

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG LENGKUAS  
(*Alpinia galanga*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI  
HEPAR MENCIT (*Mus musculus* L.) JANTAN YANG  
DIINDUKSI *MONOSODIUM GLUTAMATE* (MSG)**

**(Skripsi)**

**Oleh:  
THEODORA AGVERIANTI  
1418011211**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2018**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG LENGKUAS  
(*Alpinia galanga*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI  
HEPAR MENCIT (*Mus musculus* L.) JANTAN YANG  
DIINDUKSI *MONOSODIUM GLUTAMATE* (MSG)**

**Oleh**

**THEODORA AGVERIANTI**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN  
Pada**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2018**

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF GALANGAL RHIZOME (*Alpinia galanga*) IN LIVER HISTOPATHOLOGICAL APPEARANCE ON MALE MICE (*Mus musculus* L.) INDUCED BY MONOSODIUM GLUTAMATE (MSG)

By

Theodora Agverianti

**Background.** Consumption of *Monosodium Glutamate* (MSG) in excessive way and long term used is reported induced liver damage. Toxic effect in liver are degeneration and necrosis of hepatocytes, and increases lipid peroxydation. Antioxydant in galangal rhizome is expected to repair liver damage caused by free radical in MSG.

**Method.** This study is an experimental research with Post Test Only Control Group Design. The samples in this study were 25 mices divided into 5 groups which are, negative control (not given any treatment), positive control (given MSG 4 mg/grBB for 14 days), treatment 1 (given MSG 4 mg/grBB for 14 days continued with ethanol extract of galangal rhizome 14 mg/20 grBB for 7 days), treatment 2 (given MSG 4 mg/grBB for 14 days continued with ethanol extract of galangal rhizome 28 mg/20 grBB for 7 days), and treatment 3 (given MSG 4 mg/grBB for 14 days continued with ethanol extract of galangal rhizome 56 mg/20 grBB for 7 days). Then surgery was needed for histopathological examination.

**Results.** Based on mean scoring results, the results showed calculation of liver cell degeneration for positive control 11,8, negative control 5,2, treatment 1 10,6, treatment 2 8,4, and treatment 3 7,6. Based on the test results One Way ANOVA, the result showed the value of  $p=0,001$  for liver histopathological appearance of mice.

**Conclusion.** There is an effect of ethanol extract of galangal rhizome to the male mice liver histopathological appearance.

Keywords: *Alpinia galanga*, Hepar, Histopathology, Monosodium Glutamate

## ABSTRAK

### PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG LENGKUAS (*Alpinia galanga*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus L.*) JANTAN YANG DIINDUKSI *MONOSODIUM GLUTAMATE* (MSG)

Oleh

**Theodora Agverianti**

**Latar Belakang.** Konsumsi *Monosodium Glutamate* (MSG) secara berlebihan dan jangka waktu lama dilaporkan memicu kerusakan hepar. Dampak toksik pada hepar yaitu degenerasi dan nekrosis hepatosit, serta peningkatan peroksidasi lipid. Antioksidan pada rimpang lengkuas diharapkan dapat memperbaiki derajat kerusakan hepar akibat radikal bebas pada MSG.

**Metode.** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan Post Test Only Control Group Design. Sampel dalam penelitian ini adalah mencit berjumlah 25 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kontrol negatif (tidak diberikan perlakuan), kontrol positif (diberikan MSG 4mg/grBB selama 14 hari), perlakuan 1 (diberikan MSG 4mg/grBB selama 14 hari dilanjutkan ekstrak etanol rimpang lengkuas 14 mg/20 grBB selama 7 hari), perlakuan 2 (diberikan MSG 4mg/grBB selama 14 hari dilanjutkan ekstrak etanol rimpang lengkuas 28 mg/20 grBB selama 7 hari), dan perlakuan 3 (diberikan MSG 4mg/grBB selama 14 hari dilanjutkan ekstrak etanol rimpang lengkuas 56 mg/20 grBB selama 7 hari). Kemudian dilakukan pembedahan untuk pemeriksaan histopatologi.

**Hasil.** Dari hasil rerata skoring didapatkan perhitungan degenerasi sel hepar kontrol positif 11,8, kontrol negatif 5,2, perlakuan 1 10,6, perlakuan 2 8,4, dan perlakuan 3 7,6. Berdasarkan hasil uji One Way ANOVA, diperoleh nilai  $p=0,001$  terhadap gambaran histopatologi hepar mencit.

**Simpulan.** Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas terhadap gambaran histopatologi hepar yang diinduksi MSG

Kata Kunci: Hepar, Histopatologi, *Monosodium Glutamate*, Lengkuas

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG LENGKUAS (*Alpinia galanga*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus* L.) JANTAN YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMATE (MSG)**

Nama Mahasiswa : Theodora Agverianti

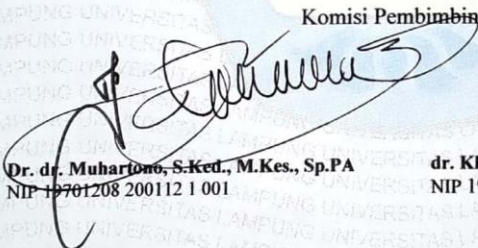
No. Pokok Mahasiswa : 1418011211

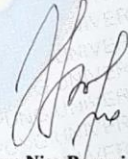
Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

**MENYETUJUI**

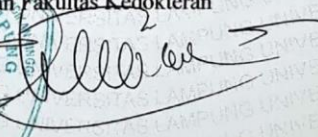
Komisi Pembimbing

  
Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA  
NIP 19701208 200112 1 001

  
dr. Khairun Nisa Berawi, S.Ked., M.Kes., AIFO  
NIP 19740226 200112 2 002

**MENGETAHUI**

Dekan Fakultas Kedokteran

  
Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp. PA  
NIP 19701208 200112 1 001

**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

Ketua : **Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA**

Sekretaris : **dr. Khairun Nisa Berawi, S.Ked., M.Kes., AIFO**

Penguji

Bukan Pembimbing : **dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

**Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA**

NIP 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 23 Januari 2018



## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul “PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG LENGKUAS (*Alpinia galanga*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus* L.) JANTAN YANG DIINDUKSI *MONOSODIUM GLUTAMATE* (MSG)” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Januari 2018  
Pembuat pernyataan,



Theodora Agverianti  
1418011211

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Bekasi, 19 Juli 1996 sebagai anak kedua dari pasangan Bapak Agus Triyogo dan Ibu Veronica Harsini. Penulis menamatkan pendidikan dasar di SD Regina Pacis Bogor yang diselesaikan pada tahun 2008, SMP Regina Pacis Bogor yang diselesaikan pada tahun 2011, dan SMAN 1 Bogor yang diselesaikan pada tahun 2014.

Pada tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN) Tertulis. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa.



*Sebuah Persembahan Sederhana untuk Papa, Mama, dan  
Kakak Tercinta*

## SANWACANA

Puji Tuhan penulis ucapkan kepada Tuhan yang selalu memberi kasih dan berkat sehingga skripsi ini dapat diselesaikan tepat waktu.

Skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) Jantan yang Diinduksi *Monosodium Glutamate* (MSG)” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Tuhan yang telah memberikan seluruh kasih dan berkat yang tak pernah habisnya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp. PA, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Pembimbing Utama atas kesediaannya untuk memberi bantuan, bimbingan, arahan, saran, dan kritik dalam penyusunan skripsi ini.

4. dr. Khairun Nisa Berawi, S.Ked., M.Kes., AIFO, selaku Pembimbing Kedua atas kesediannya untuk memberi bantuan, bimbingan, arahan, saran, dan kritik dalam penyusunan skripsi ini.
5. dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA, selaku Pembahas atas waktu, ilmu, saran, dan pelajaran penting yang diberikan selama ini.
6. dr. Rika Lisiswanti, S.Ked., M.Med.Ed. dan dr. M.Yusran, S.Ked., M.Sc., Sp.M., selaku Pembimbing Akademik atas bimbingan dan nasihat yang diberikan selama ini
7. Bu Nuriah dan Mas Bayu yang telah memberikan waktu dan tenaganya untuk membantu dalam proses penyelesaian skripsi ini.
8. Seluruh Staff Dosen dan Karyawan FK Unila atas ilmu dan kerjasama yang telah diberikan selama ini.
9. Papa, Mama, dan Kakak yang menjadi sumber motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini atas doa yang selalu dipanjatkan.
10. Sahabat-sahabat saya, Debby Cinthya, Emeraldha Theodorus, Nadira Rahil, Renti K Samosir yang selalu ada dan membantu selama perkuliahan ini. Terima kasih atas canda tawa dan kebersamaan selama ini.
11. Annisa Shafira, Emeraldha Theodorus, dan Nadia Rosmalia sebagai teman satu tim penelitian atas suka-duka yang dilewati bersama-sama setiap harinya.
12. Eva Aprilia dan Maharani Sekar yang menjadi trio teman yang mengisi hari-hari.

13. Teman-teman Dinas Pengmas BEM (Ade, Ayu, Nina, Sekar, Dicky, Zur'an, Rian) yang membuat saya bisa mengetahui isi Lampung.
14. Teman-teman seperjuangan, FK Unila angkatan 2014 "Cran141" yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	i
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	iii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	iv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	v

### **BAB 1 PENDAHULUAN**

1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	6

### **BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

2.1. Anatomi Hepar .....	8
2.2. Fisiologi Hepar .....	10
2.3. Histologi Hepar .....	11
2.4. <i>Monosodium Glutamate</i> (MSG).....	13
2.5. Radikal Bebas.....	16
2.6. Antioksidan .....	18
2.7. Lengkuas .....	19
2.7.1. Definisi.....	19
2.7.2. Sistematika Tumbuhan.....	19
2.7.3. Morfologi Tumbuhan.....	20
2.7.4. Kandungan .....	21
2.8. Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.).....	22
2.8.1. Taksonomi.....	22
2.8.2. Biologi Mencit .....	23
2.9. Kerangka Penelitian .....	24
2.9.1. Kerangka Teori .....	24

2.9.2. Kerangka Konsep.....	27
2.10. Hipotesis.....	27

### **BAB 3 METODE PENELITIAN**

3.1. Desain Penelitian.....	28
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	28
3.3. Populasi dan Sampel .....	29
3.3.1. Kriteria Inklusi .....	30
3.3.2. Kriteria Eksklusi .....	31
3.4. Bahan dan Alat Penelitian.....	31
3.4.1. Bahan Penelitian .....	31
3.4.2. Bahan Kimia .....	31
3.4.3. Alat Penelitian.....	32
3.5. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel .....	33
3.5.1. Variabel Penelitian .....	33
3.5.2. Definisi Operasional Variabel.....	33
3.6. Prosedur Penelitian.....	35
3.6.1. Adaptasi Hewan Percobaan .....	35
3.6.2. Persiapan Hewan Uji.....	35
3.6.3. Penyediaan Lengkuas dan <i>Monosodium Glutamate</i> (MSG).....	35
a. Pelarutan <i>Monosodium Glutamate</i> .....	36
b. Pembuatan Ekstrak Lengkuas .....	36
c. Pelarutan Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas .....	37
3.6.4. Pemberian Perlakuan.....	38
3.6.5. Pengambilan Sampel Organ.....	39
3.6.6. Pengamatan preparat hepar .....	43
3.7. Analisis Data .....	45
3.8. Etika Penelitian .....	45

