

TESIS

**EFEK PROTEKTIF EKSTRAK KULIT BATANG KAYU JAWA (*LANNEA
COROCOMANDELICA*) TERHADAP KADAR MDA, UREUM,
KREATININ, DAN GAMBARAN HISTOPALOGI GINJAL PADA TIKUS
WISTAR JANTAN YANG DI INDUKSI MSG**

***PROTECTIVE EFFECT OF JAVA WOOD BARK EXTRACT (*LANNEA
COROCOMANDELICA*) ON MDA, UREUM, CREATININE, AND KIDNEY
HISTOLOGY IN MSG-INDUCED MALE WISTAR RATS.***



DIRGAH AGUM PARAWANSA

P062211014

**ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

HALAMAN PENGAJUAN

**EFEK PROTEKTIF EKSTRAK KULIT BATANG KAYU JAWA (*LANNEA
COROCOMANDELICA*) TERHADAP KADAR MDA, UREUM,
KREATININ, DAN GAMBARAN HISTOPALOGI GINJAL PADA TIKUS
WISTAR JANTAN YANG DI INDUKSI MSG**

TESIS

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENCAPAI GELAR
MAGISTER**

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH DIRGAH AGUM PARAWANSA

KEPADA

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**EFEK PROTEKTIF EKSTRAK KULIT BATANG KAYU JAWA (LANNEA
COROMANDELICA) TERHADAP KADAR MDA, UREUM, KREATININ DAN GAMBARAN
HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI MSG**

Disusun dan diajukan oleh

DIRGAH AGUM PARAWANSA
Nomor Pokok : P062211014

Telah dipertahankan di hadapan panitia ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal 03 Agustus 2023
dan Dinyatakan Telah Memenuhi Syarat Kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



dr. M. Arvadi Arsvad, M. BiomedSc., Ph.D
NIP. 19760820 200212 1 003



dr. Aminuddin, M. Nut. Diet., Ph.D, SP.GK
NIP. 19760704 200202 1 003

**Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik**

**Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin**



Dr. Rahmawati, Ph.D., Sp. PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218199932002



Prof. Dr. Budi, Ph.D, Sp. M(K) M.med
NIP: 19661231 1995 03 1 006

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dirgah Agum Parawansa

NIM : P062211034

Jurusan/Program Studi : Fisiologi/ Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang berjudul” Efek Protektif Ekstrak Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea Corocomandelic*) Terhadap Kadar MDA, Ureum, Kreatinin, Dan Gambaran Histopalogi Ginjal Pada Tikus Wistar Jantan Yang Di Induksi MSG” adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan/ditulis/diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar Pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 9 Agustus 2023

Yang membuat pernyataan,



Dirgah Agum Parawansa

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim, Assalamualaikum wr. wb.

Puji dan syukur dipanjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat, kesehatan, dan kemudahan bagi penulis untuk menyelesaikan Proposal Tesis yang berjudul “**Efek Protektif Ekstrak Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea Corocomandelic*) Terhadap Kadar MDA, Ureum, Kreatinin, Dan Gambaran Histopalogi Ginjal Pada Tikus Wistar Jantan Yang Di Induksi MSG.**”

Penyusunan Proposal ini adalah agar memenuhi syarat menyelesaikan pendidikan magister Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Penulis ucapkan terimakasih pada seluruh pihak dimana turut memberi motivasi serta semangat agar menyelesaikan tesis ini. Penulis mau menyampaikan rasa syukur serta terima kasih pada kedua orang tua hebat Bapak tercinta Parawansa SE, Ibu tercinta Normawati S.Pd, terima kasih telah melahirkan, membesarkan, mendidik, dan memberikan dukungan, serta tetap tegar dan kuat hingga saat ini dengan rida lahir dan batin mereka kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan proposal tesis ini tepat pada waktunya. Kemudian teruntuk adik saya Nurul Annisa Parawansa. dan Kakak saya Muh. Imam Maulana Parawansa, S.KM, dan Wahyudin Parawansa, SH. yang telah meberikan segala dukungan baik materi, nasehat dan semangat.

Penulis sadar banyak kesalahan dan kekurangan didalam pembuatan proposal tesis ini dan menyatakan penyesalan untuk itu. Mengenai penyusunan tesis ini, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk hasil yang lebih baik. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak dan berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan bermanfaat bagi penelitian selanjutnya maupun bagi khalayak umum.

Tidak lupa penulis menyampaikan penghargaan atas bantuan berbagai pihak yang telah memberikan bimbingan dan motivasi serta koreksi. maka beri penulis kesempatan untuk:

1. dr. M. Aryadi Arsyad, M.BiomedSc., Ph.D selaku pembimbing I dan dr. Aminuddin, M.Nut.Diet, Ph.D., Sp.Gk selaku pembimbing II atas bimbingan, ilmu, motivasi, serta waktu yang diluangkan untuk berdiskusi dengan penulis.
2. dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D., Sp.PA DFM; Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc; dan Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.Si., M.BiomedSc., Ph.D., Apt selaku penguji tesis dan memberi masukan untuk penulis dalam menyusun tesis ini.
3. Para dosen dan staf Program Studi Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
4. Sahabat hangout: Ridoyatul, Agung, Lulu yang selalu baik hati dan menyemangati serta memberi kami ruang untuk curhat meskipun jarak kami satu sama lain. Kemudian kepada teman-teman seperjuangan magister kak Rahmi, Kak Evita Kak Irwan, Kak ulfah, Kak trinati, Kak Tiwi, Kak Syahrianti, Kak nining, Kak Titin, Kak Rosmin, dan fatmah yang selalu saling memberikan dukungan dan semangat dalam perjuangan mendapatkan gelar magister. serta tak lupa juga saya berterima kasih kepada pak Arsyad dan kak Irham yang telah membantu saya dalam proses mengurus berkas penelitian.
5. Sahabat Biomedik Fisiologi 2022, saya ingin mengucapkan terima kasih atas banyak pelajaran, anekdot yang indah, lucu, dan bahkan menegangkan yang kami bagikan.
6. Ingatlah untuk memberikan penghargaan kepada sampel yang setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Harapannya, pelibatan para sampel itu bisa beramal, membuat mereka senang, dan bisa segera melanjutkan tugasnya. Penulis menghargai doa dan ketulusan dari individu yang berkontribusi tetapi tidak memberikan nama mereka. Semoga Allah membalasnya.

Makassar, Agustus 2023

DIRGAH AGUM PARAWANSA

ABSTRAK

DIRGAH AGUM PARAWANSA. *Efek protektif Ekstrak *Lannea coromandelica* terhadap fungsi ginjal pada tikus wistar jantan yang diberikan Monosodium glutamate dosis tinggi (dibimbing oleh **Aryadi Arsyad** dan **Aminuddin Aminuddin**)*

Monosodium glutamate (MSG) merupakan bahan aditif makanan yang lazim digunakan sebagai penyedap rasa. Namun penggunaannya pada banyak penelitian hewan menunjukkan adanya potensi toksisitas pada berbagai organ seperti ginjal, hati, otak, jantung melalui beberapa mekanisme, salah satunya mekanisme stress oksidatif. *Ekstrak Lannea coromandelica* mengandung senyawa metabolit sekunder seperti alkohol, steroid, triterpenoid, fenolik, flavonoid, tanin, dan saponin yang merupakan senyawa bioaktif yang menghasilkan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antikanker dan imunomodulator. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek protektif ekstrak *Lannea Coromandelica* terhadap parameter stress oksidatif dan kerusakan struktural ginjal pada hewan coba yang diinduksi dengan MSG dosis tinggi. Parameter luaran yang diukur adalah kadar serum malondialdehyde (MDA), ureum, kreatinin dan histologi ginjal. Terdapat 5 kelompok perlakuan diantaranya kontrol sehat (KS) tanpa perlakuan, kontrol negatif (KN=MSG 3mg/gBB, kontrol perlakuan), (KPA= ekstrak 250 mg/kgBB+MSG), (KPB= ekstrak 500 mg/kgBB+MSG), dan (KPC= ekstrak 750 mg/kgBB+MSG) secara per oral. Setelah 28 hari dilakukan pengambilan darah melalui orbita untuk pengukuran ureum dan kreatinin menggunakan metode kit diagnostik serta pengambilan organ ginjal pada tikus lobus kiri untuk pemeriksaan MDA metode TBARs menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan lobus kanan untuk melihat kerusakan pada struktur histologinya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok negatif (KN) dengan kadar MDA (8,01 μ g/ml), ureum (39,20 mg/dl), dan kreatinin (0,65 mg/dl). Namun pada pemberian ekstrak kulit batang kayu jawa (*Lannea Coromandelica*) terjadi penurunan ureum dan kreatinin yang signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok perlakuan. MDA dan struktur histopatologi ginjal tikus tidak ada perbedaan secara signifikan ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak memberikan perbaikan pada kadar ureum dan kreatinin, namun kadar MDA dan efek protektif terhadap kerusakan struktural ginjal tidak signifikan.

Kata Kunci: *Monosodium Gluatamate, Histologi, MDA, Ureum, Kreatinin*

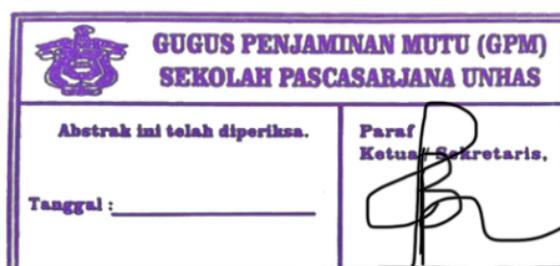
 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Para Ketua / Sekretaris,
Tanggal : _____	

ABSTRACT

DIRGAH AGUM PARAWANSA. *Protective effect of *Lannea coromandelica* extract on kidney function in male Wistar rats given high doses of Monosodium glutamate (supervised by Aryadi Arsyad and Aminuddin Aminuddin)*

Monosodium glutamate (MSG) is a food additive that is commonly used as a flavor enhancer. However, its use in many animal studies shows the potential for toxicity in various organs such as the kidney, liver, brain, heart through several mechanisms, one of which is the mechanism of oxidative stress. *Lannea coromandelica* extract contains secondary metabolites such as alcohol, steroids, triterpenoids, phenolics, flavonoids, tannins, and saponins which are bioactive compounds that produce antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, anticancer and immunomodulatory activities. This study aims to determine the protective effect of *Lannea Coromandelica* extract on parameters of oxidative stress and structural damage to the kidneys in experimental animals induced by high doses of MSG. The output parameters measured were serum malondialdehyde (MDA) levels, urea, creatinine and kidney histology. There were 5 treatment groups including healthy control (KS) without treatment, negative control (KN=MSG 3mg/gBB, treatment control), (KPA= extract 250 mg/kgBB+MSG), (KPB= extract 500 mg/kgBB+MSG), and (KPC= extract 750 mg/kgBB+MSG) orally. After 28 days, blood was taken through the orbit for measurement of urea and creatinine using the diagnostic kit method and removal of kidney organs from left lobe rats for MDA examination using the TBARs method using a UV-Vis spectrophotometer and right lobe to see damage to the histological structure. The results showed that the negative group (KN) had levels of MDA (8.01 µg/ml), urea (39.20 mg/dl), and creatinine (0.65 mg/dl). However, when given Java bark extract (*Lannea Coromandelica*) there was a significant decrease in urea and creatinine ($p < 0.05$) in the treatment group. MDA and rat kidney histopathological structure did not differ significantly ($p > 0.05$). Based on the results of the study it can be concluded that administration of the extract provides improvements in urea and creatinine levels.

