

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP KOORDINASI  
MOTORIK TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN  
GALUR *Sprague dawley* YANG DI INDUKSI  
MONOSODIUM GLUTAMAT**

(Skripsi)

Oleh  
**Karin Indah Kurniati**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2019**

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF VITAMIN C IN MOTORIC COORDINATION ON MALE ALBINO RAT (*Rattus novergicus*) STRAIN Sprague dawley INDUCED BY MONOSODIUM GLUTAMATE

By

KARIN INDAH KURNIATI

**Background:** Monosodium glutamate (MSG) can causes excessive stimulation of glutamate receptors so that an increase in  $\text{Ca}^{2+}$  concentration is thought to be the initial cause of cell necrosis and triggers the production of Reactive Oxygen Species (ROS). Excessive consumption of MSG is associated with impaired motor coordination. Vitamin C has been shown to play an important role in maintaining motor skills. The purpose of this study was to determine the effect of vitamin C on motor coordination of white rats (*Rattus novergicus*) *Sprague dawley* strain induced by MSG.

**Method:** This research is an experimental study with a post test only control group design. The samples used were 30 animals which were divided into 5 groups with each group consisting of 6 rats. After being treated for 21 days, motor coordination was assessed with balance beam test device that the rats passed. Data were analyzed by one way ANOVA test and continued with post hoc LSD test.

**Results:** The mean balance beam test results in sequence for each group K (-), K (+), P1, P2, P3 were  $12,08 \pm 9,6$  seconds;  $41,75 \pm 18,35$  seconds;  $18,5 \pm 12,27$  seconds;  $17,7 \pm 11,12$  seconds;  $38,33 \pm 19,10$  seconds. seconds. The results of the analysis on the balance beam device are normally distributed and homogeneous data with  $p = 0.005$  ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There is effect on the administration of vitamin C to the motor coordination of male white rats (*Rattus novergicus*) *Sprague dawley* strain induced by MSG ( $p=0,005$ ).

**Keywords:** balance beam test, motor coordination, MSG, *Rattus novergicus*, vitamin C

## ABSTRAK

### PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP KOORDINASI MOTORIK TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* YANG DI INDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT

Oleh

KARIN INDAH KURNIATI

**Latar Belakang:** Monosodium glutamat (MSG) dapat menyebabkan stimulasi yang berlebihan terhadap reseptor glutamat sehingga dapat terjadi peningkatan konsentrasi  $Ca^{2+}$  yang diduga menjadi awal penyebab nekrosis sel dan memicu produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Konsumsi MSG yang berlebihan berkaitan dengan gangguan koordinasi motorik. Vitamin C telah terbukti memainkan peran penting dalam mempertahankan kemampuan motorik. Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui pengaruh pemberian vitamin C terhadap koordinasi motorik tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang di induksi MSG.

**Metode:** Penelitian ini adalah studi eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Sampel yang digunakan sebanyak 30 ekor dan dibagi ke dalam 5 kelompok dengan tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Setelah diberikan perlakuan selama 21 hari, koordinasi motorik dinilai dengan perangkat *balance beam test* yang dilewati tikus. Data dianalisis dengan uji *one way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD*.

**Hasil:** Hasil rerata *balance beam test* secara berurutan setiap kelompok K(-), K(+), P1, P2, P3 adalah  $12,08 \pm 9,6$  detik;  $41,75 \pm 18,35$  detik;  $18,5 \pm 12,27$  detik;  $17,7 \pm 11,12$  detik;  $38,33 \pm 19,10$  detik. Hasil analisis pada perangkat *balance beam* yaitu data tersebar normal dan homogen dengan  $p=0,005$  ( $p < 0,05$ ).

**Simpulan:** Terdapat pengaruh pada pemberian vitamin c terhadap koordinasi motorik tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi MSG ( $p=0,005$ ).

**Kata Kunci:** *balance beam test*, koordinasi motorik, MSG, *Rattus norvegicus*, vitamin C

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP KOORDINASI  
MOTORIK TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN  
GALUR *Sprague dawley* YANG DI INDUKSI  
MONOSODIUM GLUTAMAT**

Oleh  
**KARIN INDAH KURNIATI**

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

**Pada**  
**Program Studi Pendidikan Dokter**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS LAMPUNG**  
**BANDAR LAMPUNG**  
**2019**

Judul : **PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP KOORDINASI MOTORIK TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* YANG DI INDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT**

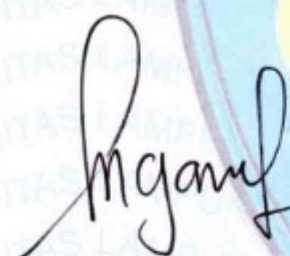
Nama Mahasiswa : Karin Indah Kurniati

Nomor Pokok Mahasiswa : 1618011069

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



  
**dr. Anggraeni Janar Wulan, M. Sc**  
NIP. 198201302008122001

  
**dr. Winda Trijayanthi Utama, SH., MKK**  
NIP 198701082014042002

**MENYETUJUI**

Dekan Fakultas Kedokteran

  
**Dr. Dyah Wulan S. R. Wardani, SKM., M.Kes.**  
NIP. 197206281970220019

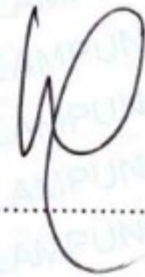
**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Anggraeni Janar Wulan, M. Sc.**

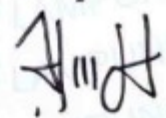


Sekretaris : **dr. Winda Trijayanthi Utama, SH., MKK.**




Penguji

Bukan Pembimbing: **dr. Helmi Ismunandar, Sp.OT.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran

  
**Dr. Dyah Wulan S. R. Wardani, SKM.,M.Kes.**  
NIP. 197206281970220019

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 30 Desember 2019**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP KOORDINASI MOTORIK TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata 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 dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 17 Desember 2019

Pembuat Pernyataan



Karin Indah Kurniati

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis merupakan anak perempuan dari bapak Achmad Ilfi dan ibu Harmaita yang dilahirkan di Kota Jambi pada tanggal 04 Juni 1998. Penulis memiliki dua orang adik perempuan yaitu Windy Amanda Putri dan Fitri Nur Aisyah.

Penulis menyelesaikan sekolah dasarnya di SDN 59/IV Kota Jambi pada tahun 2010, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 6 Kota Jambi pada tahun 2013, dan Madrasah Aliyah (MA) penulis selesaikan di MAN Insan Cendekia Jambi pada tahun 2016. Selama menjadi pelajar, penulis mengikuti ekstrakurikuler PMR dan Pramuka.

Pada tahun 2016 penulis terdaftar di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Mahasiswa Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis mengikuti organisasi FSI Ibnu Sina (2017/2018).



وَمَا خَلَقْتُ الْجِنَّ وَالْإِنْسَ إِلَّا لِيَعْبُدُونِ

“Dan Aku tidak menciptakan jin dan manusia melainkan supaya mereka beribadah kepada-Ku.”  
(QS. Adz Dzariyat: 56)

*Karya ini kupersembahkan sebagai salah satu bentuk*

*ibadahku kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala.*

*Semoga dapat menjadi baktiku kepada Ibu dan Bak,*

*serta memberi manfaat kepada keluarga, sahabat*

*dan teman-teman sejawat.*

*Terimakasih atas semua dukungan dan doa.*

## SANWACANA

Puji serta syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah memberi rahmat serta karunia-Nya selama pelaksanaan penyusunan skripsi ini. Sholawat dan salam semoga selalu tercurah pada Nabi Muhammad Shalallahu 'Alaihi Wasallam, dan semoga kita dapatkan syafaatnya di yaumul akhir kelak. Atas berkat rahmat dan ridho-Nya maka skripsi dengan judul "PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP KOORDINASI MOTORIK TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* YANG DI INDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT" dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis meyakini penelitian ini tidak akan selesai tanpa dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak. Maka dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada:

1. Kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah memberikan ridho dan karunia-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi dengan baik
2. Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku rektor Universitas Lampung;
3. Dr. Dyah Wulan S. R. Wardani, SKM.,M.Kes., selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

4. dr. Anggraeni Janar Wulan, M. Sc., selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran, motivasi dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini;
5. dr. Winda Trijayanthi Utama, SH., MKK., selaku pembimbing II atas kesediaan waktu, memberikan bimbingan, motivasi, saran dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini;
6. dr. Helmi Ismunandar, Sp.OT., selaku penguji utama yang telah meluangkan waktu, memberikan saran, ilmu serta nasihat yang dapat membangun dalam penyusunan skripsi ini;
7. dr. Nurul Utami, selaku pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan, saran serta ilmu yang telah bermanfaat selama ini;
8. Seluruh staff dosen dan karyawan FK Unila yang telah membantu dalam pemenuhan berkas dan syarat sehingga skripsi ini terselesaikan;
9. Kepada ayah dan ibu tercinta, Achmad Ilfi dan Harmaita yang selalu mendoakan, mendukung, memberi motivasi dan semangat selama penulis menyelesaikan skripsi dan belajar di fakultas ini;
10. Adik penulis, Windy Amanda Putri dan Fitri Nur Aisyah yang memberikan semangat dan doa selama penulis belajar di fakultas ini dan menyelesaikan skripsi;
11. Kepada 'Pakdjon', yang mengiringi langkah penulis sejak awal perkuliahan, menjadi teman suka dan duka, serta memberikan semangat dan motivasi ketika penulis mulai merasa *down*, meyakinkan selalu bahwa Allah adalah sebaik-baik perencana;