### **BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

4.1. Hasil Penelitian .....	46
4.2. Pembahasan.....	50

### **BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN**

5.1. Simpulan .....	57
5.2. Saran.....	57

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>58</b>
-----------------------------	-----------

### **LAMPIRAN**



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Sifat Biologis Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.). .....	24
2. Hasil Perhitungan Degenerasi Sel Hepar .....	46
3. Hasil Uji Post Hoc Degenerasi Sel Hepar .....	50

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Hepar .....	9
2. Histologi Lobulus Hepar .....	12
3. Struktur kimia MSG.....	14
4. <i>Alpinia galanga</i> .....	19
5. <i>Mus musculus</i> L. ....	23
6. Kerangka Teori.....	26
7. Kerangka Konsep .....	27
8. Diagram Alur Penelitian .....	44
9. Grafik Hasil Perhitungan Degenerasi Sel Hepar.....	47
10. Gambaran Histopatologi Hepar Mencit .....	48

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Hasil Perhitungan Degenerasi Sel Hepar

Lampiran 2. Hasil Analisis Data

Lampiran 3. Dokumentasi

Lampiran 4. Persetujuan Etik

Lampiran 5. Izin Melakukan Penelitian

Lampiran 6. Surat Peminjaman Laboratorium

Lampiran 7. Sertifikat Mencit

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Hepar merupakan organ pusat metabolisme dalam tubuh. Hepar tersusun atas sel hepatosit yang berperan dalam detoksifikasi, deaminasi, transaminasi, pelepasan amonia pada pembentukan ureum, biosintesis dan pelepasan asam amino non esensial serta protein plasma, glukoneogenesis, penyimpanan glikogen, oksidasi asam lemak, dan penyimpanan vitamin. Hepar merupakan organ yang amat rentan karena merupakan filter dari bahan-bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh, selain itu hepar memiliki sistem sirkulasi ganda, sehingga akumulasi bahan-bahan toksik di hepar lebih besar (Muliarta *et al.*, 2009). Salah satu penyebab tersering kerusakan hepar adalah karena efek toksik. Kandungan toksik dapat mengakibatkan kerusakan struktur hepar yang mengakibatkan gangguan pada fungsi hepar (Mustafa *et al.*, 2016). Kandungan toksik yang umumnya ditemui adalah radikal bebas. Radikal bebas dalam jumlah besar dapat menyebabkan kerusakan hepar, salah satu sumber radikal bebas adalah zat penyedap tambahan makanan (Bhattacharya *et al.*, 2011).

Penggunaan zat penyedap tambahan pada makanan digunakan untuk menambah cita rasa. Salah satu penyedap yang umum digunakan adalah *Monosodium Glutamate* (MSG) (Suci, 2015). *World Health Organization* (WHO) dan *Food and Agriculture Organization* (FAO) menetapkan batas aman penggunaan MSG yaitu kurang dari 120 mg/kgBB/hari, akan tetapi pada kenyataannya jumlah konsumsi MSG di masyarakat dapat mencapai 1.840-3.400 mg/mangkok pada mie rebus, mie pangsit, dan bakso (Dayono *et al.*, 2015). *Monosodium Glutamate* memiliki angka rata-rata konsumsi di Indonesia sebesar 0,6 g/hari atau 0,3-1,0 g/hari di negara industri (Sukawan, 2008).

Badan regulasi seperti *Food and Drug Administration* (FDA), *European Commission* (EC), dan WHO masih menempatkan MSG sebagai zat yang tidak berbahaya bagi kesehatan, akan tetapi ditemui banyak laporan mengenai efek konsumsi MSG (Maulida *et al.*, 2013). Konsumsi MSG secara berlebihan dapat menyebabkan adanya rasa terbakar, tekanan pada wajah, serta nyeri dada yang dikenal sebagai gejala *Chinese Restaurant Syndrome* (Bhattacharya *et al.*, 2011). Selain gejala *Chinese Restaurant Syndrome*, penggunaan MSG dalam jangka panjang akan meningkatkan kadar *glutamate* dalam darah yang bila meningkat hingga dua puluh kali dapat mengakibatkan peningkatan kadar *glutamate* dalam otak khususnya hipokampus dan akan menyebabkan kerusakan sel neuron piramidal (Simon *et al.*, 2013).

Penelitian yang telah dilakukan berupa pemberian MSG pada tikus dewasa dengan dosis 16 g/kgBB selama 14 hari berturut-turut menyebabkan terhambatnya perkembangan sel-sel hepar. Adapun pemberian dengan dosis 32 g/kgBB selama 14 hari berturut-turut menyebabkan eritrosit lisis, dilatasi vena sentral, kerusakan hepatosit akut, nekrosis dan atropi (Eweka dan Om'iniabosh, 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Kanti dan Susianti (2012) menunjukkan adanya degenerasi sel hepar dengan pemberian secara intraperitoneal dosis MSG 4 mg/gBB mencit selama 15 hari. MSG sebagai zat radikal bebas dapat memicu degenerasi struktur molekul lemak yang menyusun hepar. Peroksidasi lipid menjadi ekstensif setelah inisiasi awal yang kemudian mereinisiasi peroksidasi lipid selanjutnya. Peroksidasi mengganggu fluidisitas membran dan mengganggu fungsi makromolekul (Reiter, 1995).

Penelitian Kanti dan Susianti (2012) menunjukkan pemberian MSG dalam jumlah besar mengakibatkan timbulnya stres oksidatif yang diikuti mekanisme kompensasi dari tubuh yaitu peningkatan kadar *glutathione* dengan cara meningkatkan aktivitas enzim metaboliknya seperti *Glutathione Reductase* (GR), *Glutathione Peroxidase* (GPX), dan *Glutathione-S-Transferase* (GST). Degenerasi hepar umumnya terjadi pada penyakit hepatitis viral A yang menunjukkan gejala-gejala seperti *jaundice*, nyeri abdomen dan sendi, diare, dan muntah (Zuckerman, 1996).



Berbagai usaha dilakukan agar dapat mempertahankan tubuh dari efek toksik radikal bebas, salah satunya dengan pemberian antioksidan. Antioksidan yang aman umumnya didapatkan dari tumbuhan yang memiliki potensi efek terapeutik. Bentuk antioksidan yang umumnya didapatkan dari tumbuhan adalah komponen fenolat yaitu flavonoid dan asam fenolat. Salah satu tumbuhan yang memiliki komponen antioksidan adalah lengkuas (*Alpinia galanga*) (Mahae dan Siree, 2009). Genus *Alpinia* dikenal memiliki aktivitas antioksidan tinggi yang memiliki efikasi biologis terhadap perkembangan terapi (Zhang *et al.*, 2011).

Lengkuas yang biasanya hanya digunakan sebagai pelengkap dan penyedap pada makanan diketahui memiliki efek antiinflamasi, antikanker, antimikroba, antiparasit, neuroprotektif, dan antioksidan (Yulia *et al.*, 2015). Kandungan antioksidan utama yang terkandung pada lengkuas adalah flavonoid. Jenis flavonoid yang terkandung dalam lengkuas adalah galangin, kaemferol, dan kuersetin (Wathoni, 2009). Selain flavonoid, lengkuas memiliki senyawa bioaktif lainnya seperti tanin, terpenoid dan fenilpropanoid sebagai kunci terapi (Chudiwal *et al.*, 2010).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Mahae dan Siree (2009), terlihat bahwa aktivitas antioksidan pada 1% ekstrak lengkuas (*Alpinia galanga*) dengan 99,5% etanol lebih kuat dibandingkan dengan antioksidan pada  $\alpha$ - *tokoferol* yang biasa terdapat pada vitamin E. Ekstrak lengkuas mampu

menghambat enzim *cyclooxygenase* serta menurunkan volume dan berat granuloma pada inflamasi dengan kandungan galangin dan flavonoid yang berperan sebagai agen anti-inflamasi pada mencit yang mengalami stres oksidatif (Baldo dan Serrano, 2016).

Berdasarkan hasil teori di atas, peneliti tertarik untuk meneliti secara langsung tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap gambaran histopatologi hepar dari mencit (*Mus musculus* L.) jantan yang diinduksi *Monosodium Glutamate* (MSG).

## **1.2. Rumusan Masalah**

- a. Apakah terdapat pengaruh pemberian *Monosodium Glutamate* (MSG) terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus* L.) jantan?
- b. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus* L.) jantan yang diinduksi *Monosodium Glutamate* (MSG)?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

- a. Mengetahui pengaruh pemberian *Monosodium Glutamate* (MSG) terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus* L.) jantan.

- b. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus* L.) jantan yang diinduksi *Monosodium Glutamate* (MSG).

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Bagi peneliti**

- a. Mengaplikasikan ilmu yang sudah dipelajari, khususnya di bidang Patologi Anatomi.
- b. Mengembangkan minat dan kemampuan peneliti dalam bidang penelitian.

##### **1.4.2. Bagi masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menambah pengetahuan mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas pada hati.

##### **1.4.3. Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**

Meningkatkan iklim penelitian pada disiplin ilmu Patologi Anatomi yang dapat menunjang kemajuan pengetahuan, khususnya bagi mahasiswa di fakultas.

#### **1.4.4. Bagi peneliti lain**

Dapat mengembangkan penelitian ini lebih lanjut ataupun melakukan penelitian yang serupa berkaitan dengan pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas terhadap organ yang lain.

## **BAB 2**

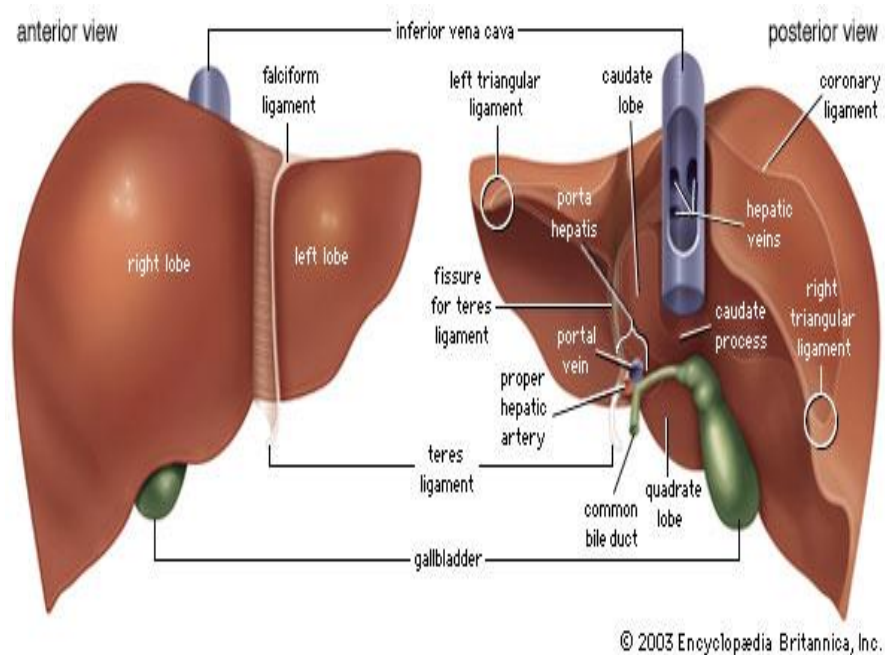
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Anatomi Hepar**

Hepar adalah kelenjar terbesar pada tubuh manusia dengan bobot 1,5 kg atau hanya 2-3% dari bobot tubuh manusia. Hepar turut berperan serta pada penggunaan oksigen sebanyak 25-30%. Hepar terletak di bawah kerangka iga dengan tekstur lunak, lentur, dan terletak di bawah diafragma tepat di bagian atas cavitas abdominalis. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai hemidiaphragma sinistra. Sebagian besar bagian hepar terletak di profunda arcus costalis dekstra dan hemidiaphragma dekstra yang kemudian memisahkan hepar dengan pleura, paru, perikardium, dan jantung (Snell, 2006).