Keywords: *Monosodium Gluatamate, Histology, MDA, Ureum, Creatinine*



DAFTAR ISI

Judul	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN TESIS.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LATAR BELAKANG MASALAH.....	1
B. RUMUSAN MASALAH.....	3
C. TUJUAN PENELITIAN.....	3
D. MANFAAT PENELITIAN.....	4
BAB II.....	5
A. MONOSODIUM GLUTAMATE (MSG).....	5
B. TANAMAN KAYU JAWA (<i>Lannea coromandelica</i>).....	8
C. PENGARUH MSG PADA GINJAL.....	13
D. HISTOLOGI GINJAL.....	16
E. KADAR UREUM.....	19
F. KADAR KREATININ.....	23
G. PEROKSIDASI LIPID.....	25
H. KERANGKA TEORI.....	30
I. KERANGKA KONSEP.....	31
J. HIPOTESIS.....	31
BAB III.....	32
A. DESAIN PENELITIAN.....	32

B. VARIABEL PENELITIAN.....	33
C. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN.....	33
D. POPULASI DAN SAMPEL.....	33
E. ALAT DAN BAHAN.....	34
F. PROSEDUR PENELITIAN.....	35
G. DEFINISI OPERASIONAL.....	40
H. IZIN PENELITIAN DAN KELAYANAN ETIK.....	42
I. TEKNIK ANALISIS DATA.....	43
J. ALUR PENELITIAN.....	44
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	45
A. Hasil.....	45
B. Pembahasan.....	53
C. Keterbatasan penelitian.....	61
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	62
B. Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA.....	63
Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	71
Lampiran 2 Determinasi Tumbuhan (<i>lannea coromandelica</i>).....	72
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian.....	74
Lampiran 4. Analisa Statistic.....	78
Lampiran 5. Biodata Peneliti.....	90

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR 2.1 LANNEA	
<i>COROMANDELICA</i>	11
GAMBAR 2.2 CORPUSCULUM GINJAL	17
GAMBAR 2.3 KORTEKS GINJAL	18
GAMBAR 2.4 MEDULLA GINJAL	18
GAMBAR 2.5 CORPUACULUM GINJAL DAN TUBULUS	19
GAMBAR 2.6 BIOSINTESIS UREA	20
GAMBAR 2.7 BIOSINTESIS UREA DAN SIKSLUS UREA	21
GAMBAR 2.8 METABOLISME KREATININ	24
GAMBAR 2.9 KERANGKA TEORI	30
GAMBAR 2.10 KERANGKA KONSEP	31
GAMBAR 3.1 DESAIN PENELITIAN	32
GAMBAR 3.2 ALUR PENELITIAN	44
GAMBAR 4.1 DIAGRAM BERAT BADAN TIKUS	45
GAMBAR 4.2 DIAGRAM HASIL KADAR UREUM DARAH TIKUS	46
GAMBAR 4.3 DIAGRAM HASIL KADAR KREATININ DARAH TIKUS	47
GAMBAR 4.4 KURVA BAKU KADAR MDA	48
GAMBAR 4.5 DIAGRAM HASIL KADAR MDA	49
GAMBAR 4.6 DIAGRAM HASIL HISTOPATOLOGI GINJAL	50
GAMBAR 4.7 GAMBAR HISTOLOGI GINJAL KONTROL SEHAT	51
GAMBAR 4.8 GAMBAR HISTOLOGI GINJAL KONTROL NEGATIF	52
GAMBAR 4.9 GAMBAR HISTOLOGI GINJAL PERLAKUAN A (KPA)	52
GAMBAR 4.10 GAMBAR HISTOLOGI GINJAL PERLAKUAN B (KPB)	52
GAMBAR 4.11 GAMBAR HISTOLOGI GINJAL PERLAKUAN C (KPC)	53

DAFTAR TABEL

TABEL 3.1 DEFINISI OPERASIONAL.....	40
TABEL 3.2 PENILAIAN DERAJAT KERUSAKAN GINJAL.....	42
TABEL 3.3 PENILAIAN KERUSAKAN GLOMERULUS.....	42
TABEL 3.4 PENILAIAN KERUSAKAN TUBULUS.....	42
TABEL 4.1 HASIL PENGAMATAN GEJAL KLINIS.....	45
TABEL 4.2 RERATA NILAI DERAJAT KERUSAKAN GINJAL.....	50

BAB 1 PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Salah satu bahan tambahan makanan juga meningkatkan rasa. Penyedap alami dan penyedap buatan adalah dua jenis penyedap yang berbeda. Monosodium glutamat, terkadang dikenal sebagai MSG, adalah salah satu penambah rasa buatan yang terkenal. MSG, juga dikenal sebagai monosodium glutamat, adalah bahan makanan yang digunakan dalam masakan untuk meningkatkan cita rasa (Suryanto, 2015). Monosodium Glutamate (MSG) yakni Saat ditambahkan ke makanan, terutama makanan kaya protein, garam natrium melalui asam amino non-esensial, asam glutamat, fungsinya menjadi penambah rasa serta aroma. Komponen MSG terdiri akan 10% air, 12% garam, dan 78% glutamat. MSG dapat terpisah jadi garam bebas serta bentuk anion akan asam glutamat ketika dilarutkan atau diludahi (Sukmaningsih et al., 2011).

Karena jamur dan tomat secara alami mengandung glutamat dalam jumlah tertentu, monosodium glutamat sering digunakan sebagai bahan penyedap. Produksi glutamat oleh tubuh manusia, yang penting untuk menjaga fungsi biologis yang sehat (Yonata & Iswara, 2016). Monosodium glutamat digunakan secara luas di seluruh dunia, meskipun konsumsinya sangat bervariasi dari satu negara ke negara lain. Contoh, rata-rata asupan harian MSG di India adalah 0,6 gram, dibandingkan Taiwan 3 gram, Korea 2,3 gram, Jepang 1,6 gram, India 0,4 gram, serta Amerika 0,35 gram. China, negara yang mengonsumsi serta memproduksi MSG terbanyak di dunia, mengonsumsi 52% hingga 57% lebih banyak MSG daripada rata-rata global (Elpiana, 2011). MSG diakui oleh FDA dan WHO sebagai bahan makanan yang aman pada tahun 1995, bersama dengan garam, cuka, serta baking powder, meskipun asupan hariannya dibatasi hingga 120 mg/kg berat badan (Yonata & Iswara, 2016). (Food and Drug Administration, 2012) mengatakan jika Orang dewasa biasanya mengonsumsi 13 gram glutamat dari protein setiap hari, sedangkan MSG ditambahkan dalam jumlah sekitar 0,55 gram.

Menurut survei dimana dijalankan oleh Asosiasi Produsen Monosodium Glutamat serta Asam Glutamat Indonesia, orang Indonesia mengonsumsi 1,53 gram MSG per orang per hari pada tahun 2004 (Kurtanty et al., 2019).

Reseptor glutamat ditemukan pada berbagai organ, salah satunya pada ginjal. Reseptor glutamat memicu berbagai respon yang berbeda dan dapat memicu kematian sel, sehingga konsumsi Monosodium Glutamat berpotensi dapat merusak struktur ginjal. Monosodium Glutamat juga dapat mengakibatkan kerusakan pada ginjal melalui mekanisme stres oksidatif. Stres oksidatif ditandai akan penurunan enzim antioksidan, peningkatan lipid peroksidase dan dapat membuat fibrosis tubulo-interstisial pada ginjal (Sharma, 2015). Pemberian monosodium glutamat dapat mengakibatkan perubahan fungsional pada ginjal karena adanya reseptor glutamat (Mathieu et al., 2016). Injeksi MSG pun bis membuat peningkatan kadar glutamat plasma, dimana diikuti peningkatan kadar glutamat filtrat. Tubulus berfungsi sebagai tempat menyimpan limbah dan air ekstra, sedangkan glomerulus berfungsi sebagai filter (Marsaoli, 2021). Cedera ginjal terjadi akibat peningkatan ROS. Gangguan fungsi ginjal, yang meliputi ekskresi produk sisa metabolisme seperti ureum dan kreatinin, disebabkan oleh cedera ginjal. Peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam serum akibat gangguan ekskresi kedua bahan kimia ini melalui urin (Sharma, 2015).

Metabolit sekunder misalnya alkohol, steroid, triterpenoid, fenolik, flavonoid, tanin, serta saponin banyak ditemukan pada tumbuhan kayu jawa. Zat ini termasuk dalam golongan zat bioaktif yang memiliki efek antiinflamasi, antibakteri, antikanker, dan imunomodulator (Anggreini, 2018). Penelitian Alam et al., (2012) sudah mencatat jika ekstraksi metanol kulit kayu Jawa memberikan efek biologis pada *Candida albicans*, seperti antibakteri dan antioksidan. Mayoritas penelitian *Lannea coromandelica* dilakukan di luar india, terutama di India. Di antara banyak manfaatnya adalah kemampuannya untuk mengobati keseleo, memar, penyakit ginjal, diare, dan sariawan.

Uji penapisan fitokimia ekstrak etanol Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) dimana dijalankan di Stalin et al., (2013), mengatakan jika

Metabolit sekunder yang terdiri dari flavonoid, gula, gom, lendir, dan tanin terdapat dalam ekstrak etanol kulit kayu Jawa.

Berdasarkan uraian-uraian diatas telah diketahui efek MSG yang berlebihan dapat menginisiasi terjadinya radikal bebas serta membuat berbagai kerusakan jaringan ginjal. Akibat meningkatnya radikal bebas didalam tubuh, maka antioksidan diperlukan untuk menangkal radikal bebas tersebut. oleh sebab itu tanaman *Lannea coromandelica* mungkin bisa menjadi salah satu alternatif untuk mencegah kerusakan jaringan ginjal, hal ini karena *lannea coromandelica* mengandung senyawa antioksidan yang tinggi. sehingga atas dasar inilah peneliti tertarik menjalankan penelitian akan efek protektif *Lannea coromandelica* pada kadar ureum serta kreatinin (fungsi ginjal) terhadap tikus wistar jantan dimana diinduksi MSG.

B. RUMUSAN MASALAH

Melalui latar belakang dimana sudah diurikan, sehingga rumusan masalah pada penelitian ini yakni:

1. Untuk mengetahui efek protektif ekstrak kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica*) terhadap kadar MDA, ureum, kreatinin organ ginjal?
2. Bagaimana pengaruh pemberian (*Lannea corocomandelica*) terhadap gambaran histopatologi ginjal pada tikus wistar jantan yang diinduksi MSG?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan umum

Penelitian ini tujuannya agar memahami bagaimana efek pemberian ekstrak kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica*) terhadap ginjal.

2. Tujuan khusus

Agar memahami efek protektif batang kulit kayu jawa (*Lannea coromandelica*) terhadap kadar MDA, Ureum & Kreatinin

Untuk mengetahui efek protektif pemberian ekstrak kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica* pada gambaran histopatologi ginjal terhadap tikus wistar jantan yang diinduksi MSG.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat pengembangan ilmu

Hasil penelitian diharap bisa jadi sumber informasi ilmiah kemudian memperkaya pemahaman serta wawasan peneliti sert masyarakat luas didalam pemahaman efek protektif pemberian *Lannea coromandelica* pada kadar MDA, ureum serta kreatinin terhadap tikus wistar jantan dimana diinduksi MSG.