12. Teman–teman seperjuangan, Agustina Fadilla G, Aulia Nur Fadilah, Dian Octaviana A, Firinda Soniya, Ilma PH, dan Milatul Fauziah yang selalu menyemangati satu sama lain. Semoga kelak sukses bersama kedepannya;
  13. Sahabatku Diana May Cantika, Gita Safitri, Nurwahidah, dan terutama Siska Septa Yusrika yang sering menerima keluh kesah juga memberikan semangat selama perkuliahan;
  14. Sahabatku Rizka Samira dan Isabella Khairunnisa yang memberikan semangat dan *support* ketika memulai awal bangku perkuliahan;
  15. Teman-teman satu tim penelitian, Asri, Melia, Muti, Nindy, Qanit dan Shinta. Semoga kelak sukses dan selalu diberikan kelancaran;
  16. Teman-teman KKN periode 1 tahun 2019 desa Sekipi yang telah berjuang bersama – sama dalam proses pembelajaran dan kekeluargaan;
  17. Angkatan FK Unila 2016 Trigeminus, untuk semua senyuman, tawa, dan pembelajaran dari masing-masing individunya;
  18. Seluruh calon teman sejawat kakak-kakak 2013, Cran14l, Endom15ium, adik-adik V17reous dan F18rinogen yang selalu siap berbagi pengalaman dan pengetahuan, serta seluruh pihak yang telah membantu penulis selama ini;
- Semoga skripsi ini bermanfaat untuk pembacanya.

Bandar Lampung, 17 Desember 2019

Penulis

Karin Indah Kurniati

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>vii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Bagi Peneliti Lain.....	5
1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan .....	5
1.4.3 Bagi Mahasiswa Kedokteran dan Kesehatan .....	5
1.4.4 Bagi Masyarakat.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Anatomi Otak .....	6
2.1.1 <i>Cerebrum</i> .....	7
2.1.2 <i>Cerebellum</i> .....	7
2.1.3 Mesensefalon.....	8
2.1.4 Pons .....	8
2.1.5 Medula Oblongata .....	9
2.2 <i>Cerebellum</i> Sebagai Pusat Koordinasi.....	9
2.2.1 Input Aferen ke Korteks <i>Cerebri</i> .....	12
2.2.2 Nukleus <i>Cerebelli</i> .....	13
2.2.3 Proyeksi Aferen dan Eferen Korteks Nukleus <i>Cerebelli</i> .....	14
2.3 Monosodium Glutamat.....	15
2.3.1 Sejarah dan Kegunaan.....	15
2.3.2 Glutamat Sebagai Neurotransmitter .....	17

2.3.3 Hubungan MSG dengan Eksitotoksisitas dan Stres Oksidatif .	18
2.4 Vitamin C .....	22
2.4.1 Sumber dan Manfaat .....	22
2.4.2 Vitamin C Sebagai Antioksidan .....	24
2.4.3 Sistem Transpor dan Distribusi Vitamin C di Otak .....	26
2.5 <i>Balance Beam Test</i> .....	27
2.6 Kerangka Penelitian .....	30
2.6.1 Kerangka Teori.....	30
2.6.2 Kerangka Konsep .....	31
2.7 Hipotesis .....	31
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>32</b>
3.1 Jenis dan Desain Penelitian.....	32
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
3.2.1 Tempat Penelitian.....	32
3.2.2 Waktu Penelitian .....	32
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
3.3.1 Populasi Penelitian .....	32
3.3.2 Sampel Penelitian .....	33
3.4 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel.....	35
3.4.1 Identifikasi Variabel.....	35
3.4.2 Definisi Operasional Variabel.....	36
3.5 Instrumen Penelitian.....	36
3.5.1 Bahan Penelitian.....	36
3.5.1 Alat Penelitian .....	37
3.6 Prosedur Penelitian.....	37
3.6.1 Pemeliharaan Hewan Coba .....	37
3.6.2 Prosedur Penyediaan MSG dan Vitamin C .....	38
3.7 Pemberian Perlakuan.....	40
3.8 Penilaian Koordinasi dengan <i>Balance Beam Test</i> .....	41
3.9 Diagram Alur Penelitian.....	43
3.10 Pengolahan dan Analisis Data .....	44
3.10.1 Pengolahan Data.....	44
3.10.2 Analisis Data .....	44
3.11 Etika Penelitian .....	45
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>46</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	46
4.1.1 Deskripsi Data.....	46
4.1.2 Penilaian <i>Balance Beam Test</i> .....	47
4.1.3 Uji Statistik.....	47
4.2 Pembahasan.....	50
4.3 Keterbatasan Penelitian .....	53

<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>54</b>
5.1 Kesimpulan.....	54
5.2 Saran.....	54
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>55</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>59</b>

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Bagian-Bagian Otak .....	6
2. Anatomi <i>Cerebellum</i> .....	10
3. Struktur Korteks <i>Cerebellum</i> .....	12
4. Skema Dasar Hubungan Neuronal di dalam <i>Cerebellum</i> .....	14
5. Hubungan Aferen dan Eferen <i>Cerebellum</i> .....	15
6. Skema Jalur yang Terlibat dalam Eksitotoksisitas yang Diinduksi Glutamat .	20
7. Asam Askorbat (Tereduksi) dan Asam Dehidroaskorbat (Teroksidasi) .....	23
8. Dimensi Alat <i>Balance Beam Test</i> .....	29
9. Kerangka Teori.....	30
10. Kerangka Konsep .....	31
11. Diagram Alur Penelitian .....	43



**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Definisi Operasional Variabel.....	36
2. Rerata Waktu Kelompok Perlakuan.....	48
3. Uji Normalitas <i>Saphiro Wilk</i> .....	48
4. Uji Homogenitas .....	48
5. Uji <i>One Way ANOVA</i> .....	49
6. Uji <i>post-hoc</i> LSD .....	50

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
1. Data Hasil Penelitian.....	60
2. Dokumentasi Penelitian .....	63
3. <i>Ethical Clearance</i> dan Surat Keterangan Hewan Coba .....	65

**DAFTAR SINGKATAN**

AIF	: Apoptosis Inducing Factor
AMPA	: Asam $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionat
cAMP	: Adenosin Monofosfat Siklik
DHA	: Dehydroascorbic Acid
ETC	: electron transport chain
FDA	: Food and Drug Administration
GABA	: Gamma-Aminobutyric Acid
GLUT	: Glucose transporter
LD 50	: Letal dose 50
MCU	: Mitochondria Calcium Uniporter
MPTP	: Mitochondrial Permeability Transition Pore
NAD <sup>+</sup>	: Nikotinamida Adenosin Dinukleotida
NADH	: Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NHE	: Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> Exchanger
NMDA	: N-metil-D-aspartat
nNOS	: neuronal Nitric Oxide Synthase
Nox	: NADPHoksidase
PARP	: Poly ADP-ribosa polimerase

ROS : Reactive Oxygen Species

SSP : Sistem Saraf Pusat

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Monosodium glutamat (MSG) merupakan salah satu dari beberapa bentuk asam glutamat yang ditemukan dalam makanan karena sebagian besar asam glutamat (asam amino) bersifat meresap di alam. MSG digunakan dalam industri makanan sebagai penambah rasa umami yang mengintensifkan rasa daging, rasa gurih makanan, seperti glutamat yang terdapat secara alami dalam semur dan sup daging. MSG telah digunakan selama lebih dari 100 tahun untuk membumbui makanan, dengan sejumlah studi dilakukan pada keamanannya. Dalam kondisi normal, manusia dapat memetabolisme glutamat dengan jumlah yang relatif besar, yang secara alami diproduksi di usus oleh enzim eksopeptidase dalam proses hidrolisis protein (Bera *et al.*, 2017).

Meski dibutuhkan tubuh untuk menjalankan fungsi metabolisme, namun tidak dipungkiri MSG juga memiliki efek toksik. Adapun kegunaannya bagi tubuh adalah sebagai substansi untuk sintesis protein glutamat, prekursor glutamin, neurotransmitter, dan untuk biosintesis seluruh asam amino (Yonata & Iswara, 2016). *Letal dose 50* (LD 50) MSG adalah 15 dan 18 gr/kgBB pada tikus, dan masing-masing lima kali lebih besar dari LD 50 garam (3 gr/kgBB tikus)

(Bera *et al.*, 2017). Pada tahun 2013, *Food and Drug Administration* (FDA) menyatakan MSG adalah bahan yang aman untuk dikonsumsi dengan anjuran penggunaannya seminimal mungkin. Namun jika dikonsumsi dalam dosis berlebih diatas 30 mg/kg BB dapat menimbulkan berbagai dampak negatif. Penelitian oleh Collison (2010) menemukan batas aman konsumsi MSG adalah tidak lebih dari 120mg/kgBB/hari (Collison *et al.* 2010).

