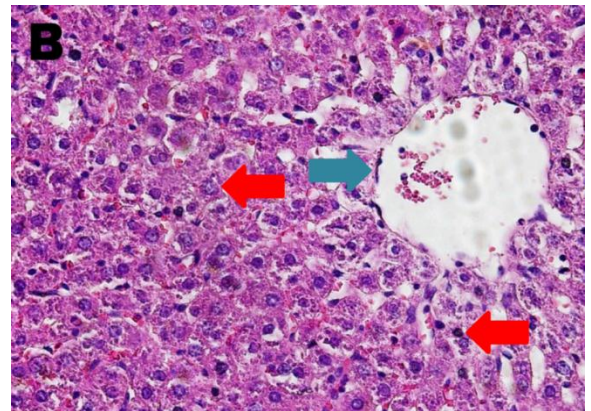
Kelompok	Rerata
K(-)	1
K(+)	3,5
P	3,125

Tabel 2. Perbandingan masing-masing kelompok

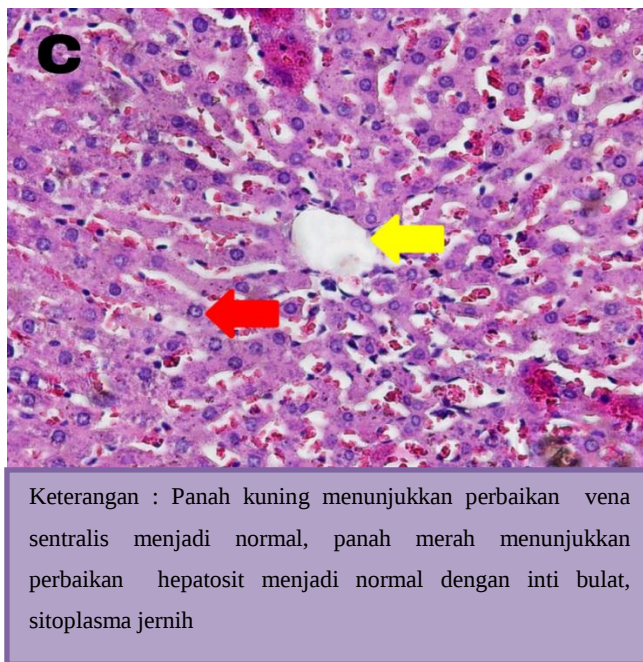
Kelompok	Mann-Whitney (p)
K(-) dan K(+)	0,001
K(-) dan (P)	0,001
K(+)	0,344



Keterangan : Panah kuning menunjukkan vena sentralis normal, panah merah menunjukkan hepatosit normal dengan inti bulat, sitoplasma jernih



Keterangan : Panah biru menunjukkan dilatasi vena sentralis, panah merah menunjukkan kerusakan hepatosit yang mengalami karyolisis, piknosis, dan karyoreksis



Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar tikus putih dengan pewarnaan HE (pembesaran 400x) : A (kelompok K-), B (kelompok K+), C (kelompok P)

Berdasarkan hasil analisa data penelitian, kelompok kontrol positif yaitu kelompok hewan coba yang diberi Monosodium Glutamat (MSG) 5mg/gBB/hari (rerata=3.5), menunjukkan peningkatan derajat kerusakan hepar yang ditunjukkan dengan gambaran histopatologi hepar yang bermakna ($p=0.001$) bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yaitu kelompok hewan coba yang diberi pakan standar (rerata=1). Keadaan ini menunjukkan telah terjadi kerusakan sel hepar yang bermakna akibat induksi Monosodium Glutamat (MSG) dengan satu kali pemberian. Analisis data pada kelompok perlakuan yaitu kelompok hewan coba yang diberi ekstrak tomat 40mg/kgBB dan Monosodium Glutamat (MSG) sebesar 5mg/gBB/hari (rerata=3.125) menunjukkan penurunan derajat kerusakan hepar ($p=0.001$). Dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, yaitu kelompok hewan coba yang diberi Monosodium Glutamat (MSG) 5mg/gBB/hari (rerata=3.5) dan kelompok negatif, yaitu kelompok hewan coba yang diberi pakan standar (rerata=1) yang juga memiliki perbedaan yang bermakna ($p=0.001$). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*) dapat mencegah terjadinya kerusakan sel hepar akibat induksi Monosodium Glutamat (MSG).