2. Manfaat Praktis

Temuan penelitian diharap bisa dimanfaatkan menjadi sumber informasi untuk pembaca serta menjadi data awal untuk studi lebih lanjut tentang hubungan antara *lannea corocomandelica* dan ginjal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Monosodium Glutamat (MSG)

Sumber daya alam melimpah di negara Indonesia. Indonesia adalah yakni negara dimana mempunyai kawasan hutan terbesar di dunia, rumah bagi keanekaragaman flora dan satwa liar. Ada beberapa jenis tanaman yang dapat dimanfaatkan menjadi tanaman industri, pohon buah-buahan, tanaman rempah-rempah, serta tanaman obat di Indonesia (Sembiring et al., 2016).

Kemajuan teknologi informasi telah mempengaruhi perubahan gaya hidup masyarakat, termasuk perubahan kebiasaan makan yang melibatkan konsumsi lebih banyak jenis makanan cepat saji, makanan kemasan, dan makanan yang diawetkan, yang semuanya saat ini makin banyak ditawarkan di pasar konvensional dan supermarket. Bahan tambahan makanan sering dipakai didalam kehidupan sehari-hari, misal zat asam L-glutamat dipakai sebagai garamnya, atau MSG. Banyak merek dagang MSG, termasuk ajinomoto, MSG, micin, sasa, miwon, dan lainnya, terkenal di lingkungan sekitar (Maidawilis, 2010). Salah satu bahan tambahan makanan juga meningkatkan rasa. Penyedap alami dan penyedap buatan adalah dua jenis penyedap yang berbeda. Monosodium glutamat, terkadang dikenal sebagai MSG, adalah salah satu penambah rasa buatan yang terkenal. MSG, juga dikenal sebagai monosodium glutamat, adalah bahan makanan yang digunakan dalam masakan untuk meningkatkan cita rasa. Ketika ditambahkan ke makanan, utamanya dimana makanan mengandung protein, monosodium glutamat (MSG), garam natrium akan salah satu asam glutamat asam amino non-esensial, akan berfungsi sebagai penambah rasa. Komponen MSG terdiri dari 10% air, 12% garam, serta 78% glutamat. MSG dapat terpisah jadi garam bebas serta bentuk anion dari asam glutamat ketika dilarutkan atau diludahi (Sukmaningsih et al., 2011). Menurut Prawirohardjono dalam (Rangkuti et al., 2012). Garam natrium melalui asam glutamat, juga dikenal sebagai MSG. Karena menambahkan MSG akan membuat makanan terasa lebih enak, MSG sudah banyak dikonsumsi di

seluruh dunia menjadi penambah rasa makanan didalam bentuk asam L-glutamat. FAO/WHO telah mengontrol penggunaan MSG, bahan makanan. Menurut peraturan ini, asupan MSG harian seseorang dibatasi tidak lebih dari 120 mg/kg BB (Eka & Saifuddin Sirajuddin, 2014). MSG, juga dikenal sebagai monosodium glutamat, yakni bahan tambahan makanan yang selalu dipakai untuk membumbui makanan di berbagai negara. (El-Shobaki et al., 2016). Amerika Serikat mengonsumsi MSG paling sedikit, sedangkan China paling banyak mengonsumsi MSG; di Indonesia, hampir 77,6% penduduk mengonsumsi MSG lebih dari sekali per hari. Produksi MSG setiap hari sepanjang tahun. Output MSG di Indonesia melebihi 254.900 ton per tahun, dan rata-rata pertumbuhan konsumsi tahunan sekitar 24% (Riset Kesehatan Dasar, 2013). Food and Agriculture Organization (FAO) serta World Health Organization (WHO) membuat dosis harian MSG sekitar 120mg/kgBB/hari (Kurtanty et al., 2019). (Food and Drug Administration, 2012) mengatakan jika Orang dewasa biasanya mengonsumsi 13 gram glutamat dari protein setiap hari, sedangkan MSG ditambahkan dalam jumlah sekitar 0,55 gram. Menurut survey yang dilakukan oleh Asosiasi Pabrik Monosodium Glutamat dan Asam Glutamat Indonesia, penggunaan MSG di Indonesia mencapai 1,53 gram per orang per hari pada tahun 2004 (Kurtanty et al., 2019). Kementerian Kesehatan (2018) menyarankan untuk membatasi konsumsi MSG tidak lebih dari 1-2 sendok teh per hari, dengan 1 sendok teh setara dengan 4-6 gram.

Kikunae Ikeda, yakni ahli kimia Jepang, mengisolasi asam glutamat dari rumput laut kombu, dimana sering dipakai pada masakan Jepang, pada tahun 1909. Ia kemudian menemukan rasa MSG berbeda akan rasa pernah ia rasakan sebelumnya. Dia menamakan rasa ini "umami", dimana berasal melalui kata Jepang "umai", dimana artinya enak, serta mengandung komponen L-glutamat. Stimulasi rasa dari makanan yang disediakan MSG dihasilkan ketika rasa spesifik MSG berinteraksi secara sinergis dengan komponen 5-ribonukleotida makanan, bekerja pada reseptor lidah atau membran sel kecap (Wakidi, 2012). Meskipun monosodium glutamat (MSG) dipopulerkan pada tahun 1960-an, orang Jepang telah menggunakannya sejak lama untuk menyiapkan makanan yang enak. Di tahun 1908, seorang

ilmuwan dari Universitas Tokyo bernama Kikunae Ikeda mendapatkan rahasia kelezatan ini dalam kandungan sejenis rumput laut bernama *Laminaria japonica*. Penambahan umami glutamat pada empat rasa asam, manis, asin, serta pahit yang disebutkan sebelumnya melengkapi inovasi ini. Saat digunakan dalam resep, monosodium glutamat, yang memiliki sekitar sepertiga natrium garam meja dan kandungan natrium yang lebih rendah, dapat mengurangi jumlah natrium secara keseluruhan sebesar 20 hingga 40 sambil mempertahankan rasa. Hampir semua makanan mengandung glutamat, asam amino alami, terutama yang tinggi protein, seperti susu, daging, ikan, dan sayuran. Karena jamur dan tomat secara alami mengandung glutamat dalam jumlah tertentu, monosodium glutamat sering digunakan sebagai bahan penyedap. Produksi glutamat oleh tubuh manusia, yang penting untuk menjaga fungsi biologis yang sehat (Yonata & Iswara, 2016). Monosodium glutamat digunakan secara luas di seluruh dunia, meskipun konsumsinya sangat bervariasi dari satu negara ke negara lain. Misalnya, rata-rata asupan harian MSG di India adalah 0,6 gram, dibandingkan Taiwan 3 gram, Korea 2,3 gram, Jepang 1,6 gram, India 0,4 gram, dan Amerika 0,35 gram. China, negara yang mengonsumsi dan memproduksi MSG terbanyak di dunia, mengonsumsi 52% hingga 57% lebih banyak MSG daripada rata-rata global (Elpiana, 2011). MSG diakui oleh FDA dan WHO sebagai bahan makanan yang aman pada tahun 1995, bersama dengan garam, cuka, dan baking powder, meskipun asupannya dibatasi hingga 120 mg/kg berat badan (Yonata & Iswara, 2016). Pada awalnya, hanya 30–60 mg MSG yang digunakan oleh penduduk Jepang, Korea, Cina, dan Thailand. Penggunaan MSG semakin meluas karena harganya yang murah, bahkan di Indonesia. MSG yang dikonsumsi rata-rata di Indonesia sebesar 0,6 gram per hari, 1,6 gram per hari di Jepang, dan 3 gram per hari di Taiwan. Cina mengonsumsi MSG antara 52% dan 57% lebih banyak daripada seluruh dunia secara keseluruhan dan juga menghasilkannya (Elpiana, 2011). Konsumsi MSG di Indonesia rata-rata berkisar 600 mg/kg. Di negara tertentu, penggunaan MSG bisa melebihi 143 mg/kgBB. Yayasan Lembaga Konsumen Indonesia (YLKI) menemukan

bahwa bakso, pangsit, dan mie rebus di Jakarta menggunakan antara 1840 dan 3400 mg MSG per mangkok (Wijaya, 2016).

Monosodium glutamat (MSG), bubuk kristal putih, telah menjadi bahan makanan umum sejak lama di berbagai negara. Konsentrasi asam glutamat garam natrium MSG berfungsi sebagai penambah rasa saat ditambahkan ke makanan, terutama makanan yang mengandung protein. Setiap makhluk hidup secara alami mengandung glutamat, Protein dibangun dari asam amino, yang dapat terikat atau bebas. Tingkat glutamat tinggi di semua makanan kaya protein, termasuk daging, susu, ikan, dan sayuran. Ketika glutamat tidak digabungkan dengan asam amino lain sebagai protein, ia tidak memiliki rasa, tetapi ketika itu menghasilkan rasa gurih. Intensitas rasa gurih meningkat dengan konsentrasi glutamat bebas makanan. Makanan sehari-hari seringkali mengandung sedikit glutamat bebas, oleh karena itu diperlukan penambahan bumbu yang tinggi glutamat bebas untuk meningkatkan rasa. Garam MSG dibuat ketika glutamat bebas bergabung dengan ion natrium (Sukmaningsih et al., 2011).

Melalui deaminasi oksidatif atau transaminasi dengan piruvat untuk membuat asam oksaloasetat dengan bantuan -ketoglutarat, asam glutamat dimetabolisme dalam jaringan. Dekarboksilasi gamma-aminobutirat (GABA) dan amidasi glutamin keduanya bergantung pada metabolisme glutamat. (Kurtanty et al., 2019). Glutamat MSG berkontribusi pada aktivasi reseptor glutamat, yang memfasilitasi masuknya Ca^{2+} (Tawfek et al., 2015).

B. Tanaman Kayu Jawa (*Lannea corocomandelic*)

Indonesia merupakan wilayah dimana terletak di garis khatulistiwa serta beriklim tropis. Keadaan ini memberikan leberuntungan bagi negara Indonesia, salah satunya keragaman biologi hewan dan tumbuhan tentunya banyak tumbuhan yang dimanfaatkan untuk obat (Gedoan et al., 2011). Obat berasal melalui tumbuhan disebut obat herbal. Pada tumbuhan terdapat berbagai metbolit kimia/sekunder, beberapa metabolit tersebut dapat memberikan manfaat bagi Kesehatan manusia (Saparinto & Susiana, 2016). *Lannea coromandelic* (Houtt.) Merr, juga dikenal dengan nama *Lannea*

grandis Engl dan *Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr, yakni sejenis tanaman dimana sudah dipakai menjadi obat (Suku: Anacardiaceae). Ada beberapa nama daerah agar tanaman ini, yakni Pageu Geurundong Aceh, Kayu Kuda Malaysia, Ki Kuda Sunda, Kedondong Jawa, Kayu Palembang Madura, dan Kayu Jawa. Penyebaran tanaman ini cukup luas, mulai dari Cina Selatan serta India hingga India. Daun kayu jawa digunakan untuk menyembuhkan bengkak, rasa tidak nyaman, luka sayat, bisul, tumor, dan kanker. Banyak penyakit yang berbeda dapat diobati dengan menggunakan batang dan akar (Yunsa et al., 2017). Sebagai astringen, kulit kayu jawa dapat digunakan untuk mengobati sariawan, kusta, maag, penyakit jantung, dan sakit perut (Wahid, 2012). Sifat biologis ekstrak metanol kulit Jawa meliputi sifat antibakteri, antioksidan, analgesik, hipotensi, dan penyembuhan luka. Selain itu, kulit kayu dan daun tanaman kayu jawa menunjukkan sifat antioksidan, antibakteri, dan trombolitik. Komponen-komponen ini termasuk n-heksana, diklorometana, dan etil asetat (Rahmadani, 2015). Batang dan daun kayu jawa mengandung sponoin, flavonoid, dan tanin yang berfungsi sebagai antioksidan dan obat diabetes, menurut penelitian sebelumnya (Garrity et al., 2004). Hasil penapisan fitokimia ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica*) dijalankan Stalin et al. (2013), mengatakan jika Metabolit sekunder yang terdiri dari flavonoid, gula, gom, lendir, dan tanin terdapat dalam ekstrak etanol kulit kayu Jawa. Dari Soni & Singhai (2012) Senyawa tanin memiliki kemampuan untuk mengontrol perdarahan pada luka yaitu melalui mekanisme vasokonstriksi pembuluh darah, penangkap radikal bebas, penghambat hidrolisis dan oksidasi enzim, dan efek antiinflamasi.