Hepar tersusun atas dua lobus utama yaitu lobus sinistra dan lobus dekstra. Lobus sinistra terbagi atas dua segmen yaitu segmen medial dan segmen lateral yang dipisahkan oleh ligamentum falsiformis, sedangkan pada lobus dekstra terdapat dua segmen yang terdiri atas segmen anterior dan segmen posterior yang terpisahkan oleh fisura segmentalis dekstra (Price dan Loraine, 2004). Hepar diperdarahi oleh darah yang dialirkan oleh vena porta dan arteri hepatica. Darah yang berasal dari vena porta

dapat mencapai 70-80%, sedangkan sisanya disuplai oleh arteri hepatica. Aliran darah dari vena porta dapat berasal dari bagian lain tubuh seperti lambung, usus, maupun limpa (Mescher, 2007). Bersama dengan duktus koledokus, arteri hepatica dan vena porta hepatica membentuk trias hepatis yang terdapat di canalis hepatis pada ruangan antara lobulus-lobulus (Sloanne, 2004). Vena porta membawa hampir seluruh zat gizi yang diabsorpsi saluran cerna untuk dialirkan menuju sinusoid hepar (Moore dan Dalley, 2013).



**Gambar 1.** Anatomi Hepar.  
(Sumber : Encyclopaedia Brittanica, 2003).

Hepar dipersarafi oleh pleksus hepaticus yang merupakan cabang terbesar dari pleksus coeliacus. Pleksus hepaticus tersusun atas serat simpatis dari pleksus coeliacus dan serat parasimpatis dari trunkus



vagalus anterior dan posterior yang berperan dalam vasokonstriksi pembuluh darah pada trias hepatikus (Moore dan Dalley, 2013).

## 2.2. Fisiologi Hepar

Hepar berperan dalam setiap fungsi metabolik dan isi normal darah untuk mempertahankan hidup. Sebagian bagian hepar dapat membentuk sel darah merah atau eritrosit pada masa hidup janin, sedangkan sebagian yang lain berperan dalam proses penghancuran sel darah merah (Inayah, 2004). Hepar juga memiliki peranan dalam fungsi pembentukan empedu yang akan dialirkan ke kandung empedu untuk disimpan dan digunakan untuk penyerapan lemak dalam usus halus (Guyton dan Hall, 2008). Hepar yang tersusun atas sel *Kupffer* yang berfungsi sebagai komponen pertahanan tubuh berperan dalam menangkal antigen yang berasal dari luar tubuh dan mempresentasikan antigen tersebut kepada limfosit (Amirudin, 2009).

Fungsi metabolik yang dimiliki hepar antara lain (Price dan Loraine, 2004):

a. Metabolisme karbohidrat

Mempertahankan kadar gula darah normal serta menyediakan energi untuk berjalannya aktivitas tubuh. Karbohidrat dalam hepar akan disimpan dalam bentuk glikogen.

b. Metabolisme lemak

Pada hepar terjadi hidrolisis trigliserida, kolestrol, fosfolipid, dan lipoprotein menjadi asam lemak dan gliserol. Selain memecah komponen lemak, hepar juga dapat menyimpan lemak dan mensintesis kolestrol yang sebagian besar akan diekskresi ke dalam empedu.

c. Metabolisme protein

Hepar dapat mensintesis protein serum seperti albumin serta alfa dan beta globulin. Selain itu hepar dapat juga membentuk urea yang berasal dari  $\text{NH}_2$  yang selanjutnya akan diekskresi melalui kemih dan feses. Hepar berperan pula dalam penyimpanan protein dalam bentuk asam amino yang akan membentuk  $\text{NH}_3$  yang berasal dari diseminasi asam amino dan kerja bakteri usus terhadap asam amino.

d. Metabolisme steroid

Hepar berperan dalam inaktivasi dan sekresi aldosteron, estrogen, progesteron, testosteron, dan glukokortikoid.

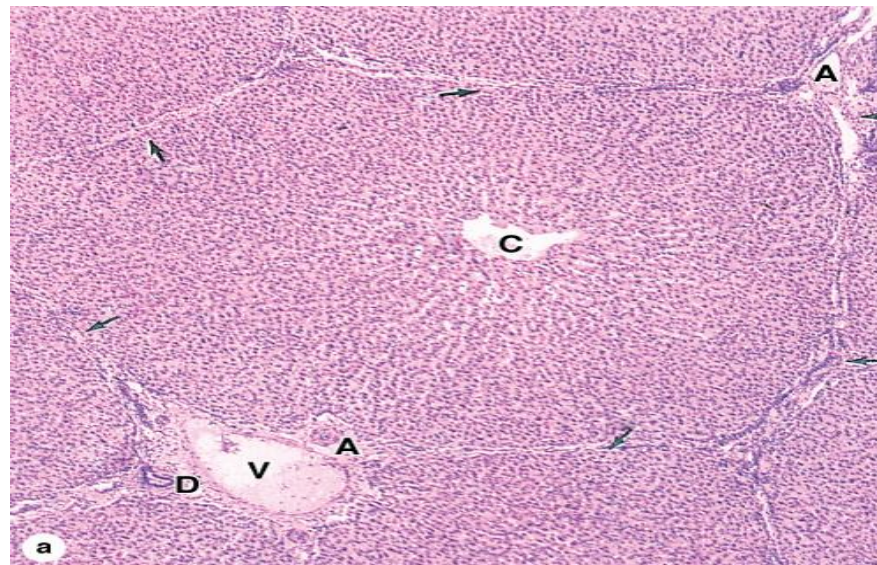
e. Penyimpanan vitamin dan mineral

Hepar dapat menyimpan vitamin yang larut dalam lemak seperti vitamin A, D, E, K serta vitamin  $\text{B}_{12}$ , tembaga, dan besi.

### 2.3. Histologi Hepar

Hepar tersusun atas berbagai macam sel yaitu sel hepatosit, sel endotel, sel makrofag atau yang dikenal sebagai sel *Kupffer* dan sel ito sebagai sel penimbun lemak. Sel hepatosit menghasilkan sel epitel membentuk lempeng-lempeng saling berhubungan yang tersusun secara berkelompok.

Hepatosit terdiri atas ribuan lobulus hepar kecil polihedral sebagai pembentuk unit fungsional dan struktural hepar. Hepatosit tersusun secara radier yang tersusun bebas seperti labirin. Celah di antara susunan hepatosit ini disebut sinusoid yang berisi kapiler untuk membawa nutrisi ke dalam hepar (Junqueira dan Carneiro, 2007). Hepatosit terdiri atas dua bagian yaitu bagian basolateral dan bagian apikal. Pada bagian basolateral terdapat banyak mikrovili, sedangkan pada bagian apikal berperan membatasi kanalikulus biliaris (Kierszenbaum, 2012). Di antara dua hepatosit terdapat sebuah celah tubular yang disebut sebagai kanalikulus biliaris dan pada bagian permukaan hepatosit terdapat celah Disse agar dapat terhubung dengan dinding sinusoid maupun dengan permukaan hepatosit lain (Mescher, 2007).



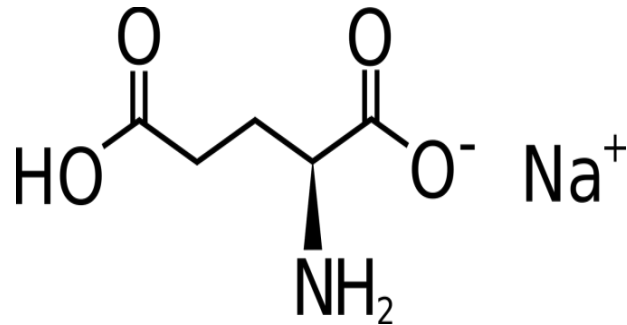
Source: Mescher AL: *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 12th Edition*: <http://www.accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Gambar 2.** Histologi Lobulus Hepar. A: Arteriol, C: Venula sentralis, D: Duktus biliaris, V: Venula (Sumber : Mescher, 2007).

Pada tiap lobulus hepar terdapat tiga sampai enam area portal pada bagian perifer dan suatu venula yang dikenal sebagai vena sentral pada bagian pusat. Zona portal tersusun atas jaringan ikat dengan suatu venula, arteriol dan duktus epitel kuboid yang kemudian ketiga struktur ini disebut dengan trias porta (Mescher, 2007). Selain ketiga struktur itu terdapat pula limfatik. Venula pada trias porta menerima darah dari vena mesentrika superior dan inferior serta vena lienalis, sedangkan bagian arteriol menerima darah dari aorta abdominalis melalui percabangan trunkus koleakus (Junqueira dan Carneiro, 2007).

#### **2.4. *Monosodium Glutamate (MSG)***

Pada tahun 1909 dr. Kikunae Ikeda menemukan *Monosodium Glutamate* (MSG) yang dihasilkan dari isolasi logam garam asam *glutamate* yang berasal dari rumput laut yang umumnya digunakan pada masakan Jepang. Rasa MSG yang ditemukan oleh dr. Kikunae Ikeda merupakan rasa yang berbeda dengan yang pernah ada sebelumnya, sehingga dr. Kikunae Ikeda menyebutkan rasa umami yang berarti enak dan lezat (Wakidi, 2012). Kenikmatan serta cita rasa makanan akan bertambah saat MSG ditambahkan ke dalam makanan pada konsentrasi rendah, akan tetapi pada konsentrasi tinggi akan timbul rasa tidak enak, bahkan terkadang timbul rasa pahit ataupun asin (Putranto, 2011).



**Gambar 3.** Struktur kimia MSG.  
(Sumber: Loliger, 2000).

*Monosodium Glutamate* terdiri atas asam *glutamate-L* (asam amino non esensial) yang bersifat larut dalam air, *glutamate-D*, dan komponen garam sodium. Asam *glutamate-L* akan berdisosiasi menjadi kation garam sodium dan anion asam glutamate. *Glutamate* yang terkandung pada MSG merupakan glutamate dalam bentuk bebas yang berasal dari hidrolisa protein tumbuhan. Konsumsi *glutamate* bebas akan meningkatkan kadar *glutamate* dalam plasma darah, peningkatan ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti rute administrasi (oral, subkutan, dan intraperitoneal), konsentrasi MSG dalam larutan (2% atau 10%), serta usia. Konsumsi MSG pada hewan dewasa sebanyak 1 g/kgBB secara oral akan meningkatkan kadar *glutamate* dalam darah hingga mencapai kadar puncak (Megawati, 2008).