Kerusakan sel hepar yang dijumpai akibat induksi Monosodium Glutamat (MSG) juga sejalan dengan penelitian sebelumnya yang meneliti tentang pengaruh pemberian Monosodium Glutamat (MSG) terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus selama 14 hari mampu membuktikan adanya perbedaan yang signifikan dibanding dengan kelompok kontrol negatif. Pemberian Monosodium Glutamat (MSG) terus menerus akan merangsang efek parasimpatik dan menghasilkan asetilkolin dalam darah sehingga kolinesterase meningkat dalam plasma dan merusak jaringan hati. Monosodium Glutamat (MSG) mempunyai efek radikal bebas yang dapat menyebabkan stress oksidatif yang nantinya dapat merusak membran mitokondria. Mitokondria memegang peranan penting dalam apoptosis sehingga jika terjadi kerusakan membran mitokondria akan terjadi pelepasan protein sitokrom C yang akan menginduksi terjadinya kematian sel (apoptosis) oleh karena hilangnya fungsi potensial membran mitokondria (Kanti *et al.*, 2012).

Selain itu terdapat mekanisme toksik Monosodium Glutamat (MSG) yang dapat menimbulkan peningkatan akumulasi Ca^{2+} intrasel secara masif, kadar glutamat dan glutamin, peningkatan produksi radikal bebas, terjadinya autooksidasi glikosilasi yang mengganggu proses oksidasi. Peningkatan kadar glutamat ekstrasel pada kultur sel HepG2 manusia *in vitro* dapat menyebabkan penurunan *glutathione* intrasel, aktivasi 12-*lipoxygenase*, akumulasi peroksida intrasel, aktivasi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) dependen canal Ca^{2+} , peningkatan α -ketoglutarat dan ion amonium yang dikatalisa oleh enzim alanin transaminase (ALT) yang mendukung terjadinya kerusakan sel. Peningkatan kadar glutamat juga dapat menyebabkan peningkatan *glutathione reductase* (GR) dan protein yang terikat *glutathione* serta penurunan aktivitas enzim *Glutathione Peroxidase* (GPx) dan *Glutathione-S-Transferase* (GST) yang mengakibatkan terjadinya peningkatan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) sehingga terjadi stress oksidatif. Akibatnya terjadi peningkatan peroksidase lipid yang dapat mengakibatkan terjadinya dilatasi vena sentralis, kerusakan hepatosit, nekrosis serta atrofi (Hidayah *et al.*, 2015).

Ekstrak tomat mempunyai kandungan yang memiliki sifat antioksidan yang dapat menetralkan berbagai macam radikal bebas seperti likopen, fenol, flavonoid, vitamin C. Flavonoid dapat meredam stres oksidatif dengan cara menghambat tahap inisiasi dan propagasi pada reaksi rantai oksidasi. Dan flavonoid juga dapat menginduksi sistem enzim protektif seperti *Glutathione Peroxidase* (GPx) dan *Glutathione-S-Transferase* (GST) yang dapat menunjukkan efek proteksi terhadap penuaan, penyakit kardiovaskular, kanker, inflamasi, serta penyakit neurodegeneratif. Vitamin C merupakan antioksidan larut air yang dapat

meningkatkan *glutathion* sehingga dapat mencegah kerusakan sel hati. *Glutathion* langsung memadamkan ROS seperti lipid peroksidase (Mariska, 2009). Likopen merupakan antioksidan dan penangkap radikal bebas serta penghambat oksidasi oksigen singlet yang merupakan jenis ROS yang non radikal elektrofilik. Likopen juga dapat berinteraksi dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti H_2O_2 dan NO_2 sehingga likopen dapat membantu mencegah perkembangan berbagai bentuk kanker dengan efek yang bervariasi serta mencegah terjadinya kematian sel akibat kerusakan pada membran mitokondria (Maong *et al.*, 2016). Fenol (C_6H_5OH) atau asam karbolat, merupakan kandungan lain dari tomat, yang terdiri dari asam aromatik dan flavonoid berperan sebagai *radical scavenging* dengan bertindak sebagai nitrogen untuk mencegah dan memecah siklus pembentukan radikal bebas sehingga mencegah kematian sel (Gouda *et al.*, 2013).

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa terjadi penurunan derajat kerusakan hepar setelah pemberian ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*) pada tikus yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG). Pemberian ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*) meningkatkan *Glutathion* karena ekstrak tomat mengandung flavonoid, likopen, fenol dan vitamin C sebagai senyawa yang berperan sebagai antioksidan.