MSG dapat menyebabkan stimulasi yang berlebihan terhadap reseptor glutamat sehingga dapat terjadi peningkatan konsentrasi  $Ca^{2+}$  yang diduga menjadi awal penyebab nekrosis sel dan memicu produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Selain itu MSG dapat merusak hampir semua komponen biomolekul sel yang menghasilkan kerusakan pada membran, sitotoksik, mutagenositas dan yang lebih penting adalah terjadinya modifikasi enzim. Dimana otak merupakan organ yang paling rentan terhadap eksitotoksin seperti MSG (Prastiwi *et al.*, 2015). Penelitian Hashem *et al.* (2012) menunjukkan bahwa pemberian MSG sebanyak 3gr/kgBB/hari pada tikus putih menyebabkan perubahan degeneratif sel neuron dan astrosit dalam korteks serebelum (Hashem *et al.*, 2012).

*Cerebellum* adalah daerah otak yang memainkan peran penting dalam integrasi persepsi sensorik dan output motorik. Eweka dan Om'Iniabohs (2006) menunjukkan adanya kerusakan sel purkinje dan lapisan granular pada *cerebellum*, distribusi sel granular yang jarang serta perubahan degeneratif seluler di lapisan granular dan perubahan fungsi motorik setelah pemberian MSG dengan dosis 3 dan 6 gr/KgBB selama 14 hari pada tikus galur wistar

dewasa. Sedangkan pada penelitian lain pemberian MSG sebanyak 3,5 mg /grBB/hari selama 10 hari menyebabkan penurunan koordinasi motorik dan estimasi total sel purkinje tikus (Prastiwi *et al.*, 2015).

Vitamin C, asam L-askorbat, atau askorbat merupakan salah satu nutrisi penting bagi manusia dan hewan (Techinamuti dan Pratiwi, 2014). Vitamin C termasuk golongan antioksidan karena sangat mudah teroksidasi oleh panas, cahaya, dan senyawa logam. Antioksidan adalah suatu substansi yang menghentikan atau menghambat kerusakan oksidatif terhadap suatu molekul target dengan cara bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk yang relatif stabil. Antioksidan membantu menghentikan proses perusakan sel dengan cara memberikan elektron kepada radikal bebas. Antioksidan akan menetralkan radikal bebas sehingga tidak mempunyai kemampuan lagi mencuri elektron dari sel dan DNA (Pakaya, 2014).

Vitamin C dianggap sebagai molekul antioksidan penting di otak. Vitamin C intraseluler membantu menjaga integritas dan fungsi beberapa proses dalam Sistem Saraf Pusat (SSP), termasuk pematangan dan diferensiasi neuron, pembentukan mielin, sintesis katekolamin, modulasi transmisi saraf dan perlindungan antioksidan. Konsentrasi tertinggi vitamin C dalam tubuh ditemukan di otak dan jaringan neuroendokrin, yang diharapkan dapat mencegah penyakit neurologis dan berperan sebagai terapi yang potensial (Kocot *et al.*, 2017). Pemberian vitamin C dengan dosis 50 dan 75 mg/kgBB/hari selama empat minggu dapat memberikan pengaruh proteksi terhadap mikroskopis hati tikus wistar yang telah terpapar timbal asetat

(Arifuddin *et al.*, 2016). Sedangkan pada dosis 100 gr/kgBB/hari vitamin C dapat memberikan pengaruh proteksi dari perubahan degeneratif sel neuron dan astrosit dalam korteks *cerebellum* pada tikus putih yang diinduksi MSG sebesar 3gr/kgBB/hari selama 14 hari (Hashem *et al.*, 2012).

Dari penelitian yang dilakukan Hashem *et al.* (2012), belum dilakukan uji koordinasi motorik untuk menilai keberhasilan dan hubungan yang bermakna antara efek proteksi vitamin C terhadap sel neuron *cerebellum* tikus putih yang diinduksi dengan MSG. Salah satu cara untuk menguji koordinasi motorik adalah dengan alat *balance beam test* yang diketahui lebih spesifik dari berbagai macam alat uji koordinasi motorik tikus lainnya (Luong *et al.*, 2011).

Hingga saat ini belum ada penelitian mengenai pengaruh pemberian vitamin C terhadap koordinasi motorik tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi MSG, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tersebut.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas, maka didapatkan rumusan masalah penelitian “Apakah terdapat pengaruh pemberian vitamin C terhadap koordinasi motorik tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi MSG?”



### **1.3 Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan penelitian ini adalah:

- a. Mengetahui pengaruh pemberian MSG terhadap koordinasi motorik tikus putih (*Rattus norvegicus*).
- b. Mengetahui pengaruh pemberian vitamin C terhadap koordinasi motorik tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi MSG.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Menambah pengetahuan mengenai tata cara penulisan karya ilmiah yang sesuai dengan ketentuan dan pengetahuan di bidang ilmu biologi medik terkait pengaruh pemberian vitamin C terhadap koordinasi motorik tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi MSG serta dapat menerapkan ilmu yang telah didapat selama perkuliahan.

#### **1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan**

Sebagai bahan kepustakaan dalam lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

#### **1.4.3 Bagi Mahasiswa Kedokteran dan Kesehatan**

Diharapkan dapat menambah informasi dan wawasan sehingga dapat menjadi inspirasi untuk meneruskan penelitian yang berkaitan.

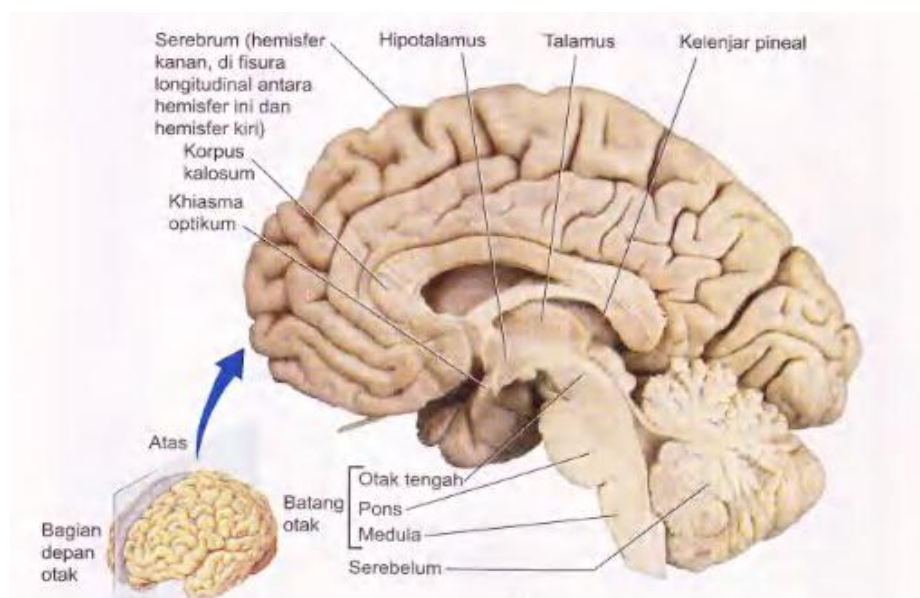
#### **1.4.4 Bagi Masyarakat**

Diharapkan dapat memberikan informasi dan meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai efek pengaruh penggunaan MSG terhadap koordinasi motorik.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Anatomi Otak

Otak terdiri dari *cerebrum*, *cerebellum* dan trunkus ensefali yang dibentuk oleh mesensefalon, pons dan medula oblongata. *Cavitas cranii* ditempati oleh otak dan meninges. Atap *cavitas cranii* dibentuk oleh calvaria dan dasarnya oleh dasar cranium. Dibawah *calvaria* dan duramater cranialis terdapat lapisan arachnoid cranialis dan piameter cranialis yang lembut, yang tersusun oleh girus, sulkus dan fisura korteks cerebri. Sulkus dan fisura cerebri merupakan patokan distingtif yang membagi hemisfer serebri menjadi daerah yang lebih kecil seperti lobus (Moore *et al.*, 2013).