Telah lama digunakan sebagai obat tradisional di banyak negara, daun kayu jawa (*Lannea coromandelica*) merupakan tumbuhan (Imam & Moniruzzaman, 2014). Tanaman ini cukup mudah ditemukan di Indonesia. Kayu jawa merupakan tumbuhan yang tingginya dapat mencapai 15 sampai 20 meter dan banyak dijumpai di Indonesia dan negara tropis lainnya. Tergantung di mana lokasinya, tanaman ini dikenal dengan beberapa nama. Misalnya di Jawa dikenal pohon Kudo, Jaranan, Ki Kuda, dan Kedondong Laki; di Flores dikenal sebagai pohon Reo; dan di Sulawesi Selatan dikenal

dengan nama Aju Tammate yang berarti “belum mati” karena kayunya masih hidup. Meski hanya ditanam di tanah, kopi ini sangat mudah untuk dibudidayakan (Husain, 2019). Masyarakat menggunakan kulit kayu jawa untuk menyembuhkan luka dengan cara dioleskan langsung pada daerah yang membutuhkan penyembuhan. Anda juga bisa merebus kulit batang jawa dan meminum airnya sebagai obat kolesterol tinggi, asma, asam lambung, penurun gula darah, dan penurun tekanan darah. Metabolit sekunder seperti alkohol, steroid, triterpenoid, fenolik, flavonoid, tanin, dan saponin banyak ditemukan pada tumbuhan kayu jawa. Zat ini termasuk golongan zat bioaktif yang memiliki efek antiradang, antibakteri, antikanker, dan imunomodulator (Anggreini, 2018). Studi yang menggunakan kulit kayu tanaman kayu Jawa telah menunjukkan bahwa tanaman tersebut pun bisa mengobati diare dimana disebabkan bakteri berbahaya (Majumder et al., 2013). Temuan penelitian juga mengungkapkan bahwa kulit kayu tanaman kayu Jawa digunakan di India untuk pengobatan bisul, penyembuhan luka, tekanan darah rendah, dan bakteri (Avinash et al., 2011).

Daun kuda yang biasa disebut *Lannea coromandelica* ini memiliki sejarah panjang dalam penggunaan obat tradisional. Tumbuhan ini digunakan untuk menyembuhkan tumor, bisul, kanker, memar, kondisi kulit, dan disentri serta pembengkakan, rasa tidak nyaman, dan peradangan lokal. Anda dapat menggunakan bubuk daun dan kulit kayu untuk menyembuhkan sakit gigi karena keduanya memiliki sifat pereda nyeri (M. Rahman et al., 2016). Ada 40 spesies dalam genus *Lannea*, semuanya ditemukan di seluruh Afrika. Hanya satu spesies, *Lannea coromandelica* (Houtt) Merr., Ditemukan di Asia (Reddy et al., 2011).

Didalam taksonomi tumbuhan, Kayu jawa diklasifikasikan yakni (Isnn India biodiversitas, 2006)

Kingdom.	: Plantae
Phylum.	: Magnoliophyta
Class	: Spermatophyta
Ordo	: Sapindales
Family	: Anacardiaceae

Genus : *Lannea*
Species : *Lannea coromandelica*



Gambar 2.1 *Lannea coromandelica* (Foto pribadi)

Lannea coromandelica Houtt Merr, nama ilmiah kayu Jawa, adalah salah satu tumbuhan tingkat tinggi dalam famili Anacardiaceae, yang mencakup 82 genera serta sekitar 800 spesies (Wahid, 2012). Tanaman *Lannea coromandelica* ini dikenal dengan beberapa nama lokal, antara lain kayu jaran di Jawa, tammate di Makassar, dan aju Jawa di Bugis (Reddy et al., 2011). Karena kemampuannya beradaptasi dengan lingkungan setempat, *Lannea coromandelica*, pohon meranggas berukuran sedang dari famili Anacardiaceae, sering terlihat di Bangladesh (K. Rahman et al., 2013). Berbagai suku yang tinggal di hutan India juga bisa memanfaatkan tanaman ini dengan cara tradisional. Nama tanaman ini berbeda-beda tergantung di mana ia ditemukan (Reddy et al., 2011). Karena kapasitasnya untuk beradaptasi dengan lingkungan setempat, *Lannea coromandelica*, pohon gugur berukuran sedang dari famili Anacardiaceae, tersebar luas di seluruh Bangladesh (K. Rahman et al., 2013). Berbagai suku yang tinggal di hutan India juga bisa menggunakan tumbuhan ini dengan cara tradisional. Nama tanaman ini berbeda-beda tergantung di mana ia ditemukan (Reddy et al.,

2011). Selama ini masyarakat lebih sering menggunakan kulit kayu jawa sebagai bahan pengobatan tradisional luka dan penyakit akibat infeksi bakteri dan jamur. Penelitian Rahmadani (2015) mengatakan jika Penggunaan kayu jawa secara tradisional sebagai obat antara lain untuk pengobatan sariawan dan kudis. Penelitian Alam et al., (2012) telah mencatat bahwa ekstraksi metanol kulit kayu Jawa memberikan efek biologis pada *Candida albicans*, seperti antibakteri dan antioksidan. Mayoritas penelitian *Lannea coromandelica* dilakukan di luar india, terutama di India. *Lannea coromandelica* memiliki sejumlah karakteristik, yakni: Menyembuhkan penyakit jantung, disentri, sariawan, memar, dan keseleo. Rebusan kulit kayu digunakan untuk menyembuhkan impotensi dan sakit gigi. Untuk mengobati glositis, kulit dikunyah selama dua sampai tiga hari. Untuk bengkak, bisul, asam urat, mata perih, dan rasa tidak nyaman, daunnya dimasak Tiwari & Rao (2002) Selain itu, ramuan ini digunakan untuk menyembuhkan kondisi kulit. Suku Garo di Madhapur di daerah keropos Bangladesh memanfaatkan kulit tanaman ini untuk menyembuhkan mani lemah dan mani melimpah (Majumder et al., 2013).

Sejak krisis ekonomi tahun 1997, yang menaikkan harga obat sintetik karena sebagian besar bahan bakunya masih diimpor, pemanfaatan tanaman obat di Indonesia untuk meningkatkan kesehatan sekaligus sebagai bentuk pengobatan cenderung menurun. Selain itu, penelitian yang menunjukkan keefektifan dan keamanan pengobatan konvensional atau asli Indonesia telah berkembang (BPOM RI, 2014).

Tumbuhan Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) merupakan salah satu tumbuhan yang telah lama dimanfaatkan masyarakat Sulawesi Selatan sebagai komponen obat tradisional. Karena masyarakat Bugis dan penggunaannya dalam pengobatan luka luar dan dalam, kayu jawa merupakan tumbuhan alami yang mudah ditemukan. Luka yang dalam mengganggu arsitektur struktur tubuh dan cara kerjanya (Kristanti et al., 2008). Hasil penelitian di jalankan Joseph Stalin et al., (2013), melaporkan jika Investigasi sitotoksik in-vitro mengungkapkan bahwa kulit kayu *Lannea coromandelica* memiliki efek sitotoksik, dan temuan skrining fitokimia ekstrak

kloroform Kayu Jawa mengungkapkan adanya fitokonstituen seperti glikosida, saponin, flavanoid, tanin, dan steroid. Potensi hepatoprotektif dan aktivitas antioksidan dari ekstrak etanol dan campuran air-alkohol daun Kayu Jawa juga ditemukan, menunjukkan adanya komponen golongan fenolik, terpenoid, dan alkaloid (Tiwari & Rao, 2002). Aktivitas antibakteri terkuat diidentifikasi terhadap *Escherichia coli* dalam ekstrak metanol tanaman *L. coromandelica* Houtt Merr., yang telah terbukti memiliki aktivitas anti-diare dan efek antibakteri yang signifikan terhadap banyak bakteri patogen (Majumder et al., 2013).

Ekstrak kulit batang jawa (*Lannea coromandelica*) mengandung pilphenol yang memiliki aktivitas antibakteri yang dapat membantu mencegah infeksi oleh kuman, serta tanin dan saponin yang bekerja untuk mengurangi peradangan dan meningkatkan produksi kolagen (Muin, 2021). Ekstrak etanol kulit Kayu Jawa pun mengandung antioksidan serta antibakteri (Shahriyar et al., 2016). Hasil penelitian Yunsa et al., (2017) uji fitokimia menyatakan jika Flavonoid, steroid, terpenoid, saponin, tanin, dan fenolat semuanya ada dalam ekstrak etanol Kayu Jawa. Terlepas dari kenyataan bahwa banyak orang telah memanfaatkan tanaman obat, sedikit penelitian telah dilakukan di Indonesia tentang toksisitasnya. Karena toksisitas akut tanaman daun Kayu Jawa belum pernah didokumentasikan, maka perlu dilakukan uji toksisitas akut ekstrak etanol ini. Selain itu, flavonoid bertindak sebagai antioksidan secara tidak langsung di dalam tubuh dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui sejumlah antioksidan melalui aktivitas faktor nuklir erythrid 2 terkait faktor 2 (Nrf2), menghasilkan peningkatan gen yang terlibat dalam sintesis enzim antioksidan endogen seperti SOD (Superoksida dismutase) (Sumardika & Jawi, 2012).