*Glutamate* adalah neurotransmitter pada sistem saraf pusat yang memegang peranan penting dalam proses fisiologis maupun patologis (Mattson, 2008). Reseptor *glutamate* terdiri atas reseptor ionotropik (NMDA- *N-methyl-D-aspartat*, non- NMDA, AMPA- *alfa-amino-3-hydroxy-5-*

*methyl-4-isoxazolepropionic-acid* dan *kainat*) serta tiga kelompok reseptor metabolik (mGluR) (Husarova dan Ostatnikova, 2013). Proses kerja reseptor *glutamate* akan dibantu dengan adanya enzim glutaminase sintetase yang berfungsi mengubah amonia dan *glutamate* menjadi glutamin yang tidak berbahaya dan dapat dikeluarkan dari otak. Kadar asam *glutamate* dalam otak diusahakan selalu rendah untuk menghindari adanya kerusakan neuron (Ardyanto, 2004).

Banyak efek buruk yang ditimbulkan jika mengonsumsi MSG dalam jumlah berlebihan dan dalam jangka waktu yang panjang, salah satunya adalah gejala *Chinese Restaurant Syndrome*. Gejala ini memiliki ciri-ciri rasa terbakar di bagian dada, belakang leher, dan lengan bawah, rasa baal di bagian leher yang menjalar ke lengan dan punggung, perasaan geli, hangat dan kelemahan di wajah, punggung atas, leher, dan lengan, sakit kepala, mual, jantung berdebar-debar, sulit bernapas, serta mengantuk (Suparni, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan pada hewan coba, MSG dapat menyebabkan terjadinya obesitas dan gangguan pertumbuhan serta perkembangan tubuh pada tikus neonatal (Megawati, 2008). Penelitian dengan menyuntikkan MSG secara subkutan juga mendapatkan hasil meningkatnya kadar *glutamate* empat kali lipat di dalam nucleus arkuata yang terjadi dalam waktu 3 jam dan menyebabkan terjadinya lesi pada



otak (Sukawan, 2008). Efek disfungsi metabolik setelah pemberian MSG pun terjadi pada tikus yang diberikan MSG dengan dosis 100 g/kgBB/hari selama 45 hari. Didapatkan hasil terjadinya peningkatan kadar gula darah, trigliserol, insulin, dan leptin. Keadaan tersebut terjadi akibat adanya stres oksidatif berupa peningkatan kadar peroksidasi lipid dan penurunan bahan antioksidan (Diniz *et al.*, 2005). Hal ini dapat ditanggulangi dengan pemberian makanan kaya antioksidan untuk mengurangi kadar ROS yang semakin meningkat (Farombi dan Onyema, 2006).

## 2.5. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah molekul yang memiliki sekelompok atom atau elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas memiliki karakteristik waktu paruh pendek serta reaktivitas yang tinggi. Radikal bebas yang berperan dalam proses biologis sebagian besar berasal dari proses biologis alami yang melibatkan prooksidan ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS) (Stanković dan Radovanović, 2012). Proses terbentuknya radikal bebas diawali dengan molekul yang tidak memiliki elektron berpasangan mencoba mengambil elektron lain yang berada di sekitarnya. Proses ini disebut oksidasi yang kemudian akan membentuk sebuah molekul radikal bebas baru. Proses ini jika berlangsung terus-menerus akan membentuk sebuah rantai reaksi yang dapat menghancurkan ribuan molekul lain (Lamina *et al.*, 2013).

Radikal bebas dapat terbentuk sebagai hasil metabolisme maupun memang sengaja dibentuk untuk menetralisasi virus dan bakteri pada sistem imunitas tubuh. Radikal bebas dibentuk oleh banyak mekanisme terutama oleh mekanisme oksidasi glukosa. Glukosa akan dioksidasi melalui reaksi yang melibatkan logam menjadi anion enediol, kemudian diubah menjadi ketoaldehid dan  $O_2^-$ .  $O_2^-$  mengalami dismutase menjadi  $H_2O_2$  yang tidak bisa didegradasi oleh katalase atau *gluthathione peroksidase* sehingga menghasilkan  $OH^\bullet$  yang sangat reaktif. Anion superoksida dapat bereaksi dengan NO membentuk molekul reaktif *peroxynitrite* ( $ONOO^-$ ) (Lamina *et al.*, 2013). Produksi ROS dan/atau RNS yang berlebihan akan mengakibatkan stres oksidatif (Mc Cance *et al.*, 2010). Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan, di mana jumlah radikal bebas lebih besar dibandingkan dengan antioksidan (Rani dan Yadav, 2015).

*Reactive oxygen species* dapat merusak sel dengan merusak membran lipid melalui rangkaian reaksi peroksidasi lipid. Hal ini terjadi karena membran sel memiliki asam lemak tidak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acid/PUFA*) dalam jumlah tinggi. Peroksidasi membran lipid dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas membran sel, penurunan transpor kalsium dalam retikulum sarkoplasma, gangguan fungsi mitokondria dan enzim, serta pembentukan metabolit toksik (Candrawati, 2013).

Kadar ROS yang semakin meningkat akan meningkatkan pula jumlah kerusakan sel yang akan terbentuk. Organ tubuh yang paling sering mengalami serangan ROS adalah hepar (Sanchez-Valle *et al.*, 2012). Pada hepar, terdapat sel parenkim, sel *Kupffer*, dan sel endotel yang berpotensi lebih sensitif terhadap radikal bebas dan menerima kerusakan. Jika sel *Kupffer* dan sel endotel mengalami stres oksidatif maka akan muncul *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang berperan dalam peningkatan peradangan dan degenerasi hepatosit (Li *et al.*, 2015).

## **2.6. Antioksidan**

Antioksidan adalah molekul stabil yang berperan dalam menetralkan radikal bebas dengan memberikan elektron ke molekul radikal bebas. Antioksidan dapat menghambat pembentukan stres oksidatif yang timbul karena adanya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas. Antioksidan mampu menghambat peroksidasi lipid, menghambat proses autooksidasi glikosilasi dan mengoptimalkan fungsi antioksidan alami organ (Schram *et al.*, 2015). Sebagian antioksidan berasal dari proses metabolisme seperti *glutathione*, *ubiquinol*, dan asam urat, sedangkan sebagian lainnya didapatkan dari makanan yang dikonsumsi (Haryatmi, 2004).

## 2.7. Lengkuas (*Alpinia galanga*)

### 2.7.1. Definisi

Lengkuas (*Alpinia galanga*) atau dikenal juga dengan laos adalah tanaman yang umumnya dipakai sebagai penyedap makanan untuk meningkatkan cita rasa makanan. Lengkuas banyak ditemukan di daratan Asia seperti di Indonesia, India, China, Arab Saudi, Malaysia, dan Sri Lanka. Lengkuas umumnya tumbuh di daerah dataran rendah dengan iklim tropis yang ditunjukkan dengan matahari yang bersinar terus-menerus (Arambewela dan Aravinda, 2006). Tanaman lengkuas (*Alpinia galanga*) dapat dilihat pada Gambar 4.



**Gambar 4.** *Alpinia galanga*.  
(Sumber : Abdullah *et al.*, 2015).

### 2.7.2. Sistematika Tumbuhan

Adapun lengkuas (*Alpinia galanga*) diklasifikasikan sebagai berikut (Irmananda, 2014):

Kingdom : Plantae

Sub Kingdom : Tracheobionta  
Super Divisi : Spermatophyta  
Divisi : Magnoliophyta  
Kelas : Liliopsida  
Sub Kelas : Commelinidae  
Famili : Zingiberaceae  
Genus : Alpinia  
Spesies : *Alpinia galanga*

### 2.7.3. Morfologi Tumbuhan

Lengkuas terdiri atas dua jenis, yaitu lengkuas merah dan lengkuas putih. Lengkuas merah umumnya digunakan untuk pengobatan, sedangkan lengkuas putih digunakan sebagai penyedap makanan. Pohon lengkuas putih memiliki tinggi mencapai 3 meter, sedangkan pohon lengkuas merah hanya mencapai 1,5 meter. Pohon lengkuas memiliki batang tegak yang tersusun atas pelepah-pelepah daun yang membentuk batang semu dengan warna hijau agak keputihan. Daun dari tanaman lengkuas berbentuk lanset dengan ujung meruncing, berwarna hijau, pangkal tumpul, dan tepi daun rata (Sinaga, 2009). Lengkuas dapat diperbanyak dengan cara bertunas, biji, ataupun dengan pemisahan anaknya. Lengkuas adalah tanaman yang mudah dibudidayakan karena tidak memerlukan perawatan khusus (Steenis, 2008).

Berdasarkan ukuran rimpang, lengkuas terdiri atas rimpang dengan ukuran besar serta tebal dan ukuran kecil. Pada lengkuas dengan ukuran besar terdapat warna coklat agak kemerahan pada bagian luar dengan sisik-sisik berwarna putih atau kemerahan. Lengkuas ukuran besar memiliki bentuk silindris dan berukuran tebal karena memiliki daging. Daging rimpang yang sudah tua akan berserat kasar (Steenis, 2008). Untuk mendapatkan rimpang dengan serat halus dapat dilakukan panen sebelum lengkuas berusia lebih kurang 3 bulan (Sinaga, 2009).

#### **2.7.4. Kandungan**

Lengkuas mengandung minyak atsiri sebanyak 1% dengan komposisi 48% *metil-sinamat*, 20-30% *sineol*, *eugenol*, 1% *kamfer*, *seskuiterpen*,  $\delta$ -*pinen*, *galangin* dan dapat berperan sebagai antifungi (Erna, 2015). Selain itu, lengkuas juga memiliki kandungan flavonoid yang merupakan sumber antioksidan sehingga dapat berperan dalam antikanker karena adanya struktur keto fungsional (C=O) atau kelompok aldehida (-CHO) (Ghosh dan L, 2013). Jenis flavonoid yang terkandung dalam lengkuas adalah galangin, kaemferol, dan kuersetin (Wathoni, 2009). Selain flavonoid, lengkuas memiliki senyawa bioaktif lainnya seperti tanin, terpenoid, dan fenilpropanoid sebagai kunci terapi. Senyawa fenilpropanoid dikenal sebagai senyawa antitumor dari lengkuas (Chudiwal *et al.*, 2010).

Pada bagian rhizoma lengkuas terdapat dua senyawa fitokimia yaitu *Acetoxy Chavicol Acetate* (ACA) dan *Hydroxy Chavicol Acetate* (HCA) yang memiliki efek antitumor, antiinflamasi, antimikroba, dan antioksidan (Samarghandian *et al.*, 2014). Kandungan ACA pada ekstrak lengkuas dapat menghambat proses inflamasi dengan menghambat *Nitric Oxide* (NO) dan *Cyclooxygenase-2* (COX-2) sehingga mencegah kerusakan sel. *Acetoxy Chavicol Acetate* juga dapat meningkatkan apoptosis melalui aktivasi *caspase-3* dan metabolisme polyamine, sehingga memiliki potensi sebagai zat antikanker (Hartono, 2009).