**Gambar 1.** Bagian-bagian Otak (Sherwood, 2014).

### **2.1.1 Cerebrum**

*Cerebrum* adalah bagian terbesar otak dan terdiri dari dua *hemisfer cerebri* yang dihubungkan oleh massa *substantia alba* yang disebut *corpus callosum*. Lapisan permukaan setiap *hemisferi cerebri* disebut korteks dan disusun oleh *substantia grisea*. Korteks cerebri yang berlipat-lipat disebut *gyri* dipisahkan oleh *fissura* atau *sulkus* sehingga permukaan korteks bertambah luas. Sejumlah *sulkus* yang besar membagi permukaan setiap hemisfere dalam lobus-lobus. Lobus-lobus diberi nama sesuai dengan tulang tengkorak yang ada di atasnya. Lobus frontalis terletak di depan *sulkus sentralis* dan di atas *sulkus lateralis*. Lobus parietalis terletak di belakang *sulkus sentralis* dan di atas *sulkus lateralis*. Lobus oksipitalis terletak di bawah *sulkus parieto-okspitalis*. Di bawah *sulkus lateralis* terletak lobus temporalis (Snell, 2012).

### **2.1.2 Cerebellum**

*Cerebellum* dan *cerebrum* dipisahkan oleh tulang yang kuat bernama tentorium dan ditengah tentorium terdapat lubang yang disebut hiatus tentorium. Lubang ini merupakan tempat keluarnya batang otak yang berada di depan *cerebellum*. *Cerebellum* dibagi menjadi tiga macam yaitu *paleocerebellum*, *neocerebellum* dan *archicerebellum*. *Cerebellum* berperan dalam fungsi keseimbangan yang secara terus-menerus menerima input dari otot tendon sendi dan organ vestibular keseimbangan dalam bentuk proprioseptif input kepekaan terhadap

posisi tubuh yang satu dari yang lainnya dan mengatur tonus otot (Haryani dkk., 2009).

### **2.1.3 Mesensefalon**

Mesensefalon merupakan bagian rostral trunkus ensefali yang terletak pada peralihan antara *fossa cranii* media ke *fossa cranii* posterior rongga yang terdapat dalam mesensefalon membentuk suatu terusan sempit yakni *mesencephali* yang menyalurkan cairan serebrospinal dari ventrikulus lateral ke ventrikulus quartus (Moore *et al.*, 2013). Terdapat pusat refleks yang membantu koordinasi pergerakan bola mata dan kepala, membantu pengaturan mekanisme fokus pada mata, mengatur respon pupil terhadap stimulus cahaya serta terdapat substansia nigra yang berperan dalam pengaturan aktivitas motorik somatik (Haryani dkk., 2009).

### **2.1.4 Pons**

Pons terletak pada permukaan anterior *cerebellum*, di bawah mesencephalon dan di atas medulla oblongata. Pons terutama disusun oleh serabut-serabut saraf yang menghubungkan kedua belahan *cerebellum*. Pons juga mengandung serabut-serabut ascendens dan descendens yang menghubungkan otak depan, mesencefalon, dan medulla spinalis. Beberapa sel saraf di dalam pons berfungsi sebagai stasiun perantara sedangkan yang lain membentuk inti saraf otak (Snell, 2012).

### **2.1.5 Medula Oblongata**

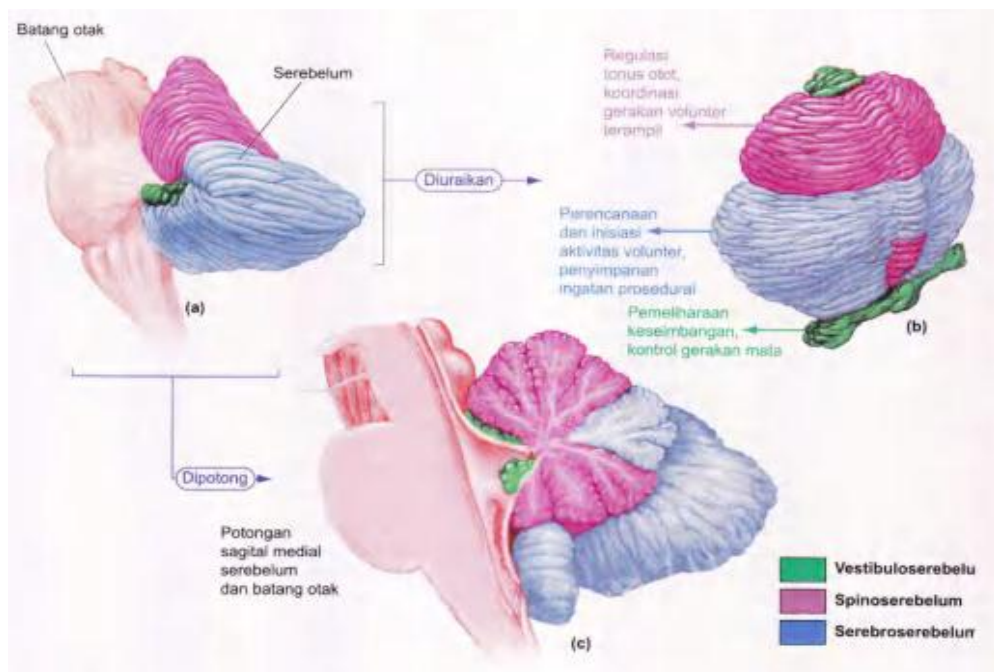
Medula oblongata adalah bagian dari korda trunkus ensefali dan terletak dalam *fossa cranii* posterior yang berkesinambungan dengan medula spinalis ruang medulla oblongata membentuk bagian inferior ventrikulus quartus (Moore, 2013). Medula oblongata merupakan bagian yang vital dalam pengaturan jantung vasomotor, konstriksi dan dilatasi pembuluh darah serta pusat pernafasan. Medula oblongata berperan dalam monitoring kadar CO<sub>2</sub> pada proses pernapasan, refleks muntah, refleks bersin, refleks batuk dan refleks menelan. Di bagian ventral terdapat piramid yang merupakan jalur motorik dari cerebral ke spinal. Jalur di piramid menyilang, sehingga di bawah medulla keadaan motorik tubuh dikontrol oleh bagian yang berlawanan dalam hemisfer cerebri (Haryani dkk., 2009).

### **2.2 Cerebellum Sebagai Pusat Koordinasi**

*Cerebellum* adalah organ sentral untuk kontrol motor halus. Struktur ini memproses informasi dari berbagai jaras sensorik terutama vestibular dan proprioseptif bersama dengan impuls motorik dan mengatur aktivitas area nuklear motorik di otak dan medula spinalis. Lesi cerebellar nampak secara klinis berupa gangguan pergerakan dan keseimbangan (Baehr & Frotscher, 2016).

Secara fungsional *cerebellum* terdiri dari tiga bagian dengan peran berbeda yang terutama berkaitan dengan kontrol bawah sadar aktivitas motorik. Secara spesifik, bagian-bagian *cerebellum* menjalankan fungsi antara lain

*vestibulocerebellar*, *spinocerebellar* dan *cerebrocerebellar*. *Vestibulocerebellar*, berperan penting untuk mempertahankan keseimbangan dan kontrol gerakan mata. *Spinocerebellar* berperan dalam meningkatkan tonus otot dan mengoordinasikan gerakan volunter terampil. Bagian otak ini sangat penting dalam memastikan waktu yang tepat untuk kontraksi berbagai otot yang mengoordinasikan gerakan yang melibatkan banyak sendi. *Spinocerebellar* juga menerima masukan dari reseptor-reseptor perifer tentang gerakan tubuh dan posisi yang sebenarnya terjadi. Sedangkan *cerebrocerebellar* berperan dalam perencanaan dan inisiasi aktivitas volunter dengan memberikan masukan ke daerah motorik korteks. Ini juga merupakan bagian serebelum yang menyimpan ingatan prosedural (Sherwood, 2014).



**Gambar 2.** Anatomi *cerebellum* (Sherwood, 2014)

Korteks *cerebellum* tersusun atas tiga lapisan dimulai dari lapisan terluar ke dalam yaitu lapisan molekular (*stratum molekular*), lapisan sel purkinje (*stratum ganglionare*) dan lapisan sel granular (*stratum granulosum*) (Baehr & Frotscher, 2016).

### **1. Lapisan molekular (*stratum molekular*)**

Lapisan molekul-molekul lapisan ini terutama terdiri atas proses seluler yang mayoritas merupakan akson sel granular. Beberapa neuron ditemukan di antara serabut tersebut (sel stelata, sel basket, sel golgi) yang berfungsi sebagai interneuron inhibitor (Baehr & Frotscher, 2016).