C. Pengaruh MSG Pada Ginjal

Ketika digunakan dalam jumlah sedang, MSG dapat membantu meningkatkan transmisi impuls saraf untuk meningkatkan koordinasi dan aktivitas pengaturan, tetapi ketika digunakan secara berlebihan, dapat memiliki dampak sitotoksik dan menyebabkan stres oksidatif. Hati merupakan salah satu organ yang rentan terhadap stres oksidatif (Anindita et al., 2012),

Penelitian Maulida, dkk (2010) membuktikan jika Mencit jantan yang diberi MSG dengan dosis 4 mg/g BB/hari selama 30 hari menyebabkan perubahan struktur hepatosit yang meliputi degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis. (Zanfirescu et al., 2019) mengatakan jika Efek stres oksidatif yang ditimbulkan oleh konsumsi MSG dapat terlihat dari cara sel dan jaringan berperilaku. Dalam hal ini, MSG menyebabkan stres oksidatif intraseluler, yang berdampak langsung pada produksi radikal bebas. Keadaan ketidakseimbangan antara pro- dan anti-oksidan dan kelebihan radikal bebas dikenal sebagai stres oksidatif. Ketidakseimbangan antara peningkatan produksi radikal bebas dan penurunan kemampuan antioksidan menyebabkan stres oksidatif. 2.5 Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2 (Nrf2), faktor transkripsi yang mengontrol ekspresi gen yang mengkode antioksidan dan enzim detoksifikasi, sebagian besar penyebab penurunan antioksidan. Dalam keadaan fisiologis, antioksidan endogen dan protein sitoprotektif diatur ke atas sebagai respons terhadap stres oksidatif untuk mencegah atau mengurangi kerusakan jaringan. Aktivasi Nrf2, yang meningkatkan laju transkripsi beberapa gen antioksidan dan enzim detoksifikasi, memediasi proses ini (Ruiz et al., 2013). MSG meningkatkan succinyl CoA ligase, yang meningkatkan aktivitas α -ketoglutarate dehydrogenase dan meningkatkan pembentukan ROS, yang menyebabkan stres oksidatif. Karena MSG meningkatkan giseraldehyde 3 phosphate dehydrogenase, yang menghasilkan katalisis superoksida yang bergantung pada NADH, aktivitas α -ketoglutarate dehydrogenase juga meningkat. N-Methyl-D-Aspartate, komponen MSG, juga meningkatkan Ca^{2+} intraseluler. Akibatnya, radikal bebas dan stres oksidatif diaktifkan, yang juga mengaktifkan protein kinase C dan sintase nitrat oksida (Sharma, 2015). Stres oksidatif disebabkan oleh peningkatan berbagai bahan kimia yang diproduksi selama aktivitas seluler. Stres oksidatif akan mengakibatkan pembengkakan dan kerusakan sel sebagai akibatnya (Tawfek et al., 2015).

Karena terdapat reseptor glutamat, pemberian monosodium glutamat dapat menyebabkan perubahan fungsional pada ginjal (Mathieu et al., 2016). Injeksi MSG juga dapat menyebabkan peningkatan kadar glutamat plasma,

yang diikuti dengan peningkatan kadar glutamat filtrat. Tubulus berfungsi sebagai tempat menyimpan limbah dan air ekstra, sedangkan glomerulus berfungsi sebagai filter (Marsaoli, 2021). Cedera ginjal terjadi akibat peningkatan ROS. Gangguan fungsi ginjal, yang meliputi ekskresi produk sisa metabolisme seperti ureum dan kreatinin, disebabkan oleh cedera ginjal. Peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam serum akibat gangguan ekskresi kedua bahan kimia ini melalui urin (Sharma, 2015). Global burden of disease tahun (2010) mengatakan jika, Pada tahun 1990, penyakit ginjal kronis merupakan penyebab kematian terbesar ke-27 di dunia; pada tahun 2010, naik ke posisi ke-18. Berdasarkan kajian kesehatan dasar, Provinsi Sulawesi Tengah memiliki frekuensi terbesar yaitu 0,5%, diikuti Aceh sebesar 0,4%. Gagal ginjal mempengaruhi 0,2% penduduk Indonesia, atau 2 orang per 1000. 5.6 Diperkirakan bahwa penyedap, pewarna, dan pengawet buruk bagi ginjal. Menurut sejumlah penelitian, MSG sering berkontribusi pada kondisi ginjal seperti urolitiasis dan gagal ginjal. Menurut Riset Kesehatan Daerah 2013, urolitiasis adalah 0,6% umum dibandingkan dengan prevalensi gagal ginjal 0,2%.

Penggunaan MSG dapat mengakibatkan berkembangnya urolitiasis yang berdampak pada kerusakan ginjal. Urolitiasis dapat berkembang sebagai akibat dari urin alkali. Karena tingginya hasil produk katabolik, glutamat dan karbonnya diubah menjadi karbon dioksida, yang selanjutnya membentuk bikarbonat, dalam proses alkalinisasi urin. Bahan kimia ini dikeluarkan oleh ekstra-alkalin melalui ginjal sebagai urin alkalin setelah diserap kembali ke dalam aliran darah. Urin juga memengaruhi kemampuan ginjal untuk mengeluarkan reabsorpsi metabolit, menjadikannya faktor risiko urolitiasis dan cedera ginjal (Sukmaningsih et al., 2011). Dari United State Renal Data System (2013) di Amerika Serikat prevalensi penyakit gagal ginjal kronik baik 20-25 % tiap tahun. Di Amerika Serikat, diperkirakan lebih dari 20 juta orang (lebih dari 10%) menderita penyakit ginjal kronis setiap tahunnya. Setiap tahun, jumlah kasus penyakit ginjal di seluruh dunia meningkat lebih dari 50%. Penduduk Indonesia memiliki harapan hidup 71 tahun, menurut perkiraan tahun 2012 oleh WHO. Pada tahun yang sama, WHO juga

memperkirakan penyakit kronis menyumbang 54% dari seluruh kematian di Indonesia. Penyakit ginjal kronis merupakan salah satu kondisi kronis yang prevalensinya diprediksi meningkat setiap tahunnya. Data dari Indonesia menunjukkan peningkatan jumlah pasien yang menjalani pengobatan hemodialisis antara tahun 2007 dan 2012, dengan 6862 pasien pada tahun 2007, 7328 pasien pada tahun 2008, 12.900 pasien pada tahun 2009, 14.833 pasien pada tahun 2010, 22.304 pasien pada tahun 2011, dan 28.782 pasien pada tahun 2012. (Indonesian Renal Registry, 2013). Dari Popkin et al., (2010) Ginjal sangat penting dalam menjaga keseimbangan cairan yang tepat. Ginjal adalah organ ekskresi berbentuk kacang yang ditemukan pada vertebrata yang terutama bertanggung jawab untuk menyaring polutan (terutama urea) dari darah dan mengeluarkannya bersama air dalam bentuk urin. Jika ginjal mengalami dehidrasi, mereka akan menghasilkan urin yang lebih pekat, yang membutuhkan lebih banyak energi dan menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih besar. Penelitian Roncal-Jimenez et al., (2015) Penyakit ginjal kronis dapat terjadi pada hewan percobaan yang berulang kali mengalami pembatasan panas dan air.

Nekrosis sel, atau kematian sel, adalah salah satu jenis toksisitas yang sering ditemukan di ginjal. Racun yang kuat (seperti fosfor, jamur beracun seperti arsenik, dan lainnya), kelainan metabolisme, infeksi virus yang menghasilkan bentuk bercahaya, atau virus yang lebih dikenal sebagai virus ganas, semuanya dapat menyebabkan nekrosis sel ginjal (Suhita et al., 2013).

D. Histologi Ginjal

Organ utama untuk ekskresi obat adalah ginjal. Ginjal menghilangkan zat yang tidak lagi dibutuhkan tubuh melalui urin. Karena urin adalah metode utama untuk mengeluarkan racun, ginjal menerima banyak aliran darah untuk memusatkan racun (Mangindaan et al., 2014). Ginjal tubuh manusia berfungsi untuk menjaga keseimbangan cairan tubuh agar selalu dapat berfungsi dengan baik, menjadikannya organ penting. Ginjal mengontrol volume cairan dan menyeimbangkan osmotik, asam-basa, ekskresi sisa

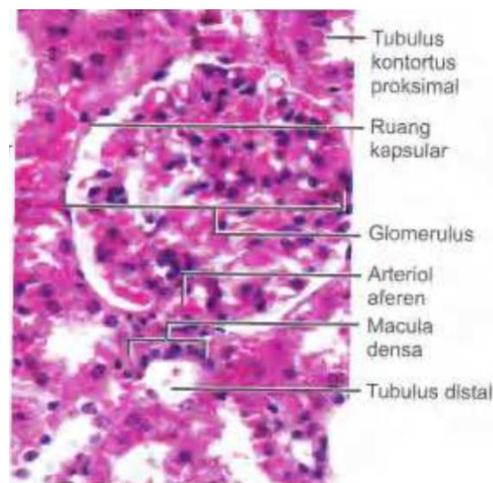
metabolisme, dan sistem pengaturan hormonal untuk mempertahankan homeostasis dan memastikan operasi yang tepat (Kirnanoro, 2017).

Setiap ginjal terdiri akan 1-1,4 juta unit fungsional dimana disebut nefron. Tiap

nefron terdiri atas:

1. Korpuksel ginjal

Korpuksel ginjal yakni Kapiler glomerulus terletak di bagian awal nefron, yang memiliki diameter sekitar 200 m serta dikelilingi oleh buaian glomerulus (Bowman). Lapisan visceral menutupi kapiler glomerulus serta lapisan parietal membentuk kapsul Bowman. Ada area kapsuler di antara lapisan ini yang digunakan untuk menampung cairan yang disaring. Arteriol aferen masuk dan keluar dari setiap sel darah ginjal di kutub vaskularnya, sedangkan tubulus kontortus proksimal dimulai di kutub tubularnya (Mescher, 2011)



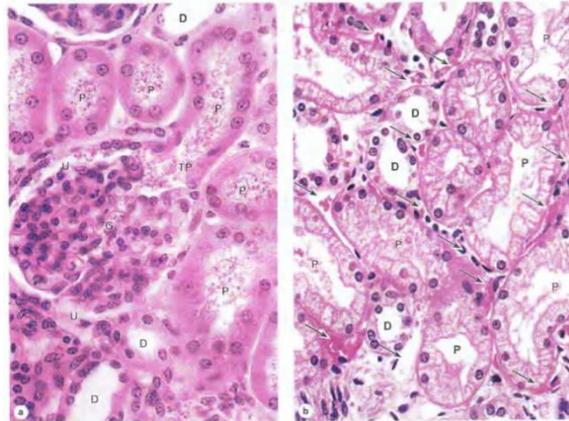
Gambar 2.2 Corpusculum Ginjal

Sumber: Al Mascher. Histologi Dasar Junquiera 12th Ed.2011

2. Tubulus kontortus proksimal

Epitel kuboid dari tubulus kontortus proksimal. Karena panjangnya, tubulus ini lebih sering terlihat di korteks ginjal daripada tubulus berbelit-belit distal. Karena terdapat banyak mitokondria, sel tubulus proksimal mengandung sitoplasma asidofilik. Ada beberapa mitokondria di puncak sel. Lumen tubulus proksimal yang berbelit-belit tampaknya diisi dengan serat dalam preparat

histologis karena apeks sel mengandung beberapa batas sikat yang berfungsi sebagai tempat reabsorpsi. Karena sel-sel tubulus berbelit-belit proksimal sangat besar, hanya 3-5 inti bulat yang sering terlihat pada penampang melintang (Mescher, 2011).