## 2.8. Mencit (*Mus musculus* L.)

### 2.8.1. Taksonomi

Mencit diklasifikasikan sebagai berikut (Priyambodo, 1995):

Dunia	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia
Sub Kelas	: Theria
Ordo	: Rodentia
Sub Ordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Sub Famili	: Murinae

Genus : Mus  
Spesies : *Mus musculus*, L



**Gambar 5.** *Mus musculus* L.  
(Sumber : Ballenger, 1999)

### 2.8.2. Biologi Mencit

Mencit memiliki ciri-ciri rambut berwarna putih atau keabuan dengan perut sedikit pucat. Mencit memiliki berat saat lahir antara 2-4 gram dan saat dewasa antara 20-40 gram pada mencit jantan sementara pada mencit betina antara 25-40 gram (Setijono, 1985). Mencit digolongkan sebagai hewan nokturnal karena melakukan aktivitasnya pada malam hari. Terdapat faktor-faktor yang memengaruhi perilaku mencit antara lain jenis kelamin, perbedaan umur, hormon, makanan, minuman, serta lingkungan sekitarnya. Mencit sebagai hewan percobaan sangat praktis dan dapat digunakan sebagai hewan model untuk mempelajari seleksi terhadap sifat-sifat kuantitatif. Sifat biologis mencit dapat dilihat pada Tabel 1 (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).



**Tabel 1.** Sifat Biologis Mencit (*Mus musculus L.*).

<b>Kriteria</b>	<b>Keterangan</b>
Lama hidup	1-3 tahun
Lama produksi ekonomis	9 bulan
Lama bunting	19-21 hari
Kawin sesudah beranak	19-24 jam
Umur sapih	21 hari
Umur dewasa	35 hari
Umur dikawinkan	8 minggu
Siklus estrus	4-5 hari
Lama estrus	12-14 jam
Berat dewasa:	
Jantan	20-40 g
Betina	14-35 g
Berat lahir	0,5-1,0 g
Berat sapih	18-20 g
Jumlah anak lahir	6-15 ekor
Kecepatan tumbuh	1 g/ hari

Sumber: Smith dan Mangkoewidjojo, 1998

## 2.9. Kerangka Penelitian

### 2.9.1. Kerangka Teori

*Monosodium Glutamate* terdiri atas asam *glutamate-L* (asam amino non esensial) yang bersifat larut dalam air, D-*glutamate*, dan komponen garam sodium. Asam *glutamate-L* akan berdisosiasi menjadi kation garam sodium dan anion asam *glutamate* (Megawati, 2008). *Glutamate* adalah neurotransmitter pada sistem saraf pusat yang memegang peranan penting dalam proses fisiologis maupun patologis (Mattson, 2008).

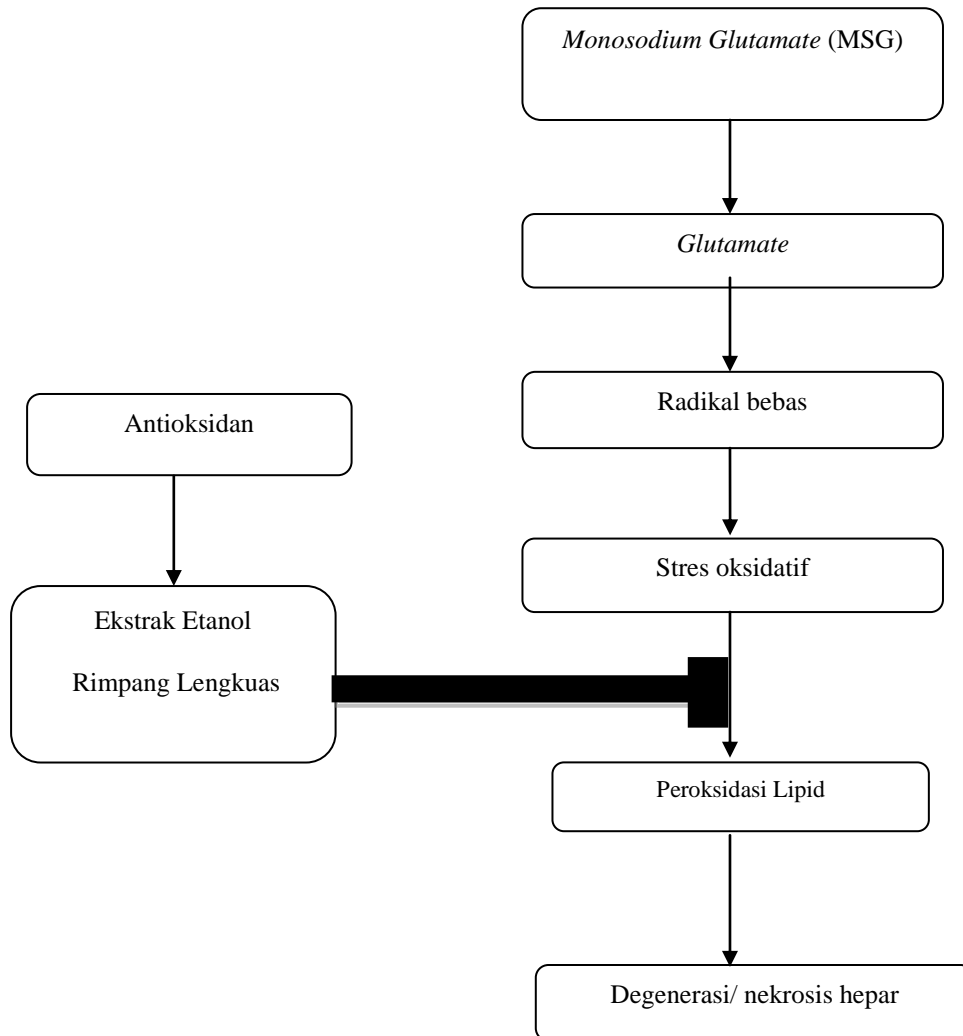
Konsumsi MSG secara berlebihan mengakibatkan timbulnya stres oksidatif berupa peningkatan kadar peroksidasi lipid dan

penurunan bahan antioksidan (Diniz *et al.*, 2005). Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan, di mana jumlah radikal bebas lebih besar dibandingkan dengan antioksidan (Rani dan Yadav, 2015). Stres oksidatif diakibatkan adanya produksi ROS dan/atau RNS secara berlebihan (Mc Cance *et al.*, 2010).

Kadar ROS yang semakin meningkat akan meningkatkan pula jumlah kerusakan sel yang akan terbentuk. Organ tubuh yang paling sering mengalami serangan ROS adalah hepar (Sanchez-Valle *et al.*, 2012). Pada hepar, terdapat sel parenkim, sel *Kupffer*, dan sel endotel yang berpotensi lebih sensitif terhadap radikal bebas dan menerima kerusakan (Li *et al.*, 2015).

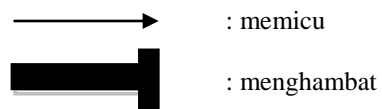
Antioksidan dapat menghambat pembentukan stres oksidatif yang timbul karena adanya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas. Antioksidan adalah molekul stabil yang berperan dalam menetralkan radikal bebas dengan memberikan elektron ke molekul radikal bebas (Haryatmi, 2004). Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya terlihat bahwa aktivitas antioksidan pada 1% ekstrak aseton lengkuas (*Alpinia galanga*) dengan 99,5% etanol lebih kuat dibandingkan dengan antioksidan pada  $\alpha$ -

*tokoferol* yang biasa terdapat pada vitamin E (Mahae dan Siree, 2009).



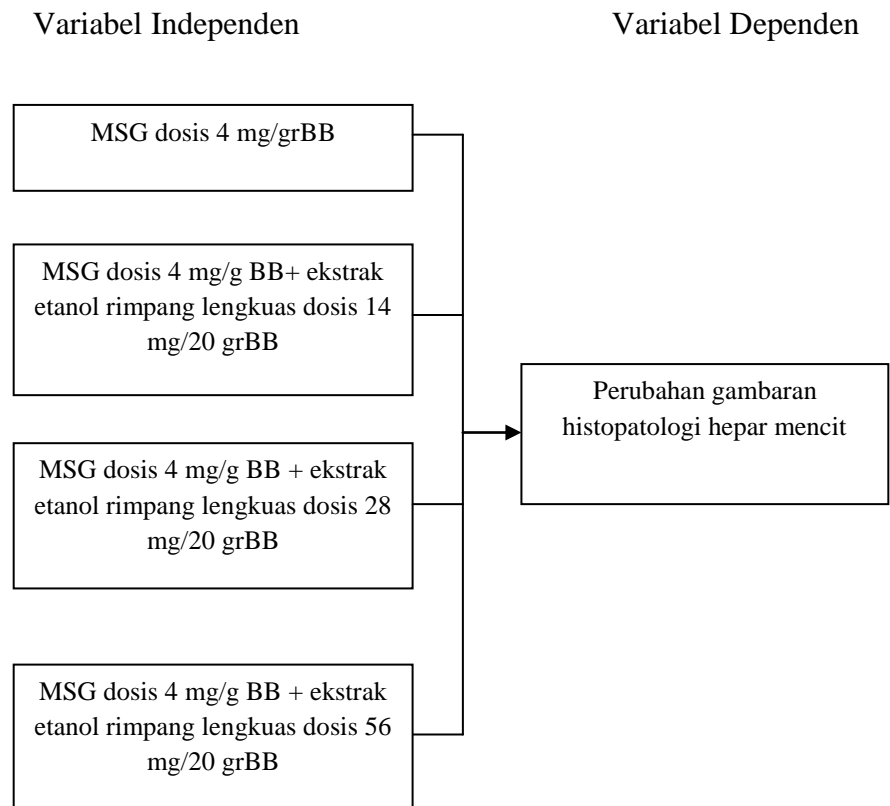
**Gambar 6.** Kerangka Teori Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) Jantan yang Diinduksi *Monosodium Glutamate* (MSG)

Keterangan:



### 2.9.2. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian ini tersaji pada gambar 7.



**Gambar 7.** Kerangka Konsep Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) Jantan yang Diinduksi *Monosodium Glutamate* (MSG)

### 2.10. Hipotesis

Berdasarkan kerangka teori di atas maka didapatkan hipotesis dari penelitian ini sebagai berikut:

- a. Terdapat pengaruh pemberian MSG terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus* L.) jantan.
- b. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus* L.) jantan yang diinduksi MSG.

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimental murni dengan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Desain ini melibatkan kelompok subjek yang diberi perlakuan eksperimental (kelompok eksperimen) (Kanti dan Susianti, 2012). Berdasarkan desain penelitian dilakukan percobaan terhadap 5 (lima) kelompok perlakuan terhadap hewan percobaan mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) strain DDY (*Deutschland, Denkenand, and Yoken*) dewasa.

#### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Pemberian perlakuan dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan ekstrak etanol rimpang lengkuas dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung, proses pembedahan dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler, sedangkan pembuatan preparat dan pembacaan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi

Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama 2 bulan selama bulan Oktober- November 2017.

### 3.3. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) strain DDY (*Deutschland, Denkenand, and Yoken*) dewasa berumur 2,5-3 bulan dengan berat 20-30 gram dan sehat yang ditandai dengan gerakan aktif, diperoleh dari Palembang Tikus Center, Palembang.