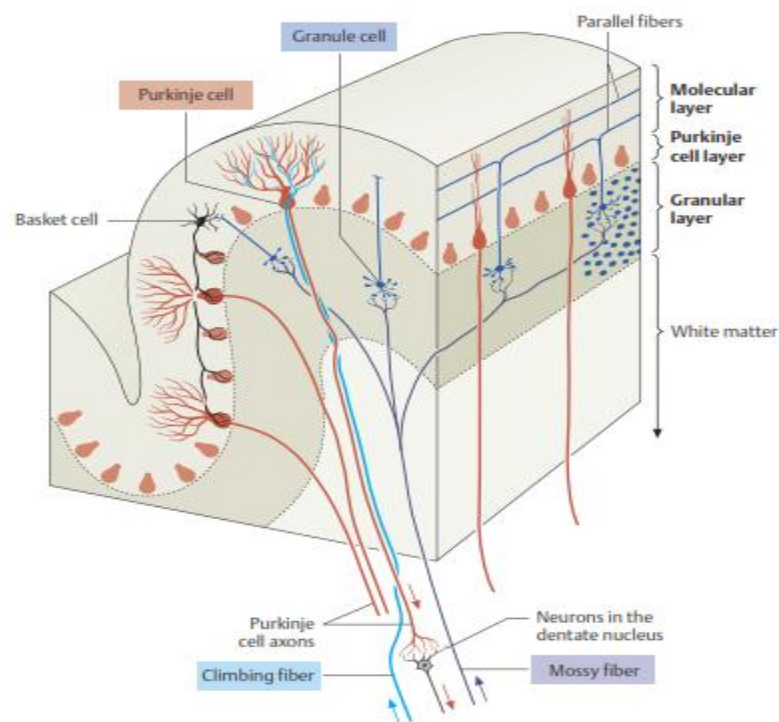
### **2. Lapisan sel purkinje (*stratum ganglionare*)**

Lapisan tipis ini hanya mengandung badan sel purkinje yang besar saja, tersusun berdampingan dalam setiap deret. Pohon dendrit sel ini yang bercabang banyak dan sangat rumit terarah menuju lapisan molekular. Pada lapisan molekular pohon dendrit masing-masing pohon dendrit sel purkinje terletak di suatu bidang yang tegak lurus dengan aksi panjang folium. Akson sel purkinje merupakan satu-satunya serabut eferen yang meninggalkan korteks serebri serabut ini terutama berproyeksi ke nuklei *cerebelli* profunda dan melepaskan neuro transmitter inhibitor *Gamma-Aminobutyric Acid* (GABA). Serabut eferen dari korteks vestibulocerebellum menembus nukleus sel dan langsung berproyeksi ke lokasi diluar cerebellum (Baehr & Frotscher, 2016).

### **3. Lapisan sel granular (*stratum granulosum*)**

Lapisan ini hampir seluruhnya terdiri atas badan sel granular kecil yang tersusun padat, yang berkisar lebih dari 95% dari seluruh neuron

*cerebellum*. Akson sel-sel ini terutama ditemukan di lapisan molekular; di lapisan ini akson tersebut berjalan di masing-masing folia sebagai serabut paralel dan membentuk sinaps dengan pohon dendrit sel purkinje yang berorientasi tegak lurus, kira-kira 200.000 serabut paralel membentuk sinaps dengan sebuah sel purkinje. Sel granular *cerebellum* bersifat glutamatergik dan merupakan satu-satunya neuron korteks yang memberikan pengaruh eksitatorik pada sel targetnya (Baehr & Frotscher, 2016).



**Gambar 3.** Struktur Korteks Cerebellum (Baehr & Frotscher, 2016)

### 2.2.1 Input Aferen ke Korteks *Cerebelli*

Input aferen ke korteks *cerebelli* terutama berasal dari nukleus vestibularis ipsilateral dan sebagian kecil langsung berasal dari organ vestibular tanpa membentuk kontak sinaptik, medula spinalis

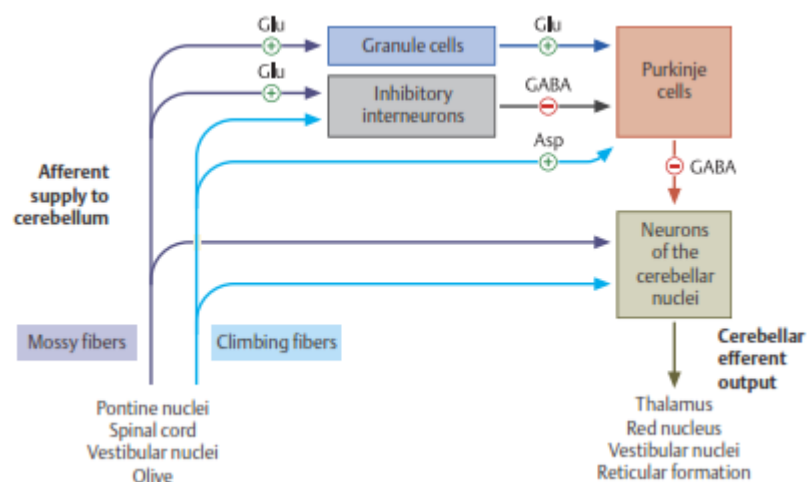


ipsilateral, nukleopontin kontralateral yang dengan demikian secara tidak langsung dari korteks serebri kontralateral dan kompleks nuklear olivarius kontralateral di medula. Serabut-serabut oliva disebut serabut pemanjat yang berakhir di sel purkinje korteks serebri, pohon dendritnya merayap naik seperti tanaman *ivy*. Semua serabut aferen lain berakhir sebagai serabut berlumut pada sel-sel granular korteks cerebellum, yang kemudian menghantarkan impuls lain di sepanjang aksonya ke dendrit sel purkinje. Baik serabut berlumut atau serabut pemanjat membentuk kolateral penting ke nuklei cerebelli profunda dalam perjalanannya ke korteks (Baehr & Frotscher, 2016).

### **2.2.2 Nukleus Cerebelli**

Potongan horizontal *cerebellum* menunjukkan adanya empat nukleus profunda di dalam tiap hemisfer *cerebelli*. Nukleus fastigialis ditemukan paling medial, di atas ventrikel keempat. Nukleus ini menerima sebagian besar serabut aferen dari sel purkinje lobus flokulonodularis (*vestibulocerebellar*). Sedangkan serabut eferenya berjalan langsung ke nukleus vestibularis atau menyilang ke sisi cerebellum kontralateral kemudian berlanjut ke formasio retikularis dan nukleus vestibularis. Di lateral nukleus fastigialis ditemukan dua nukleus yang lebih kecil, yaitu nukleus globosus dan nukleus emboliformis. Kedua nukleus ini menerima input aferen dari korteks zona para vermis dan vermis (*spinocerebellar*) dan mengirimkan serabut aferen ke nukleus ruber

kontralateral nukleus cerebellum yang terbesar yaitu nukleus dentatus. Input aferennya terutama berasal dari korteks hemisfer cerebelli (*cerebrocerebellar*), dan sebagian kecil dari korteks zona paravermis. Serabut aferennya berjalan melalui *pedunculus cerebelli superior* ke nukleus ruber kontralateral dan talamus. Talamus merupakan tempat kontak sinaptik, dengan proyeksi lebih jauh ke area motorik korteks serebri (Baehr & Frotscher, 2016).

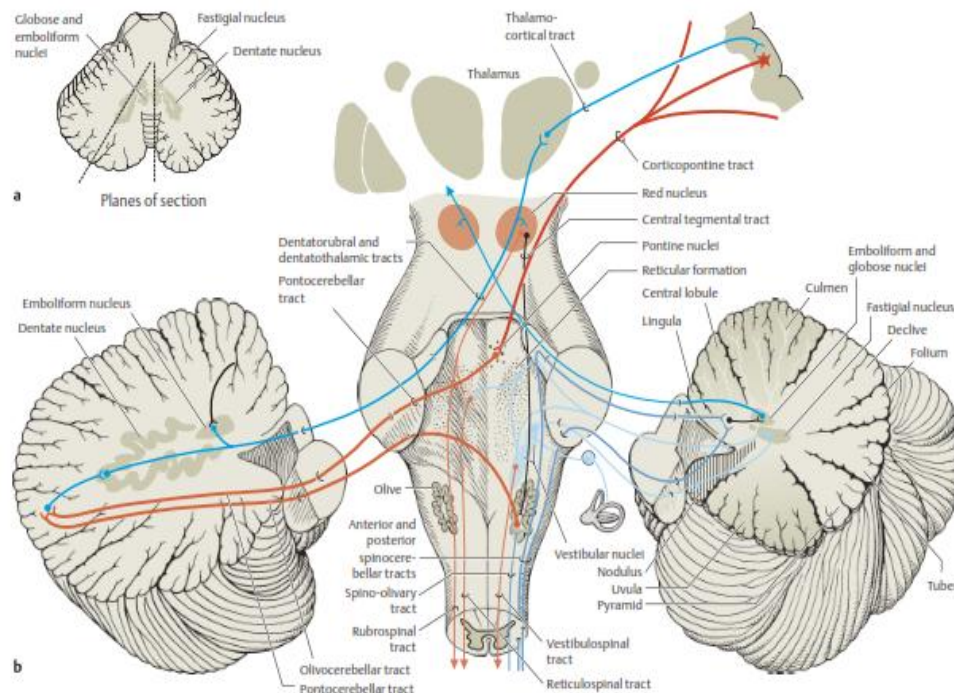


**Gambar 4.** Skema dasar hubungan neuronal di dalam *cerebellum* (Baehr & Frotscher, 2016)

### 2.2.3 Proyeksi Aferen dan Eferen Korteks dan Nukleus *Cerebelli*

Informasi aferen di korteks, diproses dari jaras polisinaptik kompleks yang akhirnya berkorvergensi ke sel purkinje. Sel purkinje selanjutnya menghantarkan hasil proses ini ke nukleus cerebelli profunda dalam bentuk impuls inhibitorik GABAergik. Di nukleus profunda terjadi proses integratif informasi primer (dari serabut kolateral jaras aferen *cerebellum*) dan informasi yang telah dimodulasi (dari sel purkinje atau dari korteks), dan hasilnya

kemudian dihantarkan melalui serabut aferen *cerebellar* ke target proyeksi cerebellar (Baehr & Frotscher, 2016).