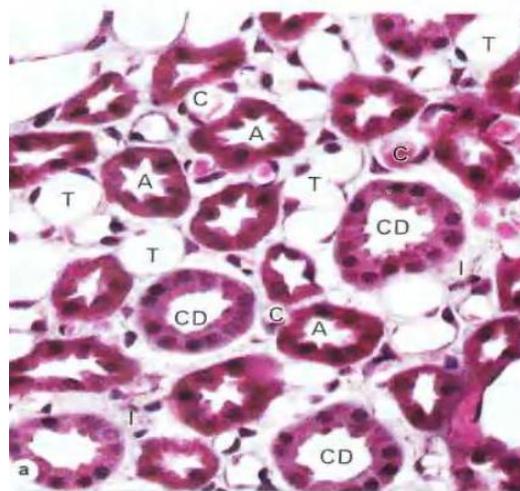


Gambar 2.3 Korteks Ginjal: Tubulus Kontortus Proksimal (P) dan Distal (D)

Sumber: Al Mascher. Histologi Dasar Junquiera 12th Ed.2011

3. Ansa Henle

Lingkar Henle adalah struktur berbentuk U dimana terdiri akan segmen naik serta turun. Area medula ini terdiri dari epitel skuamosa, yang memiliki inti sedikit menonjol didalam lumen (Mescher, 2011).

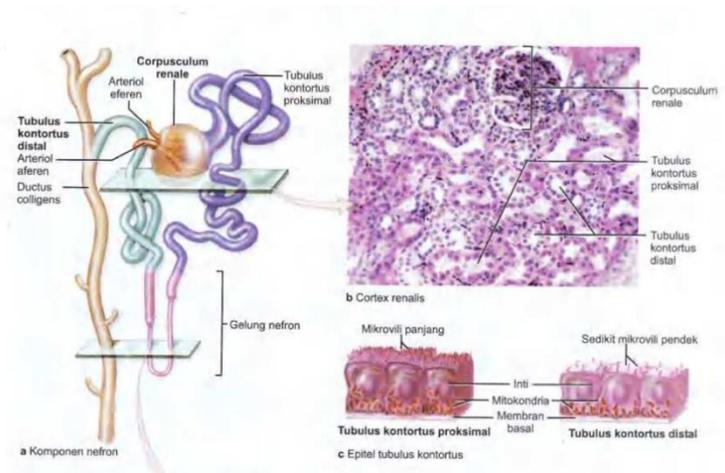


Gambar 2.4 Medulla Ginjal: Ansa Henle Segmen Tipis Desendens (D), Segmen Asendens Tebal (A) dan Ductus Coligentes (CD)

Sumber: Al Mascher. Histologi Dasar Junquiera 12th Ed.2011

4. Tubulus kontortus distal

Lebih kecil dari tubulus berbelit-belit proksimal dan tidak memiliki batas sikat, tubulus berbelit-belit distal terdiri dari satu lapisan sel kuboid. Karena sel-selnya lebih pipih dan lebih kecil, dinding tubulus kontortus proksimal terlihat pada potongan melintang (Mescher, 2011).



Gambar 2.5 Corpusculum Ginjal dan Tubulus

Sumber: Al Mascher. Histologi Dasar Junquiera 12th Ed.2011

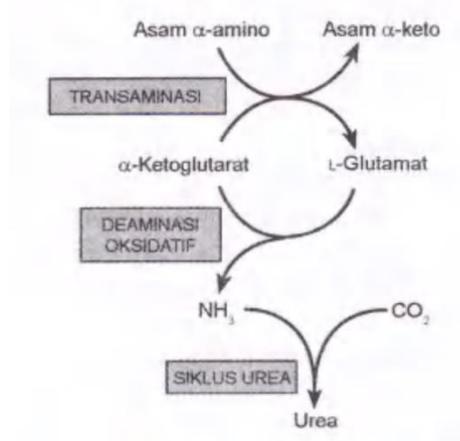
5. Tubulus coligentes

Dengan diameter sekitar 40 μ m, tubulus koligen dibatasi oleh sel epitel kuboid. Di dekat puncak piramidal medula ginjal, tubulus pengumpul bergabung membentuk saluran pengumpul, yang dilapisi dengan sel kolumnar dan dapat berdiameter hingga 200 μ m. Saluran koligen memainkan peran penting dalam membatasi urin karena memiliki banyak aquaporin di dalam selnya (Mescher, 2011).

E. Kadar Ureum

Produk sampingan dari metabolisme asam amino adalah urea. Protein dipecah menjadi asam amino dan amonia dideaminasi selama katabolisme. Dalam prosedur ini, urea dibuat dari amonia. Tubuh memproduksi urea sebagai produk limbah saat protein dipecah. Proses mengubah amonia (NH_3) menjadi urea (juga dikenal sebagai siklus ornithine) menghasilkan pembentukan urea ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$). (Weiner et al., 2015). Produk sampingan

dari metabolisme protein adalah urea. berasal dari asam amino yang telah diubah menjadi amoniak di hati dan melewati ginjal untuk diekskresikan, dengan ekskresi rata-rata harian 30 gram. Kadar urea darah harus antara 20 dan 40 mg, namun hal ini tergantung pada jumlah protein yang dikonsumsi secara normal dan seberapa baik hati memproduksi urea (Heriansyah et al., 2019). Empat proses transaminase, deaminasi oksidatif glutamat, transpor amonia, dan reaksi siklus urea terlibat dalam produksi urea hati (Verdiansah, 2016).

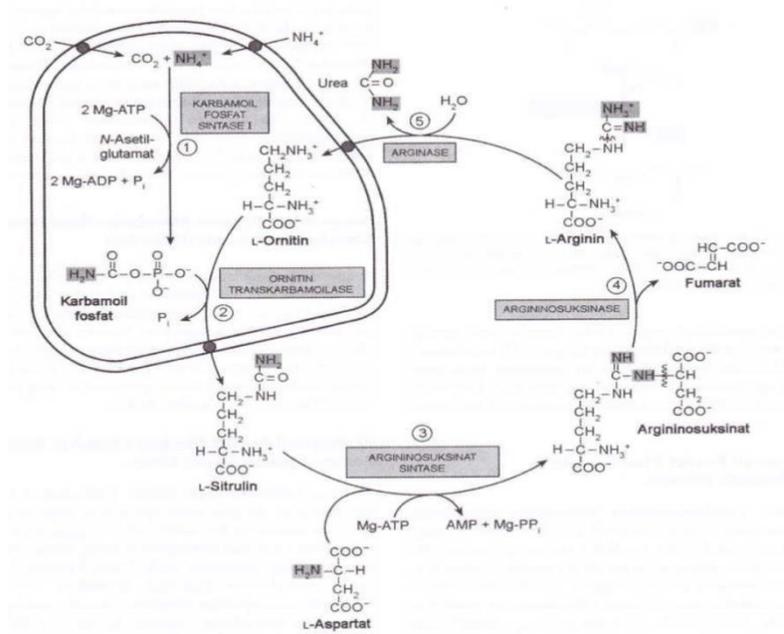


Gambar 2.6 Biosintesis Urea

Sumber: RK Muray, DK Granner, dan VW Rodwell. Biokimia Harper Ed 27. 2015

Tiga mol ATP, satu mol amonium, dan satu mol -amino aspartat nitrogen diperlukan untuk mensintesis satu mol urea. Ion amonium diproduksi oleh katalisis glutamat. Proses siklus urea dikatalisis oleh lima enzim, termasuk suksinase arginin dan arginase. Matriks mitokondria dan sitosol berfungsi sebagai tempat reaksi dalam siklus urea. Produksi karbamoli fosfat dari kondensasi CO₂, amonia, dan ATP, yang difasilitasi oleh karbamoil fosfat dan ornitin, berlangsung di matriks mitokondria hati. Proses siklus urea dalam sitosol hati, sementara itu, meliputi sintesis arginin suksinat, sitrulin, dan aspartat, pemecahan argininosuksinat menjadi arginin dan fumarat, dan pemecahan arginin, yang melepaskan urea dan menghasilkan ornitin sekali lagi (Weiner et al., 2015).

Bergantung pada seberapa rusak GFR, kadar urea darah meningkat. Pasien masih dalam keadaan sehat dengan GFR 60%, namun kadar ureum dan kreatinin serum sudah naik. Gejala berupa nokturia, lemas, mual, kurang nafsu makan, dan penurunan berat badan mulai muncul dengan GFR 30%. Anemia, peningkatan tekanan darah, mual, dan tanda serta gejala uremia lainnya akan muncul pada individu dengan GFR di bawah 30%, tetapi gejala dan masalah yang lebih parah, seperti kebutuhan akan dialisis atau transplantasi ginjal, akan muncul pada orang dengan GFR di bawah 15%. Penurunan sedang pada GFR (30–59 ml/menit) hanyalah salah satu konsekuensi yang gejalanya sesuai dengan derajat hilangnya fungsi ginjal yang terjadi. Anemia, hiperparatiroidisme, hipertensi, hiperhomosistinemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, anemia, hiperparatiroidisme, dan penurunan GFR yang signifikan (15–29 ml/menit) Malnutrisi. gagal ginjal dan uremia dapat timbul pada orang dengan gangguan fungsi GFR (15 ml/menit), asidosis metabolik, kecenderungan hiperkalemia, dislipidemia, dan gagal ginjal (Suwitra, 2014).



Gambar 2.7 Biosintesis Urea dan Siklus Urea

Sumber: RK Muray, DK Granner, dan VW Rodwell. Biokimia Harper Ed 27.

Setelah sintesis urea, urea didispersikan ke dalam darah melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler, yang selanjutnya diambil oleh ginjal untuk diekskresikan (Verdiansah, 2016). Urea yang disaring pertama-tama akan diserap kembali di tubulus ginjal. Karena molekulnya yang terkecil, urea adalah satu-satunya bahan kimia sisa yang diserap kembali melalui tindakan pemekatan (Sherwood, 2011). Namun, bila dikombinasikan dengan Na⁺, urea menyebabkan reabsorpsi pasif osmotik H₂O di tubulus proksimal. Akibatnya, laju alir filtrat yang awalnya 125 mL per menit, menurun menjadi 44 mL per menit di lumen ujung tubulus proksimal. Oleh karena itu, jumlah urea dalam cairan lumen tubular lebih tinggi daripada jumlah dalam cairan kapiler peritubular. Mengikuti pembentukan gradien konsentrasi, urea secara pasif berdifusi ke dalam plasma kapiler peritubular dari lumen tubulus. Agar urea disekresikan melalui urea yang disaring (Sherwood, 2011).

Pengukuran ureum sering dilakukan untuk menilai fungsi ginjal. Sampel plasma, serum, atau urin dapat digunakan untuk analisis urea. Hasil hemodialisis dapat dievaluasi serta perkembangan penyakit ginjal dan fungsi ginjal menggunakan pengukuran serum urea (Marshall, 2012).

Peningkatan kadar urea serum adalah tanda penyakit pasca ginjal atau ginjal. Berkurangnya aliran darah ginjal, yang dapat disebabkan oleh penyakit jantung, gagal jantung kongestif, syok, perdarahan gastrointestinal, peningkatan katabolisme protein, atau diet tinggi protein, menyebabkan peningkatan ureum prerenal. Gagal ginjal dan penyakit ginjal (glomerulonefritis dan nekrosis tubular) adalah dua penyebab utama peningkatan ureum ginjal. peningkatan ureum postrenal karena penyumbatan saluran kemih (Verdiansah, 2016).