Penentuan jumlah sampel ini berdasarkan rumus Federer untuk uji eksperimental (Aziztama, 2012)

$$(t-1) (n-1) \geq 15$$

$$4 (n-1) \geq 15$$

$$n-1 \geq 15/4$$

$$n-1 \geq 3,75$$

$$n \geq 4,75$$

Jadi dapat disimpulkan bahwa penelitian ini menggunakan sampel 5 ekor mencit putih jantan untuk setiap perlakuan. Untuk menghindari *drop out* ditambahkan mencit dengan rumus sebagai berikut :

$$N = \frac{22}{1-f}$$

**Keterangan :**

N = Besar sampel koreksi

$n$  = Jumlah sampel berdasarkan estimasi

$f$  = Perkiraan proporsi drop out sebesar 10% (Sastroasmoro dan Sofyan, 2010)

$$N = \frac{n}{1-f}$$

$$N = \frac{5}{1-10\%}$$

$$N = 5 / 0,9$$

$$N = 5,67$$

$$N = 6$$

Berdasarkan perhitungan sampel di atas, akan diberikan penambahan 1 ekor mencit per kelompok untuk menghindari *drop out*, sehingga jumlah sampel yang digunakan 30 ekor mencit putih galur DDY (*Deutschland, Denkenand, and Yoken*) dewasa. Sampel akan dipilih menggunakan metode *random stratified sampling*.

### 3.3.1. Kriteria Inklusi

- a. Mencit putih jantan (*Mus musculus L.*) DDY (*Deutschland, Denkenand, and Yoken*) dewasa.
- b. Jenis kelamin jantan.
- c. Berumur 2,5-3 bulan.
- d. Berat 20-30 gram.

### 3.3.2. Kriteria Eksklusi

- a. Kelainan anatomis.
- b. Tikus kurang sehat, penampakan rambut rontok, kurang aktif, keluar eksudat dari hidung, ruam pada kulit.
- c. Penurunan berat badan lebih dari 10% saat masa adaptasi.
- d. Mati selama masa penelitian.

## 3.4. Bahan dan Alat Penelitian

### 3.4.1. Bahan Penelitian

- a. Hewan percobaan
- b. Pelet sebagai makanan hewan percobaan
- c. Air
- d. Rimpang lengkuas
- e. *Monosodium Glutamate* (MSG)

### 3.4.2. Bahan Kimia

- a. Kloroform
- b. Formalin
- c. Alkohol 70% -100%
- d. Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin
- e. Paraffin
- f. *Xylol*
- g. *Canada balsam*
- h. NaCl 0,9%



- i. Aquadest
- j. Minyak emersi

### 3.4.3. Alat Penelitian

- a. Kandang mencit yang terbuat dari kawat sebanyak 5 kandang
- b. Sonde lambung
- c. Spuit 1 cc dan 3 cc
- d. Botol yang tutupnya diberi pipa aluminium sebagai tempat minum mencit
- e. Alat bedah *minor set*
- f. Mikroskop
- g. Pipet tetes
- h. Erlenmeyer
- i. Mikrotom
- j. *Rotary Evaporator*
- k. *Soxhlet*
- l. Pipet *eppendorf*
- m. *Object glass*
- n. Aluminium foil
- o. Neraca analitik *Metler Toleda* dengan tingkat penelitian 0,01 g
- p. *Cover glass*
- q. Kapas alkohol

### 3.5. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

#### 3.5.1. Variabel Penelitian

- a. Variabel Bebas
  - MSG
  - Ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*)
- b. Variabel Terikat

Perubahan gambaran histopatologi hepar.

#### 3.5.2. Definisi Operasional Variabel

Definisi operasional variabel yang didapat pada penelitian ini terdiri atas:

- a. *Monosodium Glutamate* (MSG)

Definisi : Penyedap tambahan pada makanan yang terdiri atas *L-glutamate*, *D-glutamate*, dan komponen garam sodium (Megawati, 2008).

Alat ukur : Neraca analitik

Hasil ukur : Dosis 4 mg/grBB

Skala ukur : Numerik

- b. Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas

Definisi : Sumber antioksidan yang dapat diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif rimpang lengkuas menggunakan pelarut etanol 96%.

Alat ukur : Neraca analitik dan sonde  
Hasil ukur : Dosis 14 mg/20 grBB, 28 mg/20 grBB,  
dan 54 mg/20 grBB  
Skala ukur : Kategorik

c. Histopatologi Hepar

Definisi : Nilai yang digunakan untuk mengukur  
kerusakan jaringan hepar dilihat melalui 5  
lapang pandang dengan perbesaran 400x

Alat ukur : Mikroskop cahaya

Hasil ukur : Dari 5 lapang pandang, dipilih skor dari  
kerusakan tertinggi. Penilaian mikroskopis  
hepar diambil berdasarkan skoring  
histopatologi *Manja Roegnigk*. Masing-  
masing skor dari kerusakan tersebut  
adalah sebagai berikut.

1 (Normal)= Normal

2 (Ringan)= Degenerasi parenkimatosa

3 (Sedang)= Degenerasi hidropik

4 (Berat)=Nekrosis (Ramachandran dan  
Kakar, 2009)

Skala ukur : Kategorik

### **3.6. Prosedur Penelitian**

#### **3.6.1. Adaptasi Hewan Percobaan**

Mencit yang telah diambil dari populasi di Palembang Tikus Center kemudian dimasukkan ke kandang yang telah dipersiapkan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Mencit akan diadaptasi pada lingkungan baru selama satu minggu. Selama satu minggu sekali kandang akan dibersihkan dari kotoran. Pemberian makan dan minum akan dilakukan secara tidak terbatas (*ad libitum*).

#### **3.6.2. Persiapan Hewan Uji**

Setiap mencit yang akan diuji ditimbang berat badannya terlebih dahulu, kemudian diamati kesehatannya secara fisik (gerakan, makan, dan minum) sebelum diberikan perlakuan.

#### **3.6.3. Penyediaan Lengkuas dan *Monosodium Glutamate* (MSG)**

Lengkuas akan dijadikan ekstrak adalah lengkuas yang tersedia di pasaran, sedangkan untuk *Monosodium Glutamate* didapatkan dari bumbu penyedap tambahan dengan merek dagang Ajinomoto yang diproduksi PT. Ajinomoto Indonesia yang kemudian dilarutkan dalam NaCl 0,9% sebanyak 0,5 ml. Pada penelitian ini akan digunakan *Monosodium Glutamate* dalam kadar toksik sebesar 4 mg/grBB mencit dalam bentuk padat, sedangkan larutan

yang digunakan adalah NaCl (larutan garam) 0,9% sebanyak 0,5 ml.

**a. Pelarutan *Monosodium Glutamate***

Langkah pertama adalah mengukur berat MSG yang akan digunakan, kemudian selanjutnya adalah melarutkan MSG. Berdasarkan referensi dosis MSG yang akan digunakan adalah dosis toksik yaitu 4 mg/grBB hewan percobaan (Nayantara *et al.*, 2008).

Berat badan hewan percobaan adalah 30 g, maka dosis MSG yang akan digunakan sebesar:

$$\begin{aligned}\text{MSG} &= \text{dosis} \times \text{BB mencit} \\ &= 4 \text{ mg/grBB} \times 30 \text{ g} \\ &= 120 \text{ mg}\end{aligned}$$

Didapatkan hasil dosis MSG pada hewan percobaan sebesar 120 mg. Langkah selanjutnya adalah menimbang MSG dengan menggunakan neraca analitik hingga didapatkan berat yang sesuai yaitu 120 mg. Selanjutnya masukkan MSG yang telah sesuai ke dalam gelas ukur kemudian tambahkan pelarut yaitu NaCl 0,9% sebanyak 0,5 ml, aduk dengan spatula hingga MSG larut.

**b. Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas**

Pembuatan ekstrak lengkuas diawali dengan pemotongan dan pengeringan lengkuas di bawah sinar matahari selama

7 hari untuk selanjutnya dihaluskan menjadi serbuk. Langkah selanjutnya adalah proses maserasi, yaitu menimbang serbuk lengkuas kemudian ditambahkan 350 mL pelarut etanol 96% selama 24 jam, selanjutnya disaring hingga didapatkan filtrat. Filtrat yang dihasilkan diuapkan pelarutnya menggunakan evaporator dengan pengurangan tekanan sampai dihasilkan ekstrak kental. Ekstrak kental tersebut selanjutnya diencerkan menggunakan aquades sesuai dengan dosis yang dibutuhkan.

**c. Pelarutan Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas**

Dosis efektif ekstrak etanol rimpang lengkuas yang diberikan pada tikus adalah 200 mg/200 grBB tikus. Dari hasil konversi dari tikus ke mencit didapatkan rumus (Donatus, 1996) :

$$\begin{aligned} \text{Untuk 20 gr mencit} &= 0,14 \times \text{dosis pada 200gr tikus} \\ &= 0,14 \times 200 \text{ mg} \\ &= 28 \text{ mg/ 20 grBB} \end{aligned}$$

Didapatkan dosis efektif ekstrak etanol rimpang lengkuas pada mencit adalah 28 mg/ 20 grBB yang akan diberikan pada kelompok perlakuan P2. Dosis ekstrak etanol rimpang lengkuas pada kelompok perlakuan P1 adalah setengah dosis kelompok P2, maka didapatkan dosis 14 mg/20 grBB, sedangkan kelompok perlakuan P3 diberikan

dosis dua kali lipat dari dosis P2, maka didapatkan dosis 56 mg/20 grBB. Maka didapatkan hasil dosis pada kelompok perlakuan:

P1: 14 mg/ 20 grBB

P2: 28 mg/ 20 grBB

P3: 56 mg/ 20 grBB

Ekstrak etanol rimpang lengkuas akan dilarutkan ke dalam gelas ukur kemudian ditambahkan 0,5 ml aquades untuk pemberian secara oral pada mencit.

#### **3.6.4. Pemberian Perlakuan**

Setiap kelompok memiliki perlakuan berbeda, yaitu:

- a. Kontrol (+): hanya diberi MSG 4 mg/grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl secara intraperitoneal setiap hari selama 14 hari.
- b. Kontrol (-): tidak diberikan perlakuan.
- c. P1: diberi MSG 4 mg/grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0,9% secara intraperitoneal setiap hari selama 14 hari dilanjutkan dengan pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas 14 mg/20 grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml aquadest secara oral setiap hari selama 7 hari.
- d. P2: diberi MSG 4 mg/grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0,9% secara intraperitoneal setiap hari selama

14 hari dilanjutkan dengan pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas 28 mg/20 grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml aquadest secara oral setiap hari selama 7 hari.

- e. P3: diberi MSG 4 mg/grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml NaCl 0,9% secara intraperitoneal setiap hari selama 14 hari dilanjutkan dengan pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas 56 mg/20 grBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml aquadest secara oral setiap hari selama 7 hari.

Perlakuan dilakukan selama 21 hari. Dosis toksik dari MSG didapatkan dari penelitian sebelumnya yang dilakukan dengan menyuntikkan MSG dengan dosis 4mg/grBB selama 21 hari (Irmananda, 2014). Dosis ekstrak etanol rimpang lengkuas didapatkan dari hasil konversi dosis efektif tikus ke mencit yaitu 14 mg/20 grBB, 28 mg/20 grBB, dan 56 mg/20 grBB adalah dosis agar efek antioksidan dapat bekerja (Wibowo, 2013).