**Gambar 5.** Hubungan aferen dan eferen *cerebellum* (Baehr & Frotscher, 2016).

## 2.3 Monosodium Glutamat

### 2.3.1 Sejarah dan Kegunaan

Asam glutamat ditemukan dan diidentifikasi pada tahun 1866 oleh Karl Heinrich Ritthausen seorang ahli kimia di Jerman, yang mengkultur gluten gandum dengan asam sulfat. Pada tahun 1908, Kikunae Ikeda dari Tokyo Imperial University mengisolasi asam glutamat sebagai substansi rasa dari rumput laut (kombu) *Laminaria japonica* dengan ekstraksi berair dan kristalisasi, dan menyebut rasa tersebut umami. Ikeda menyadari bahwa *dashi*, kaldu Jepang dari katsuobushi dan kombu, memiliki rasa unik yang belum dijelaskan

secara ilmiah yaitu berupa rasa tidak manis, asin, asam, atau pahit. Untuk memverifikasi bahwa ionisasi glutamat bertanggung jawab atas rasa umami, dia mempelajari sifat rasa garam glutamat yang terdiri dari kalsium, kalium, amonium, dan magnesium glutamat. Semua garam ini menimbulkan rasa umami dan rasa logam karena mineral lainnya. Di antara unsur tersebut, natrium glutamat adalah yang paling mudah larut, memiliki rasa paling enak dan paling mudah untuk direalisasikan. Ikeda menyebut produknya MSG, dan mengajukan paten untuk memproduksi MSG tersebut (Bera *et al.*, 2017).

Asam glutamat adalah asam amino alami yang ditemukan hampir pada semua makanan, terutama pada makanan protein tinggi seperti produk susu, daging, ikan, dan sayuran. Selain itu, glutamat dihasilkan oleh tubuh secara alami dengan berbagai kegunaannya bagi tubuh seperti sebagai substansi untuk sintesis protein glutamat, prekursor glutamin, neurotransmitter, dan untuk biosintesis seluruh asam amino. Namun, di dalam tubuh glutamate dipertahankan pada kadar yang rendah dan nontoksik. Contoh MSG yang beredar dan diperbolehkan untuk dikonsumsi yaitu maltol, ethyl maltol, glycine, dan L-Leucin. Adapun MSG yang dilarang untuk digunakan adalah L-glutamic acid, monosodium L-glutamate, Monopotassium b-glutamate calcium di L-Glutamate, disodium guanylate, disodium inosinate dan disodium 5-ribonucleotides (Yonata dan Iswara, 2016)

### 2.3.2 Glutamat sebagai Neurotransmitter

Pada penelitian neuroanatomis yang klasik neuron terbagi menjadi 2 tipe utama berdasarkan bentuk dan panjang proyeksinya. Neuron utama dengan proyeksi yang jauh disebut neuron golgi tipe 1. Sedangkan interneuron dengan akson yang pendek disebut neuron golgi tipe 2. Saat ini neuron biasanya diklasifikasikan menurut fenotip neurotransmiternya yang umumnya menentukan termasuk dalam kelompok eksitatorik atau inhibitorik. Lazimnya neurotransmitter eksitatorik di SSP adalah glutamat sedangkan neurotransmitter inhibitorik adalah GABA. Neurotransmitter inhibitorik di medula spinalis antara lain glisin. Asetilkolin dan norepinefrin adalah neurotransmitter terpenting pada sistem saraf otonom tetapi juga ditemukan pada SSP. Neurotransmitter penting lainnya meliputi dopamin serotonin dan berbagai jenis neuropeptida yang telah banyak ditemukan dan terus akan teridentifikasi terutama di interneuron (Baehr & Frotscher, 2016).

Reseptor glutamat terbagi menjadi tiga tipe yaitu asam  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionat (AMPA), N-metil-D-aspartat (NMDA) dan *reseptor kainate*. Glutamat berikatan dengan reseptor AMPA menimbulkan influks ion  $\text{Na}^+$ , yang mendepolarisasi sel. Aktivasi reseptor NMDA juga menyebabkan influks ion  $\text{Na}^+$  disertai influks  $\text{Ca}^+$ . Namun reseptor NMDA hanya dapat diaktifkan setelah blokade kanal ionnya (oleh ion magnesium) dihilangkan, keadaan ini disempurnakan melalui depolarisasi membran yang diinduksi oleh

reseptor AMPA. Neurotransmitter eksitatorik glutamat memiliki efek yang bervariasi, pertama mengaktifkan reseptor AMPA dan kemudian reseptor NMDA, setelah membran terdepolarisasi (Baehr & Frotscher, 2016).

Neuron glutamatergik membentuk sistem rangsang utama di otak dan memainkan peran penting dalam banyak fungsi neurofisiologis. Dalam kondisi normal, glutamat adalah neurotransmitter utama dalam persepsi dan kognisi primer di otak serta memproduksi tanggapan rangsang. Respon ini dihasilkan setelah interaksi glutamat dengan reseptor yang menyusun saluran kation. Aktivasi berlebihan dari glutamat reseptor dapat menghasilkan kelainan fungsi dan kematian neuron yang disebut eksitotoksisitas (Dong *et al.*, 2009).

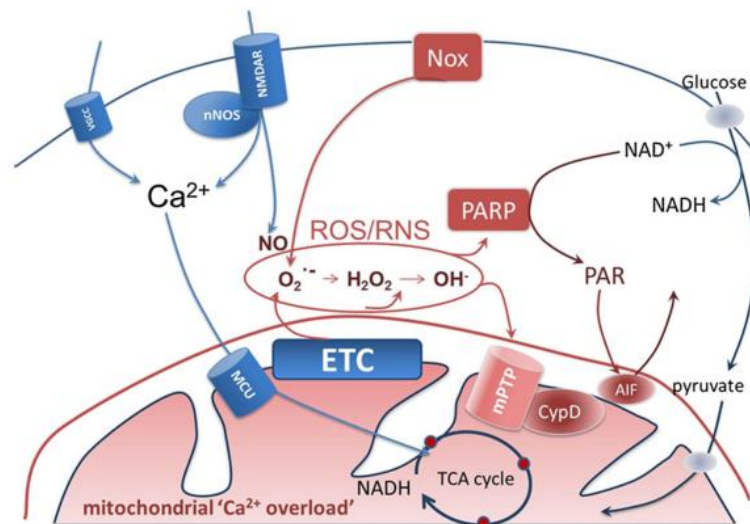
### **2.3.3 Hubungan MSG dengan Eksitotoksisitas dan Stres Oksidatif**

Eksitotoksisitas akut dianggap sebagai mediasi berlebihan depolarisasi membran postsinaptik. Hal ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan osmotik sel ketika dimasuki ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , dan air, yang akhirnya menyebabkan pecahnya membran sel. Banyak laporan yang menunjukkan eksitotoksik neurodegeneratif akut yang diikuti aktivasi reseptor glutamat, tergantung pada  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  yang masuk. Dengan demikian, hilangnya  $\text{Na}^+$  atau  $\text{Cl}^-$  ekstraseluler dapat menghilangkan degenerasi sel saraf yang dimediasi oleh NMDA (Dong *et al.*, 2009).

Perpindahan ion  $\text{Cl}^-$  merupakan komponen utama respon eksitotoksik akut pada neuron. Peningkatan signifikan pada konsentrasi  $\text{Cl}^-$  intraseluler diamati pada neuron hipokampus selama neurotoksisitas diinduksi oleh glutamat dan kekurangan oksigen / glukosa (Dong *et al.*, 2009). Selain itu, sejumlah besar penelitian yang menggunakan sel-sel saraf telah melaporkan bahwa eksitotoksik glutamat yang meningkatkan masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  ekstraseluler, menghasilkan pengasaman intraseluler yang dapat merangsang beberapa sistem pengatur pH, termasuk  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  Exchanger (NHE). Pengaktifan NHE menyebabkan penurunan aktivitas transpor natrium-kalsium. Karena tingginya  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler dapat memperburuk proses kematian sel, penghambatan NHE diusulkan untuk menurunkan kematian sel yang diinduksi iskemia dalam berbagai sel (Lee *et al.*, 2009).