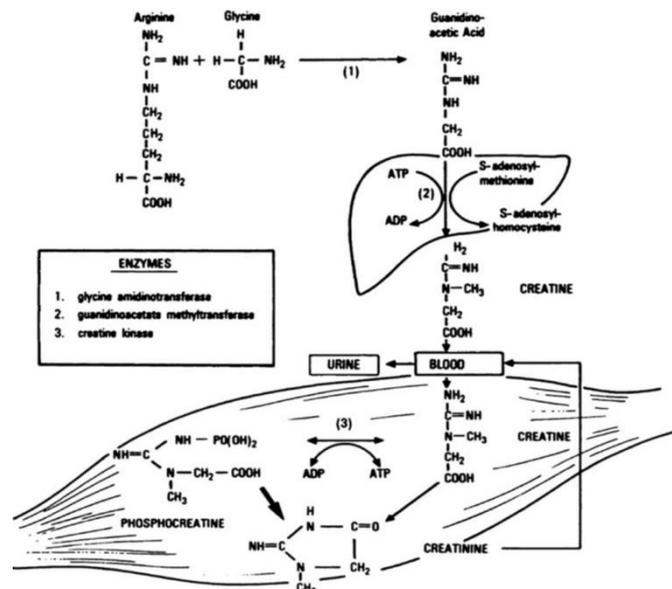
Konsumsi protein yang rendah, muntah, diare berat, penyakit hati, peningkatan total cairan tubuh, dan penurunan produksi urea karena gagal hati atau penyakit siklus urea semuanya terkait dengan kadar urea darah yang lebih rendah (Marshall, 2012). Menurut penelitian Makmur et al., (2013) mengatakan Setelah hemodialisis, kadar ureum turun pada 63,4% tubuh responden sedangkan kadar kreatinin turun pada 61,0% tubuh responden. Hemodialisis berdampak pada perubahan kadar ureum dan kreatinin dalam

penelitian ini (Makmur et al., 2013). Hasil penelitian Indrasari & Anita, 2015), Lamanya perawatan hemodialisis di RSUD Muhammadiyah tidak berpengaruh terhadap kadar ureum kreatinin pada pasien gagal ginjal kronik. Pasien yang akan menjalani hemodialisis biasanya memiliki kadar kreatinin serum yang hiperuremik. Tetapi hemodialisis berulang tidak menandakan kembalinya kadar kreatinin urea normal (Indrasari & Anita, 2015).

F. KADAR KREATININ

Bahan kimia seperti urea dan kreatinin menunjukkan bahwa ginjal berfungsi normal. Akibatnya, individu yang diduga mengalami gangguan ginjal selalu dites fungsi ginjalnya dengan menggunakan tes ureum kreatinin. Ini akan menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (fungsi penyaringan ginjal) jika diketahui bahwa ureum kreatinin dalam urin turun. Konsentrasi kreatinin urea dalam darah meningkat ketika laju filtrasi glomerulus menurun (Indrasari & Anita, 2015). Jumlah ureum dan kreatinin yang tinggi dapat mengakibatkan konsekuensi lebih lanjut, termasuk syok uremik, yang bisa berakibat fatal (Setyaningsih et al., 2013).

Pemecahan kreatin dan fosfokreatin menghasilkan kreatinin. Berat molekul kreatinin adalah 113-Da (Dalton). Glomerulus menyaring kreatinin, yang kemudian diserap kembali secara tubular. Kadar kreatinin plasma dipengaruhi oleh berat badan dan massa otot karena diproduksi di otot rangka. 8 Kreatinin serum pria memiliki kisaran normal 0,7-1,3 mg/dL, sedangkan kisaran wanita adalah 0,6-1,1 mg/dL (Dugdale, 2013).



Gambar 2.8 Metabolisme Kreatinin

Sumber: SS Patel dkk. Serum Creatinine as Marker of muscle in Chronic kidney Disease. 2012.

Sejumlah kecil kreatinin dilepaskan di tubulus proksimal oleh ginjal selama tahap filtrasi glomerulus, tetapi tidak diserap kembali. Karena dihasilkan terus-menerus, disaring oleh ginjal, tidak diserap kembali, dan sedikit dilepaskan di tubulus proksimal, kreatinin adalah bahan yang sempurna untuk menguji fungsi ginjal. Program Pendidikan Penyakit Ginjal Nasional menyarankan penggunaan serum kreatinin untuk menilai kapasitas glomeruli untuk menyaring produk limbah dan untuk melacak penyakit ginjal (Verdiansah, 2016).

Asam amino arginin dan glisin digunakan dalam langkah awal produksi kreatinin ginjal. Kreatin diubah menjadi kreatinin dengan kecepatan 1,1% per hari, menurut sebuah penelitian in vitro. Karena tubuh tidak memiliki mekanisme pengambilan kembali selama produksi kreatinin, sebagian besar kreatinin dihilangkan melalui ginjal. (Wulandari, 2010).

Kapasitas penyaringan kreatinin akan menurun dan kreatinin serum akan meningkat jika terjadi gagal ginjal. Peningkatan tiga kali lipat kadar kreatinin serum menunjukkan penurunan fungsi ginjal, sedangkan

peningkatan dua kali lipat kadar kreatinin serum menunjukkan penurunan separuh fungsi ginjal (Anonim, 2000).

Peningkatan kadar kreatinin dalam darah dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain dehidrasi, kelelahan yang parah, penggunaan obat-obatan yang mengandung racun ginjal, gangguan fungsi ginjal akibat infeksi, hipertensi yang tidak terkontrol, dan penyakit ginjal (Decreased, 2013). Peningkatan kadar kreatinin serum menunjukkan akromegali, gigantisme, dan gagal ginjal. Adanya glomerulonefritis, nekrosis tubular akut, penyakit ginjal polikistik, penyakit ginjal kongestif, dehidrasi, dan penurunan massa otot semuanya ditunjukkan dengan kadar kreatinin serum yang lebih rendah (Marshall, 2012).

upaya untuk memperbaiki fungsi ginjal guna menurunkan kadar kreatinin darah. Hemodialisis (cuci darah) diperlukan untuk menggantikan fungsi utama ginjal yaitu membersihkan darah dari produk sampingan metabolisme tubuh guna memperbaiki fungsi ginjal. Hemodialisis digunakan untuk menghilangkan komponen darah yang berbahaya seperti urea dan kreatinin. Akibat metabolisme sel normal kembali ke darah sebagai uremia jika ginjal tidak mampu menjalankan tugasnya (Indrasari & Anita, 2015).

G. PEROKSIDASI LIPID

Dalam sistem biologis, stress oksidatif dapat dikuantifikasi dengan mengukur aktivitas antioksidan endogen maupun produk kerusakan oksidatif pada biomolekul. Stress oksidatif dapat menyebabkan penurunan aktivitas antioksidan endogen dan atau peningkatan produk kerusakan oksidatif.

Melalui kerusakan sel endotel, stres oksidatif adalah salah satu proses utama yang berkontribusi terhadap aterosklerosis. Stres oksidatif dianggap sebagai pemain kunci dalam etiologi dan perkembangan penyakit jantung, khususnya aterosklerosis, menurut sejumlah bukti. Keseimbangan keseluruhan antara tingkat stres oksidatif dan kapasitas pertahanan antioksidan menentukan seberapa rentan sel vaskular terhadapnya (Sumarya, 2022).

Tingkat ROS yang tinggi dalam tubuh menghasilkan situasi stres oksidatif yang sangat reaktif terhadap banyak komponen sel dan bahkan DNA, yang dapat merusak sel dan berpotensi mengganggu fungsi organ. Asam lemak tak jenuh adalah salah satu komponen sel yang paling rentan yang diubah ROS menjadi targetnya. Asam lemak tak jenuh akan dioksidasi oleh ROS reaktif untuk menghasilkan produk peroksidasi lipid antara lain malondealdehid (MDA). Tingkat MDA yang tinggi mungkin berfungsi sebagai tanda stres oksidatif dalam tubuh (Ma'arif & Suradi, 2020).

Stres oksidatif dikibtkan adanya reaksi oksidasi yang menghasilkan radikal bebas yang berlebihan dan bersifat reaktif. Makromolekul penting seperti lipid, asam nukleat dan protein dapat dirusak oleh radikal bebas sehingga terjadi kerusakan sel dan gangguan homeostatis. Senyawa antioksidan dapat meredam radikal bebas ini. Penghambatan radikal bebas oleh antioksidan melalui mekanisme penangkapan radikal bebas dan radikal peroksil lipid, penghilangan biomolekul yang rusak akibat proses oksidasi, pencegahan serta penghambatan pembentukan radikal bebas (Dewi et al., 2022). Salah satu biomarker yang sering digunakan untuk mengevaluasi stres oksidatif adalah malondialdehid (MDA) (Sameer Hassan Fatania et al 2016). MDA merupakan hasil peroksidasi lipid dan dapat menjadi indikasi tingkat peroksidasi lipid keseluruhan (Ghazizadeh, Z., P. Khaloo, et al. 2019).

Peroksidasi lipid berperan sebagai mediator pada beberapa penyakit, antara lain sebagai kanker dan peradangan. Selain itu, peroksidasi lipid mengontrol kematian sel non-apoptosis (Yekti et al., 2018). Peroksidasi lipid digunakan untuk mengidentifikasi antioksidan alami seperti vitamin, polifenol, flavon, dan ginsenosida serta untuk menyelidiki bagaimana mereka bekerja dalam berbagai sistem, termasuk lipid, mikrosom hati tikus, sel darah merah manusia, lipoprotein densitas rendah manusia, dan homogen. atau solusi misel (Wadhwa et al., 2012).

Peroksidasi lipid dianggap sebagai target potensial untuk penilaian stres oksidatif karena radikal hidroksil, jenis ROS yang paling reaktif, dapat menyebabkan peroksidasi lipid dengan menyerang asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) (Ito et al., 2019). Peroksidasi lipid, dimana diperoleh peroksida

asam lemak omega-3 serta omega-6, yakni oksidasi biologis lipid, rantai, serta proses radikal bebas. Tiga fase membentuk reaksi ini: inisiasi, propagasi, dan terminasi. Tahapan ini biasa terjadi pada reaksi radikal bebas, seperti reinisiasi. Aldehida reaktif yang dihasilkan oleh peroksidasi lipid meliputi malondialdehid dan 4-hidroksinonenal (Kapusta et al., 2018).

1. Malondialdehyde Sebagai Biomarker dalam Peroksidasi Lipid

Malonyldialdehyde (MDA) yakni produk degenerasi peroksidasi lipid serta asam lemak polienat yang lain (Wadhwa et al., 2012). MDA yakni hasil peroksidasi lipid, dimana diperoleh melalui kerusakan asam lemak tak jenuh ganda (Yekti et al., 2018). Karena reaksi langsungnya dengan asam thiobarbituric (TBA), MDA sudah dipakai secara luas selama bertahun-tahun menjadi biomarker praktis agar peroksidasi lipid asam lemak omega-3 serta omega-6 (Ayala et al, 2014).

Malondialdehyde dibuat ketika asam lemak tak jenuh ganda mengalami peroksidasi oleh aksi spesies oksigen reaktif sebagai sebab penipisan sistem antioksidan. MDA hadir dalam 2 bentuk berbeda: endogen (diproduksi oleh peroksidasi lipid) dan eksogen (dipasok melalui makanan). Selain mengubah komposisi fisik membran sel, MDA juga memainkan peran pendukung dalam pembuatan protein, DNA, dan RNA. Kemudian, bersifat mutagenik serta karsinogenik (Kapusta et al., 2018). Asam arakidonat dan PUFA mengalami pemecahan enzimatik atau non-enzimatik yang lebih tinggi untuk menghasilkan produk akhir MDA. Meskipun MDA diproduksi oleh aktivitas enzimatik dan lebih stabil secara kimiawi serta permeabel dibanding ROS serta kurang toksik daripada 4-HNE dan methylglyoxal (MG), fungsi biologisnya dan potensi banyak fungsi yang bergantung pada dosis belum diselidiki (Ayala et al, 2014).