#### **3.6.5. Pengambilan Sampel Organ**

Setelah 21 hari perlakuan, dilakukan dislokasi leher pada masing-masing hewan coba dan selanjutnya dibedah. Pembuatan sediaan mikroskopis dilakukan dengan metode



paraffin dan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE). Hematoksin memiliki sifat memulas jaringan basofilik, sedangkan eosin memulas jaringan bersifat asidofilik. Pewarnaan HE adalah pewarnaan yang paling sering dilakukan (Aziztama, 2012).

Sampel hepar akan difiksasi dengan formalin 10% lalu dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi FK Unila untuk pembuatan sediaan mikroskopis jaringan hepar. Teknik pembuatan histopatologi menurut bagian PA FK Unila (Windarti *et al.*, 2015):

a. *Fixation*

- Spesimen berupa potongan organ hepar yang telah dipotong secara representatif kemudian segera difiksasi dengan formalin 10% selama 3 jam.
- Dicuci dengan air mengalir sebanyak 3-5 kali.

b. *Trimming*

- Organ dikecilkan hingga ukuran 3 mm.
- Potongan organ hepar tersebut lalu dimasukkan ke dalam *tissue cassette*.

c. Dehidrasi

Keringkan *tissue cassette* dengan diletakkan pada tisu pengering dehidrasi dengan:

- Alkohol 70% selama 30 menit
- Alkohol 96% selama 30 menit
- Alkohol 96% selama 30 menit
- Alkohol 96% selama 30 menit
- Alkohol absolut selama 1 jam
- Alkohol absolut selama 1 jam
- Alkohol absolut selama 1 jam
- Alkohol xylol 1:1 selama 30 menit

d. *Clearing*

Sisa alkohol dibersihkan dengan xylol I dan xylol II masing-masing selama 1 jam.

e. *Impregnasi*

Menggunakan paraffin selama 1 jam, di dalam oven dengan suhu 65°C.

f. *Embedding*

- Sisa paraffin yang ada di pan dibersihkan dengan dipanaskan di atas api dan diusap dengan kapas.
- Paraffin cair disiapkan dengan memasukkan paraffin ke dalam cangkir logam dan dimasukkan ke dalam oven dengan suhu di atas 58°C.
- Paraffin cair dituangkan ke dalam pan.

- Pindahkan satu per satu dari *tissue cassette* ke dasar pan dengan mengatur jarak yang satu dengan yang lain.
- Pan dimasukkan ke dalam air.
- Paraffin yang berisi potongan hepar dilepaskan dari pan dengan dimasukkan ke dalam suhu 4-6°C beberapa saat.
- Paraffin dipotong sesuai dengan letak jaringan yang ada dengan menggunakan skalpel.
- Letakkan pada balok kayu, ratakan pinggirnya, dan dibuat ujungnya sedikit meruncing.
- Blok paraffin, siap dipotong dengan mikrotom.

g. *Cutting*

Dilakukan dengan pemotongan halus dengan ketebalan 4-5 mikron menggunakan mikrotom dengan *disposable knife*.

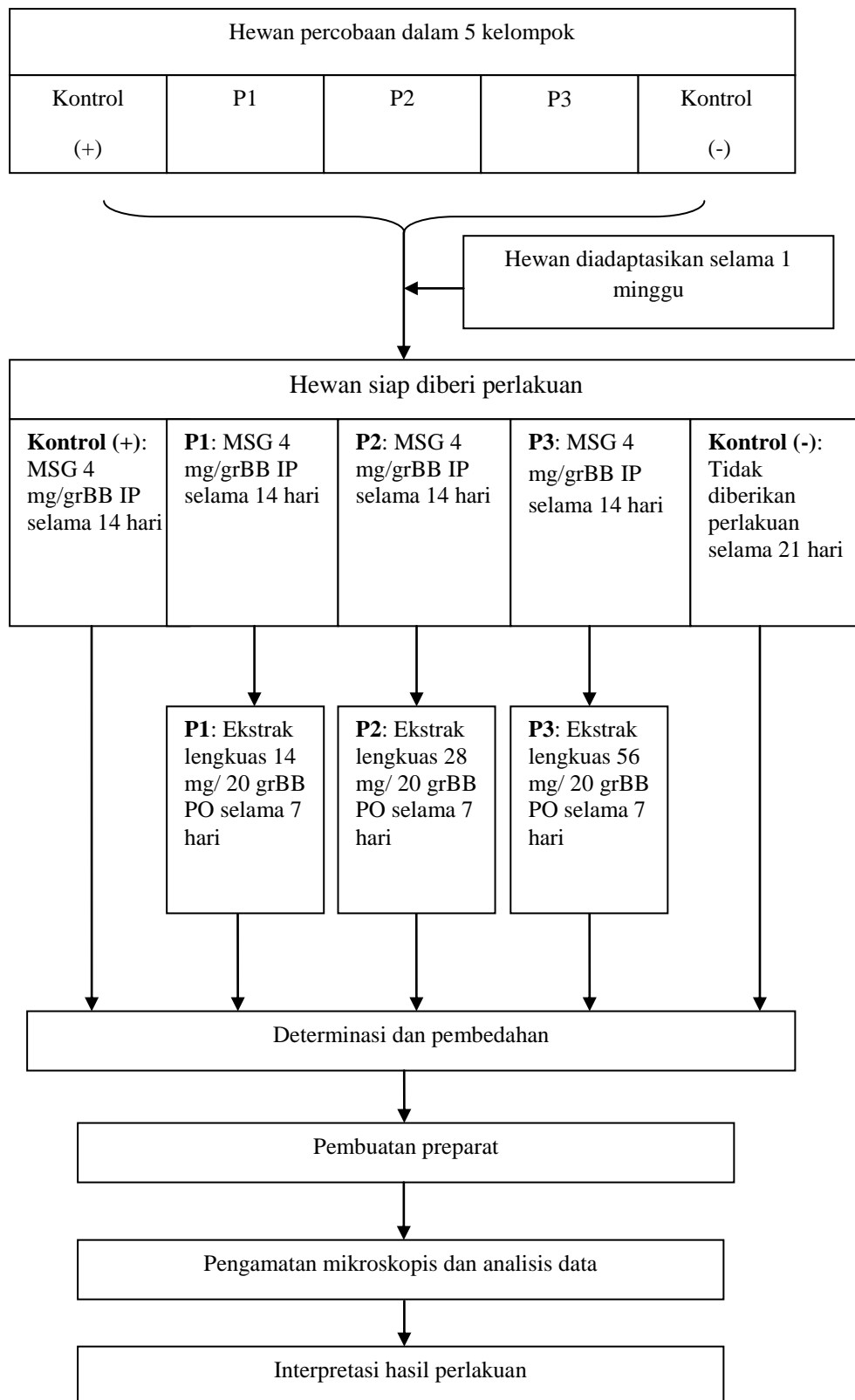
h. *Staining* (pewarnaan) dengan Hematoksin-Eosin

- Lakukan deparafinisasi dalam larutan xylol I selama 5 menit dan xylol II selama 5 menit.
- Dehidrasi dalam :
  - o Ethanol absolut selama 1 jam
  - o Alkohol 96% selama 2 menit
  - o Alkohol 70% selama 2 menit
  - o Air selama 10 menit

- Pulaskan inti dengan Hematoksilin selama 15 menit dan bilas dengan air mengalir.
  - Warnai dengan Eosin selama maksimal 1 menit.
  - Dehidrasi dengan alkohol 70% selama 2 menit, alkohol 96% selama 2 menit, dan alkohol absolut selama 2 menit.
  - Penjernihan dengan xylol I selama 2 menit dan xylol II selama 2 menit.
- i. *Mounting* dengan entelan dan tutup dengan *deck glass*
- *Slide* ditempatkan di atas kertas tisu pada kertas datar dan tetesi dengan bahan *mounting*, yaitu entelan.
  - Tutup dengan *deck glass* dan cegah terbentuknya gelembung udara.
- j. *Slide* dibaca dengan mikroskop.

### 3.6.6. Pengamatan preparat hepar

Variabel dependen berupa degenerasi jaringan pada hepar mencit. Skala yang digunakan adalah skala kategorik. Dari setiap mencit dibuat preparat hepar dan dibaca dalam 5 lapang pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah adanya degenerasi atau nekrosis pada jaringan hepar.



**Gambar 8.** Diagram Alur Penelitian.

### **3.7. Analisis Data**

Pada tiap kelompok, data yang terkumpul dianalisis menggunakan program SPSS 24.00 *for Windows* untuk menilai apakah distribusi datanya normal atau tidak secara statistik. Pengujian bisa menggunakan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov atau menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Karena sampel yang digunakan dalam penelitian kurang dari 50, maka digunakan uji *Shapiro-Wilk*.

Jika didapatkan data berdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan menggunakan uji *one way* ANOVA untuk menguji perbedaan rerata pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Namun bila tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametrik, pengujian menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*, hipotesis dapat dikatakan diterima ketika nilai  $p < 0,05$

### **3.8. Etika Penelitian**

Penelitian telah disetujui Komisi Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat persetujuan etik 4466/UN26.8/DL/2017.



## **BAB 5**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Simpulan**

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

- a. Terdapat pengaruh pemberian MSG terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus* L.) jantan yaitu degenerasi sel hepar.
- b. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi MSG yaitu penurunan degenerasi sel hepar.

#### **5.2. Saran**

- a. Sebaiknya perlu dilakukan penelitian untuk melihat perubahan fungsi hepar mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi MSG.
- b. Sebaiknya perlu digunakan alat ukur yang lebih teliti pada metode pengeceran MSG agar didapatkan dosis yang presisi.



# **DAFTAR PUSTAKA**

## DAFTAR PUSTAKA

Abdullah F, Subramanian P, Ibrahim H, Malek SNA, Lee GS, Hong SL. 2015. Chemical composition, antifeedant, repellent, and toxicity activities of the rhizomed of galangal, *Alpinia galangal* againts asian subterranean termites, *Coptotermes gestroi* and *Coptotermes curvignathus* (Isoptera: Rhinotermitidae). *Journal of Insect Science*. 15(1):1-7.

Arambewela L, Aravinda W. 2006. Sri lankan medicinal plant monographs and analysis vol-10 *Alpinia galanga*. Sri Lanka: National Science Foundation.

Ardyanto TD. 2004. MSG dan kesehatan: sejarah, efek dan kontroversinya. *Artikel Kesehatan*. 1(1):52-3.

Amirudin R. 2009. Fisiologi dan biokimia hati. Dalam: Sudoyo, Aru W, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, penyunting. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jilid I. Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing. hlm. 627-33.

Aziztama R. 2012. Pengaruh pemberian vitamin c terhadap gambaran histologi otak mencit jantan dewasa (*Mus musculus* L.) yang diinduksi monosodium glutamate (MSG). [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.

Baldo DEB, Serrano JE. 2016. Screening for intestinal anti-inflammatory activity of *alpinia galangal* against acetic acid-induced colitis in mice (*Mus musculus*). *Journal of Medicinal Plants Studies*. (4):72-7.

Ballenger L. 1999. *Mus musculus* L. *Animal Diversity Web* [Internet][diakses 18 Maret 2017]. Tersedia dari: [http://animaldiversity.org/accounts/Mus\\_musculus](http://animaldiversity.org/accounts/Mus_musculus).

Bhattacharya T, Bhakta A, Ghosh SK. 2011. Long term effect of monosodium glutamate in liver of albino mice after neo-natal exposure. *Nepal Med Coll J.* 13(1):11-16.