$\text{Ca}^{2+}$  yang masuk melalui saluran reseptor glutamat dianggap sebagai jalur umum kematian sel neuron. Level glutamat yang berlebih di CNS dapat menyebabkan peningkatan level  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler, yang kemudian dapat menyebabkan kenaikan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  dalam organel sensitif seperti mitokondria dan retikulum endoplasma (Dong *et al.*, 2009).

Oleh karena peran penting  $\text{Ca}^{2+}$  dalam mempromosikan kematian sel, menghalangi influks  $\text{Ca}^{2+}$  dari retikulum endoplasma ke mitokondria atau *buffering* intraseluler  $\text{Ca}^{2+}$  juga dapat mengurangi sensitivitas seluler terhadap rangsangan apoptosis (Dong *et al.*, 2009).



**Gambar 6.** Skema jalur yang terlibat dalam eksitotoksisitas yang diinduksi glutamat (Duchen, 2012)

Masuknya kalsium melalui saluran *gated-voltage* atau celah reseptor NMDA diikuti oleh influks  $\text{Ca}^{2+}$  mitokondria melalui *mitochondria calsium uniporter* (MCU). Sedangkan kontrol peningkatan fisiologis intramitokondrial ( $\text{Ca}^{2+}$ ) adalah peningkatan aktivitas tiga tingkat enzim pembatas siklus asam sitrat (*TCA cycle*), patologis dan influks  $\text{Ca}^{2+}$  yang berkepanjangan sehingga terjadi kelebihan muatan (*overload*)  $\text{Ca}^{2+}$  mitokondria. NMDA yang di mediasi influks  $\text{Ca}^{2+}$  bergabung dengan NO oleh *neuronal Nitric Oxide Synthase* (nNOS) mengangkut  $\text{Ca}^{2+}$  sehingga dapat mengaktifkan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) oksidase (Nox), sementara kelebihan muatan  $\text{Ca}^{2+}$  mitokondria juga dapat meningkatkan pembentukan superoksida oleh rantai transpor elektron (ETC). Nitrosatif atau stres oksidatif yang timbul baik dari ETC atau dari aktivasi Nox dapat menyebabkan terlalu aktifnya *Poly ADP-ribose polimerase* (PARP). PARP mengkonsumsi Nikotinamida



Adenosin Dinukleotida ( $\text{NAD}^+$ ) untuk membentuk PARP lain, dan menyebabkan deplesi dari  $\text{NAD}^+$ , kegagalan glikolisis dan kegagalan pasokan substrat mitokondria. Ini memuncak dengan hilangnya membran potensial mitokondria ( $\Delta\psi$  m). Penipisan ATP dan kematian sel. Polimer PAR yang dihasilkan oleh PARP juga dapat menyebabkan pelepasan *Apoptosis Inducing Factor* (AIF) yang memperbesar kematian sel setelah translokasi ke nukleus (Duchen, 2012).

Radikal bebas disebut sebagai zat pengoksidasi. Manusia terus-menerus terpapar radikal bebas yang diciptakan oleh proses internal metabolisme sel itu sendiri. Sel umumnya memiliki sejumlah mekanisme untuk bertahan terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas. Masalah terjadi ketika produksi ROS melebihi ambang batas eliminasi perlindungan dari antioksidan atau bahkan mengalami kerusakan. Ketidakseimbangan antara produksi ROS seluler dan ketidakmampuan sel untuk melawan efeknya disebut stres oksidatif, yang merupakan faktor utama dalam patogenesis kerusakan neuron dan terlibat dalam cedera SSP akut maupun kronis (Duchen, 2012).

Stres oksidatif adalah penyebab utama dari penyakit neurodegeneratif. Hubungan antara stres oksidatif dan kematian neuron telah diteliti secara luas. Stres oksidatif merusak asam nukleat, protein dan lemak serta berpotensi membuka *Mitochondrial Permeability Transition*

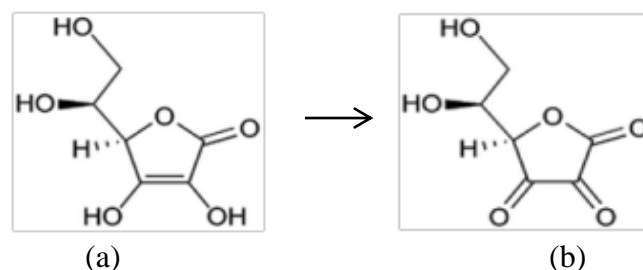
*Pore* (MPTP), yang lebih lanjut dapat merangsang produksi ROS, kegagalan pembentukan energi dan melepaskan faktor-faktor proapoptotik seperti sitokrom c ke sitoplasma. Tingginya kadar ROS dan penurunan mekanisme regulasi anti-oksidan mengakibatkan kematian sel neuron di penyakit neurodegeneratif (Farooqui dan Farooqui, 2009).

## **2.4 Vitamin C**

### **2.4.1 Sumber dan Manfaat**

Vitamin C pertama kali dimurnikan oleh ahli biokimia Albert Szent-Gyorgyi yang bekerja di Cambridge, Inggris. Beliau merumuskan suatu komponen yang disebut asam heksurat, yang akhirnya menjadi asam askorbat (vitamin C generasi pertama). Vitamin C adalah nutrisi yang larut dalam air merupakan senyawa organik yang harus ada pada diet dalam jumlah tertentu untuk mempertahankan integritas dan metabolisme tubuh yang normal. Nama kimia vitamin C dari bentuk utamanya yaitu asam askorbat. Vitamin C disintesis dari D-glukosa dan D-galaktosa dalam tumbuh-tumbuhan dan sebagian besar hewan. Dalam keadaan kering cukup stabil, tetapi dalam larutan vitamin ini mudah rusak oleh proses oksidasi terutama bila terkena panas. Oleh karena sangat mudahnya teroksidasi oleh panas, cahaya dan logam ini maka vitamin C masuk ke dalam golongan antioksidan (Pakaya, 2014).

Vitamin C disebut juga asam askorbat, merupakan vitamin yang paling sederhana, mudah berubah akibat oksidasi, tetapi amat berguna bagi manusia. Struktur kimianya terdiri dari rantai 6 atom C dan kedudukannya tidak stabil ( $C_6H_8O_6$ ), karena mudah bereaksi dengan  $O_2$  di udara menjadi asam dehidroaskorbat. Vitamin ini merupakan *fresh food*. Vitamin C pada tumbuhan merupakan metabolit sekunder, karena terbentuk dari glukosa melalui jalur asam D-glukoronat dan L-gulonat. Pada manusia, binatang menyusui tingkat tinggi dan marmot proses biosintesis ini tidak terjadi, karena adanya hambatan biosintetik yang sifatnya genetik antara L-gulonolakton dan 2keto-L-gulonolakton sehingga untuk spesies tersebut vitamin C merupakan faktor penting dalam makanan (Cresna *et al.*, 2014).



**Gambar 7.** (a).Asam askorbat (tereduksi) dan (b).Asam dehidroaskorbat (teroksidasi) (Cresna *et al.*, 2014)

Vitamin C dari alam bisa ditemukan pada buah-buahan ataupun sayuran. Contoh buah-buahan lokal yang diketahui kaya akan vitamin C adalah buah lemon lokal, jeruk nipis, jambu biji, apel Malang dan nanas. (Almatsier, 2009).

### 2.4.2 Vitamin C sebagai Antioksidan

Otak adalah organ yang secara khusus terpapar stres oksidatif dan aktivitas radikal bebas, yaitu terkait dengan tingginya kadar asam lemak tak jenuh dan tingkat metabolisme sel yang tinggi (Hansen *et al.*, 2014). Asam askorbat, sebagai antioksidan, bertindak langsung dengan mengambil ROS dan NOS yang dihasilkan selama metabolisme sel normal (Hu dan Chen, 2010). Studi *in vivo* menunjukkan bahwa askorbat memiliki kemampuan untuk menginaktivasi superoksida radikal yang merupakan produk sampingan utama metabolisme cepat neuron mitokondria (Kocot *et al.*, 2017).

Selain itu, askorbat adalah faktor kunci dalam daur ulang antioksidan lain, misalnya alfa tokoferol (vitamin E). Alfa tokoferol, yang ditemukan di semua membran biologis, terlibat dalam mencegah lipid peroksidasi dengan menghilangkan radikal peroksil. Selama proses ini  $\alpha$ -tokoferol dioksidasi menjadi  $\alpha$ -tokoferheril radikal, yang dapat menghasilkan efek yang sangat berbahaya. Askorbat dapat mengurangi radikal *tocopheroxyl* kembali ke tokoferol dan kemudian bentuk teroksidasi didaur ulang oleh sistem enzimatik dengan menggunakan Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen (NADH) atau NADPH. Mengenai fakta-fakta ini, vitamin C dianggap penting agen neuroprotektif (Kocot *et al.*, 2017).