Menjadi besar MDA melekat terhadap DNA serta gugus asam amino didalam protein, meskipun senyawa tersebut memiliki reaktivitas dan kapasitas yang kuat untuk membuat adisi dengan berbagai komponen biologis. Bebas (tidak terikat) serta terikat dengan cara kovalen pada biomolekul berbeda, termasuk protein, asam nukleat, lipoprotein, dan asam amino terlarut, adalah dua keadaan utama MDA yang bersirkulasi. Penting

untuk menggarisbawahi apakah tingkat MDA total (terikat dan tidak terikat) atau bebas (tidak terikat) diperhitungkan. Tingkat total MDA lebih mudah untuk dinilai karena sebagian besar MDA yang bersirkulasi dikaitkan dengan protein plasma dan hanya sejumlah kecil MDA bebas yang ditemukan dalam bahan biologis. Anda dapat menggunakan larutan basa atau larutan asam untuk mengolah sampel untuk menghidrolisis fraksi MDA yang terikat protein (Ito et al., 2019).

MDA digunakan sebagai tanda stres oksidatif. MDA adalah aldehida dengan berat molekul rendah yang dapat diproduksi ketika asam lemak tak jenuh ganda diserang oleh radikal bebas. Berbeda dengan kanker payudara, penyakit payudara jinak memiliki kadar MDA plasma yang lebih tinggi. Jika dibandingkan dengan tumor otak, penyakit otak jinak juga dilaporkan memiliki tingkat peroksidasi lipid yang lebih tinggi. Sangat mudah untuk mengubah oksida nitrat menjadi nitrit dan nitrat. Ini memiliki kapasitas untuk menyebabkan tumor atau menghalangi aktivitas tumorosidal. Banyak mekanisme antioksidan yang menawarkan pertahanan radikal bebas mengontrol produksi radikal bebas. Pembentukan radikal bebas meningkat ketika keseimbangan antioksidan terganggu, dan ini juga mengakibatkan inaktivasi enzim antioksidan atau kebutuhan untuk mengonsumsi antioksidan tambahan. Indikator peroksidasi lipid lainnya seperti Neuroprostanes (NPs) dan Isoprostanes (IsoPs) juga dianggap sangat penting untuk menilai kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas *in vivo*. Biomarker ini merupakan produk oksidasi non-enzimatik dari oksidasi arakidonat dan dokosaheksaenoat yang dimediasi oleh radikal bebas. Isofurans (IsoFs) adalah zat lain yang diproduksi (Wadhwa et al., 2012).

2. Pengukuran MDA

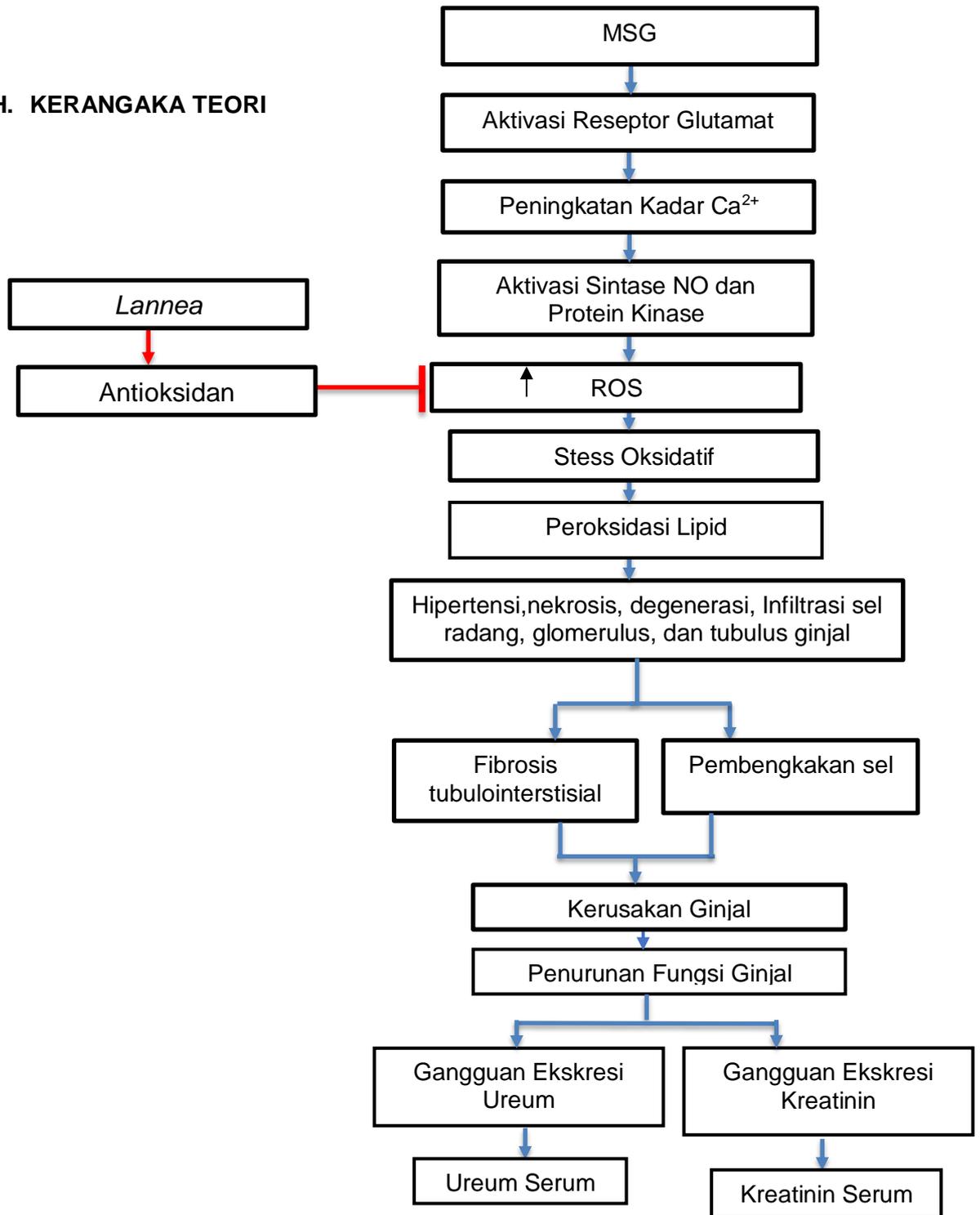
Salah satu produk sampingan yang paling banyak dipelajari dari peristiwa peroksidasi lipid enzimatis dan non-enzimatik adalah malondialdehid-MDA. Pengujian asam tiobarbiturat (TBA) dilakukan untuk menentukan kadar MDA guna menghitung proporsi peroksidasi lipid. Tes TBA sekarang dikenal sebagai tes TBARS (untuk Zat Reaktif TBA), karena temuan warna berasal dari berbagai produk peroksidasi lipid selain MDA. Di

bawah kondisi asam tes, uji TBA-MDA menghitung jumlah MDA yang dilepaskan dari protein plasma (Wadhwa et al., 2012).

Uji TBA awalnya digunakan oleh para ilmuwan makanan untuk menilai pemecahan autoksidatif lipid dan minyak. Ini didasarkan pada reaktivitas TBA ke MDA untuk menghasilkan penambahan kromogen merah bercahaya yang sangat berwarna. Reaktivitas dan toksisitas MDA yang tinggi mencerminkan fakta bahwa molekul ini sangat penting bagi komunitas penelitian biomedis karena merupakan salah satu indikator yang paling terkenal dan dapat dipercaya yang menentukan stres oksidatif dalam skenario klinis (Ayala et al, 2014).

Khususnya secara *in vitro*, jumlah MDA merupakan indikasi peroksidasi lipid yang dapat diandalkan. Zat reaktif asam thiobarbituric (TBARS) pertama kali diukur dalam analisis kimia MDA untuk menghitung jumlah peroksidasi lipid dengan spektrofotometri. Satu molekul MDA berinteraksi dengan dua molekul TBA untuk menghasilkan rona merah yang sangat terlihat dan efektif dalam menyerap cahaya dalam keadaan asam (seperti asam asetat glasial atau asam sulfat), suhu tinggi (seperti 95°C), dan berkepanjangan waktu reaksi (seperti 60 menit). (mis: 515 nm; em: 553) dan fluoresen (maks: 532 nm) adisi TBA-MDA yang terkondensasi (Yekti et al., 2018).

H. KERANGKAKA TEORI



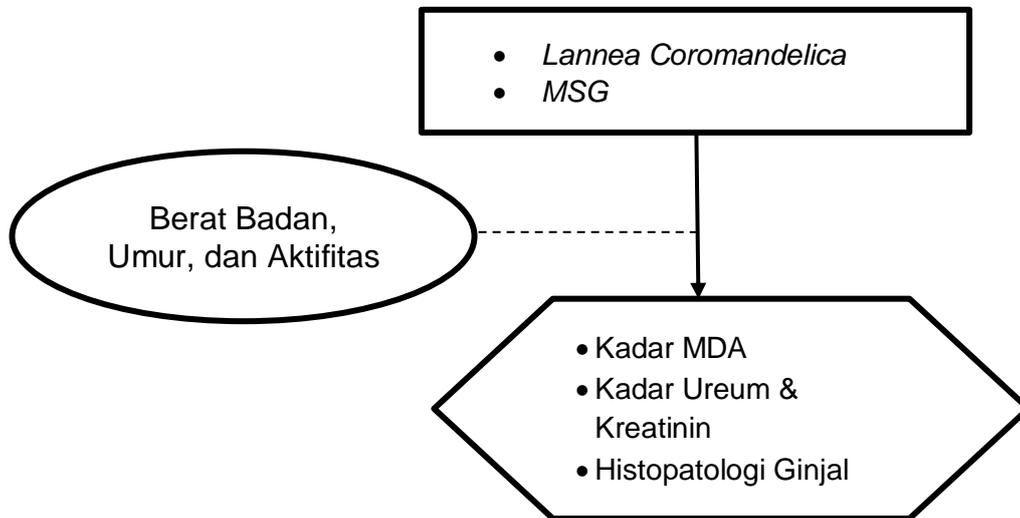
Gambar 2.9 Kerangka Teori

Keterangan:

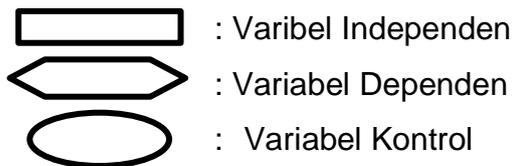
Efek protektif *Lannea coromandelica*

Efek pemberian MSG

I. KERANGKA KONSEP



Gambar 2.10 Kerangka Konsep



J. HIPOTESIS

1. Hipotesis Nol (H₀)

Tidak ada dampak pemberian ekstrak kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica*) pada histopatologi terhadap ginjal tikus wistar jantan yang diinduksi MSG

2. Hipotesis Alternatif (H_A)

Ada pengaruh pemberian ekstrak kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica*) pada histopatologi terhadap ginjal tikus wistar jantan dimana diinduksi MSG.