Bhara MLA. 2009. Pengaruh pemberian kopi dosis bertingkat per oral 30 hari terhadap gambaran histologis hepar tikus wistar. [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro.

Candrawati S. 2013. Pengaruh aktivitas fisik terhadap stress oksidatif. *Mandala of Health.* 6(1):454-6.

Chudiwal AK, Jain DP, Somani RS. 2010. *Alpinia galanga* willd. an overview on phyto-pharmacological properties. *Indian J Nat Prod Res.* 1:143-9.

Dayono B, Heru FT, Muhammad II. 2015. Histologi sel piramidal hipokampus tikus putih pasca penghentian pajanan monosodium glutamat peroral. *Jurnal Vokasi Kesehatan* 1(4):124-30.

Diniz, YS, Faine LA, Galhardi CM, Rodrigues HG, Ebaid GX, Burneiko RC, *et al.* 2005. Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: metabolic syndrome and oxidative stress in rats. *The Journal of Nutrition.* 21(6):749-55.

Donatus IA. 1996. Petunjuk praktikum toksikologi. Edisi Ke-8. Yogyakarta: Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi-Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.

Encyclopædia Britannica. 2007. Liver. *Encyclopædia Britannica Online* [Internet] [diakses 19 Maret 2017]. Tersedia dari: <https://www.britannica.com/science/liver>.

Erna S. 2005. *Alpinia galanga* (L.) willd. Pusat Penelitian dan Pengembangan Tumbuhan Obat UNAS/P3TO UNAS [Online Journal] [diakses 19 Maret 2017]. Tersedia dari: <http://www.ipitek.apjii.or.id>.

Eweka AO, Om'iniabosh F. 2008. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the small intestine of adult wistar rats. *Journal of Gastroenterology.* 2:14-8.

Farombi EO, Onyema OO. 2006. Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin c, vitamin e, and quercetin. *Human Experiment Toxicol.* 25(5):251-9.

Ghosh S, L R. 2013. *Alpinia: the gold mine of future therapeutics.* Springer. 3(3):173-85.

Guyton AC, Hall J. 2008. *Buku ajar fisiologi kedokteran.* Edisi ke-11. Jakarta: EGC.

Hartono NWB. 2009. Pengaruh alpinia galanga (lengkuas) terhadap aktivitas proliferasi sel dan indeks apoptosis pada adenokarsinoma mamma mencit C3H. [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro.

Haryatmi. 2004. Kemampuan vitamin e sebagai antioksidan terhadap radikal bebas pada lanjut usia. [Tesis]. Semarang: FKIP UMS.

Hidayah RR. 2015. Pengaruh madu terhadap gambaran mikroskopis hepar pada tikus wistar jantan yang diinduksi monosodium glutamate. [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro.

Husarova V, Ostatnikova D. 2013. Monosodium glutamate toxic effects and their implications for human intake: a review. *JMED Research.* 2013(2013):1-12.

Inayah I. 2004. *Asuhan keperawatan pada klien dengan gangguan sistem pencernaan.* Jakarta : Salemba Medika.

Irmananda V. 2014. Uji antimutagenik ekstrak etanol rimpang lengkuas merah (*Alpinia purpurata* K. Schum) pada mencit jantan yang diinduksi dengan monosodium glutamat (MSG). [Skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara.

Junquiera LC, Carneiro J. 2007. *Histologi dasar: teks dan atlas.* Edisi ke-10. Jakarta: EGC.

Kanti EAA, Susianti. 2012. Pengaruh pemberian vitamin c terhadap gambaran histologis hepar mencit jantan dewasa (*Mus musculus*) yang diinduksi monosodium glutamate. *Juke Unila*. 81-95.

Kierszenbaum AL. 2007. Thyroid. Dalam: Kierszenbaum AL, Laura T, penyunting. *Histology and cell biology. an introduction to pathology*. Edisi ke-2. Birmingham: Mosby Elsevier. hlm. 537.

Lamina S, Ezema C, Theresa A, Anthonia E. 2013. Effects of free radicals and antioxidants on exercise performance, oxidants and antioxidants in medical science. *Scopemed*. 2(2):83-91.

Li S, Tan H, Ningwang, Zhang Z, Lao L, Feng Y. 2015. The role of oxidative stress and antioxidants in liver disease. *International Journal of Molecular Science*. 16(11):26087-124.

Loliger J. 2000. Function and importance of glutamate for savory of food. *The Journal of Nutrition*. 130:915S-20S.

Mahae N, Siree C. 2009. Antioxidant activities and antioxidative components in extract of *alpinia galanga* (L.) Sw. *Nat.Sci*. 43:358-69.

Mattson MP. 2008. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1144:97-112.

Maulida A, Syafruddin I, Salomo H. 2013. Pengaruh pemberian vitamin c dan e terhadap gambaran histologis hepar mencit (*Mus musculus* L.) yang dipajankan monosodium glutamat (MSG). *Repository USU*. 1(2):15-20.

Mc Cance KL, Huether SE, Brothers VL, Rote NS, penyunting. 2010. *Pathophysiology: the biologic basic for disease in adults and children*. Edisi ke-6. Missouri: Mosby Elsevier.

Megawati ER. 2008. Penurunan jumlah sperma hewan coba akibat paparan monosodium glutamate. [Tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara.

Mescher AL. 2007. Histologi dasar. Jakarta: EGC.

Moore LK, Dalley AF. 2013. Anatomi berbasis klinis. Edisi ke-5. Jakarta: Erlangga.

Muliartha IKG, Endang S, Yuliawati. 2009. Pemberian kombinasi vitamin c dan e peroral memperbaiki kerusakan hepar akibat paparan rokok kretek sub kronik. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 25(1):23-7.

Mustafa SJ, Gulala IQ, Shler AFM. 2016. Effect of l-glutamic acid on histology and functions of liver and kidney of rats and protective role of zingiber officinale. Diyala Journal of Medicine. 11(2):51-9.

Nayantara AK, Vinodini NA, Damodar G, Ahemed B, Ramaswamy CR, Shabarianth, *et al.* 2008. Role of ascorbic acid in monosodium glutamat mediated effect on testicular weight, sperm morphology and sperm count, in rat testis. Journal of Chinese Clinical Medicine. 3(1):1-5.

Onaolapo AJ, Olankunie JO, Tolulope JM, Onigbinde OA, Oyeleke A. 2013. Histological study of hepatic and renal effects of subchronic low dose oral monosodium glutamate in swiss albino mice. British Journal of Medicine & Medical Research. 3(2):194-206.

Price S, Lorraine M. 2004. Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit. Jakarta: EGC.

Priyambodo S. 2005. Pengendalian hama tikus terpadu. Jakarta: Penebar Swadaya.

Putranto KA. 2011. Pengaruh pemberian monosodium glutamate (MSG) terhadap gambaran histologis testis mencit. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.

Ramachandran R, Kakar S. 2009. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*. 62:481-92.

Rani V, Yadav UCS, penyunting. 2015. Free radicals in human health and disease. India: Springer.

Reiter RJ. 1995. Oxidative process and antioxidative defense mechanism in the aging brain. *FASEB Journal*. 9:526-33.

Samarghandian S, Afshari JT, Davoodi S. 2014. Honey induces apoptosis in renal cell carcinoma. *Pharmacogn Mag*. 7(25):46-52.

Sanchez-Valle V, Gavilanes-Espinar JG, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M, Gutiérrez-Grobe Y, Chávez-Tapia N, *et al*. 2012. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity. *Ann Hepatol*. 11(3):350–5.

Sastroasmoro S, Sofyan I. 2010. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto.

Schram DD, Karim M, Schrader HR, Holt RR, Cardetti M, Keen CL. 2003. Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subjects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 51(6):1732-5.

Setijono A. 1985. Mencit sebagai hewan percobaan. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

Simanjuntak L. 2010. Pengaruh pemberian vitamin c terhadap gambaran histologis hati mencit (*Mus musculus L.*) yang dipapari monosodium glutamate. [Tesis]. Medan : Universitas Sumatera Utara.

Simon H, Muhartono H, Pudjonarko. 2013. Pengaruh pemberian monosodium glutamat peroral terhadap degenerasi neuron piramidal CA1 hipokampus pada tikus wistar. *MedHosp*. 1(3):175-81.

Sinaga E. 2009. Pemanfaatan lengkuas merah (*Alpinia purpurata* K. Schum) sebagai bahan antijamur dalam sampo. [Skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.

Sloane E. 2003. Anatomi dan fisiologi untuk pemula. Jakarta: EGC.

Smith JB, Mangkoewidjojo S. 1988. Pemeliharaan, pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis. Jakarta: Penerbit UI Press.

Snell RS. 2006. Anatomi klinik untuk mahasiswa kedokteran. Edisi ke-6. Jakarta: EGC.

Stanković M, Radovanović D. 2012. Oxidative stress and physical activity. *Sportlogia*. 8(1):1-11.

Stenis CGGJV, den Hoed G, Bloembergen S, Eyma PJ. 2008. Flora: untuk sekolah di Indonesia. Jakarta: PT Pradnya Paramita.

Suci EN. 2015. Histologi hasil ulas vagina dan waktu siklus estrus mencit (*Mus musculus*, L.) setelah pemberian monosodium glutamat (MSG). [Skripsi]. Kendari: Universitas Halu Oleo.

Sukawan UY. 2008. Efek toksik monosodium glutamat (MSG) pada binatang percobaan. [Tesis]. Depok : Universitas Indonesia.

Suparni. 2009. Pengaruh pemberian vitamin c terhadap jumlah sperma dan morfologi sperma mencit jantan dewasa (*Mus musculus* L.) yang dipapar monosodium glutamate (MSG). [Tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara.

Wakidi RF. 2012. Efek protektif vitamin c dan e terhadap mutu sperma mencit jantan dewasa yang dipajan dengan monosodium glutamat. [Tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara.

Wathoni N, Rusdiana T, Hutagaol RY. 2009. Formulasi gel antioksidan ekstrak rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* L. Willd) dengan menggunakan basis aqupec 505 HV. *Farmaka*. 7:15-27.



Wibowo NT. 2013. Uji efek ekstrak etanol 70% lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap kadar alanin aminotransferase (ALT) pada tikus putih yang diinduksi asetaminofen. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Windarti I, Muhartono, Widayana G. 2015. Pengaruh pemberian herbisida paraquat diklorida per-oral terhadap derajat kerusakan esofagus tikus putih jantan galur sprague dawley. *JuKe Unila*. 5(9): 9-12.

Yulia E, Tarkus S, Fitri W, Ranga I. 2015. Uji keefektifan antijamur ekstrak air rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* [L.] Willd.) sebagai perlakuan pratanam untuk mengendalikan *colletotrichum* spp. pada kedelai (*Glycine max* L.). *Jurnal Agrikultura Universitas Padjajaran*. 26(2): 104-10.

Zhang X, Shi GF, Liu XZ, A LJ, Guan S. 2011. Anti ageing effects of protocatechuic acid from *alpinia* on spleen and liver antioxidative system of senescent mice. *Cell Biochem Funct*. 29(4):342-7.

Zuckerman AJ. 1996. Hepatitis viruses. Dalam: Baron S, penyunting. *Medical microbiology*. Edisi ke-4. Galveston: University of Texas Medical Branch.