Berdasarkan pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*) dosis 40 mg/kgBB/hari mampu menghambat derajat kerusakan hepar yang ditunjukkan dengan gambaran histopatologis hepar secara bermakna pada kelompok tikus yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG) dan mendapat ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*) bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG) tanpa mendapat ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*).

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian eksperimental pengaruh pemberian ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG), dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian monosodium glutamat dosis 5mg/gBB/hari meningkatkan secara bermakna kerusakan hepar yang digambarkan melalui gambaran histopatologi jaringan hepar pada kelompok hewan coba yang diberi Monosodium Glutamat (MSG).
2. Pemberian ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum*) menurunkan secara bermakna kerusakan hepar yang digambarkan melalui gambaran histopatologi jaringan hepar pada kelompok hewan coba yang diberi Monosodium Glutamat (MSG).

V. DAFTAR PUSTAKA

- Andreas, H., Trianti, H. F., Ilmiawan, M. I. 2015. "Gambaran Histologi Regenerasi Hati Pasca Penghentian Paparan Monosodium Glutamat pada Tikus Wistar", 3(1), pp 29-36.
- Eveline, Siregar, T. M., Sanny. 2014. "Studi Aktivitas Antioksidan pada Tomat (*Lycopersicon esculentum*) Konvensional dan Organik Selama Penyimpanan". Jurnal Teknologi Pangan. Universitas Pelita Harapan, pp. 22–28.
- Gouda, M. A., Eldien, H. F., Girges, M. M. A. BM. (2013). "Synthesis and antioxidant activity of novel series of naphthoquinone derivatives attached to benzothiophene moiety". Medicinal chemistry 3(2), 228-232.
- Hidayah, R.R., Amarwati, S., Istiadi, H. 2015. "Pengaruh Madu Terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar Pada Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Monosodium Glutamat". Semarang, 4(4), pp 1433-1444.
- Indahsari, N. 2017. "Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Dengan Parasetamol Dosis Toksik Pasca".
- Kanti, E. A. A. et al. 2012. Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit Jantan Dewasa (*Mus Musculus L*) Yang Diinduksi *Monosodium Glutamate*. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, pp 81-93.
- Maong, R., Rorong, J. A. 2016. "Aktivitas Ekstrak Buah Tomat (*Lycopersicon esculentum* Mill) Sebagai Penstabil Oksigen Singlet Dalam Reaksi Fotooksidasi Asam Linoleat". 5(1):60-64.
- Mariska, V. P. 2009. Pengujian Kandungan Fenol Total Tomat (*Lycopersicon esculentum*) Secara In Vitro. Skripsi. FK UI.
- Maulida, A., Ilyas, S., Hutahaean, S. 2010. "Pengaruh Pemberian Vitamin C Dan E Terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit (*Mus musculus L*) Yang Dipaparkan Monosodium Glutamat (MSG)". pp.15-20
- Rangkuti, R. H., Suwarso, E., Anjelisa, P. 2012. "Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamat (MSG) Pada Pembentukan Mikronukleus Sel Darah Merah Mencit The Effect of Monosodium Glutamate (MSG) In Mice Red Blood Cell Micronucleus Formation", 1(1), pp. 29–36.
- Sayuti, K., Yenrina, R. 2015. Antioksidan Alami dan Sintetik, Antioksidan. Andalas University Press. Padang. Available at: cebitunand@gmail.com.
- Setiani, N. N. G., Loho, L., Lintong, P. 2016. "Gambaran histopatologi hati tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi monosodium glutamate (msg) dan diberikan sari air bawang daun (*Allium fistulosum L.*)", 4(2).
- Suarsana, I.N., Wresdiyati, T., Suprayogi, A. 2013. "Respon Stres Oksidatif dan Pemberian Isoflavon terhadap Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase dan Peroksidasi Lipid pada Hati Tikus", *JITV Th*, 18(2), pp. 146–152. Utama.
- Susantiningih, T. 2015. "Obesitas dan Stres Oksidatif Obesity and Oxidative Stress", 5(9), pp 89-93.
- Yonata, A, Iswara, I. 2016. "Efek Toksik Konsumsi Monosodium Glutamate Toxic Effects Consumption of Monosodium Glutamate", 5(3), pp. 100–104.