Salah satu fungsi non antioksidan vitamin C adalah partisipasinya dalam transduksi sinyal neurotransmitter SSP (Hansen *et al.*, 2014). Vitamin C mempengaruhi proses ini melalui modulasi pengikatan neurotransmitter ke reseptor serta mengatur pelepasan reseptor tersebut. Selain itu, asam askorbat bertindak sebagai faktor pendamping dalam sintesis neurotransmitter, khususnya katekolamin-dopamin dan norepinefrin. Efek modulasi askorbat dapat dibagi menjadi efek jangka pendek dan jangka panjang. Efek jangka pendek mengacu pada peran askorbat substrat untuk dopamin- $\beta$ -hidroksilase. Vitamin C memasok elektron untuk enzim ini yang mengkatalisasi pembentukan norepinefrin dari dopamin. Selain itu juga dapat memberikan pengaruh neuroprotektif terhadap ROS dan kuinon yang dihasilkan oleh metabolisme dopamin (Kocot *et al.*, 2017).

Efek jangka panjang dapat dihubungkan dengan peningkatan ekspresi gen *tyrosine hydroxylase*, kemungkinan melalui mekanisme yang mensyaratkan peningkatan adenosin monofosfat siklik (cAMP) intraseluler. Fungsi asam askorbat sebagai neuromodulator transmisi saraf mungkin juga terkait dengan pengurangan residu asam amino atau membersihkan ROS yang dihasilkan sebagai respons terhadap aktivasi reseptor neurotransmitter. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa asam askorbat dapat memodulasi aktivitas dari beberapa reseptor seperti glutamat dan GABA (Covarrubias-Pinto *et al.*, 2015). Vitamin C telah terbukti mencegah kerusakan eksitotoksik yang disebabkan oleh glutamat ekstraseluler berlebihan yang

mengarah ke hiperpolarisasi reseptor NMDA yang menyebabkan kerusakan neuron. Vitamin C menghambat pengikatan glutamat pada reseptor NMDA, sehingga menunjukkan efek langsung dalam mencegah stimulasi saraf berlebihan yang diberikan oleh glutamat. Efek dari asam askorbat pada reseptor GABA dapat berupa penurunan aktivasi barier energi yang diinduksi GABA (Kocot *et al.*, 2017).

### **2.4.3 Sistem Transpor dan Distribusi Vitamin C di Otak**

Dua sawar utama masuknya vitamin C menjadi molekul hidrofilik ke dalam SSP yaitu sawar darah otak dan cairan darah serebrospinal (Nualart *et al.*, 2014). Penyerapan asam askorbat dalam tubuh terutama bergantung oleh dua transporter natrium famili SLC23, yaitu transporter vitamin C dependen-natrium tipe 1 (SVCT1) dan tipe 2 (SVCT2). Kedua tipe ini memiliki struktur dan urutan asam amino yang serupa, tetapi memiliki distribusi jaringan yang berbeda. SVCT1 ditemukan terutama di membran apikal perbatasan sel sikat tubular usus dan ginjal, sedangkan SVCT2 berada di sebagian besar sel jaringan (Corpe *et al.*, 2010). SVCT2 sangat penting untuk pengangkutan vitamin C di otak yang memediasi pengangkutan askorbat dari plasma, melintasi pleksus koroid ke cairan serebrospinal dan melintasi membran plasma sel neuron ke sitosol (Hansen *et al.*, 2014). *Dehydroascorbic Acid* (DHA) memasuki sistem saraf pusat lebih cepat daripada askorbat setelah pemberian oral. DHA diambil oleh transporter glukosa (GLUT), yang memiliki afinitas dengan bentuk vitamin C (Parker *et al.*, 2015). GLUT1 dan GLUT3

bertanggung jawab terutama untuk penyerapan DHA di SSP (Nualart *et al*, 2014). Transportasi DHA oleh transporter GLUT bersifat dua arah dimana setiap molekul DHA yang terbentuk di dalam sel dengan oksidasi askorbat, dapat terhapus dan hilang. Fenomena ini dapat dicegah dengan mekanisme seluler yang efisien dari pengurangan DHA dan daur ulang askorbat (May, 2012). Neuron dapat mengambil asam askorbat menggunakan kedua cara yang tersebut, sedangkan astrosit memperoleh vitamin C hanya menggunakan transporter GLUT (Garcia *et al.*, 2016).

### **2.5 Balance Beam Test**

Cedera otak, manipulasi genetik, dan terapi farmakologis dapat mengakibatkan perubahan keterampilan motorik pada tikus. Koordinasi motorik halus dan keseimbangan dapat dinilai dengan uji berjalan di atas balok (*beam walking assay*). Tujuan dari tes ini adalah agar tikus dapat tegak dan berjalan melintasi balok yang sempit dengan ketinggian tertentu menuju platform yang aman. Tes ini berlangsung selama 3 hari berturut-turut yaitu 2 hari pelatihan dan 1 hari pengujian. Performansi tikus di atas balok dikuantifikasi dengan mengukur waktu yang dibutuhkan tikus untuk melintasi balok dan jumlah selip kaki yang terjadi dalam proses tersebut. Uji ini sangat berguna untuk mendeteksi defisit halus dalam keterampilan motorik dan keseimbangan yang mungkin tidak terdeteksi oleh tes koordinasi motorik lain, seperti rotarod. Rekaman video dapat digunakan untuk analisis yang lebih baik terhadap kaki tikus yang selip dan

pengamatan defisit motorik lainnya. Cara alternatif untuk menganalisis defisit motorik adalah dengan sistem skor neurologis (Luong *et al.*, 2011).

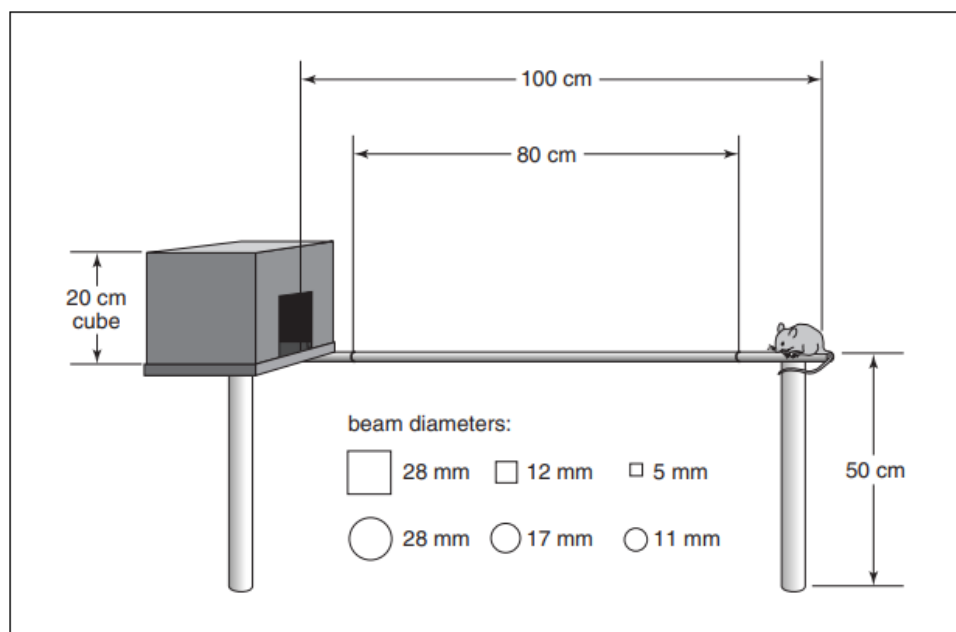
Berdasarkan protokol *balance beam test* menurut Southwell *et al.* (2009) dan Carter *et al.* (2001), perangkat yang digunakan terdiri dari balok sepanjang 1 meter dengan permukaan rata selebar 12 mm atau 6 mm yang terletak setinggi 50 cm di atas dua tiang dan kotak hitam ditempatkan di ujung balok sebagai titik akhir. Balok dengan ukuran lebih lebar misalnya 28 mm dapat digunakan untuk tikus yang tidak dapat melewati balok yang lebih sempit atau pada tikus yang berukuran lebih besar. Sarang dan makanan dari kandang diletakkan di dalam kotak hitam untuk menarik tikus melewati balok menuju kotak tersebut. Bola lampu 60 watt dapat digunakan untuk menstimulus tikus menjauhi titik awal serta penambahan kain nilon yang diregangkan di bawah balok selebar 7,5 cm untuk melindungi tikus yang jatuh dari risiko cedera. Kamera video dengan tripod untuk merekam kinerja tikus diletakkan di sekitar perangkat (Luong *et al.*, 2011).

Tikus ditempatkan dalam kandang khusus sesuai kelompok perlakuan setidaknya 2 minggu sebelum dimulainya tes. Sekitar 10 menit sebelum training/ pengujian, tikus diangkut ke ruangan yang berisi peralatan balok (Luong *et al.*, 2011).

Trial atau latihan diberikan untuk membiasakan tikus dengan balok. Untuk setiap trial, tikus ditempatkan di tengah balok menghadap salah satu platform dan kemudian dilepaskan. Latensi tikus yang jatuh dari balok



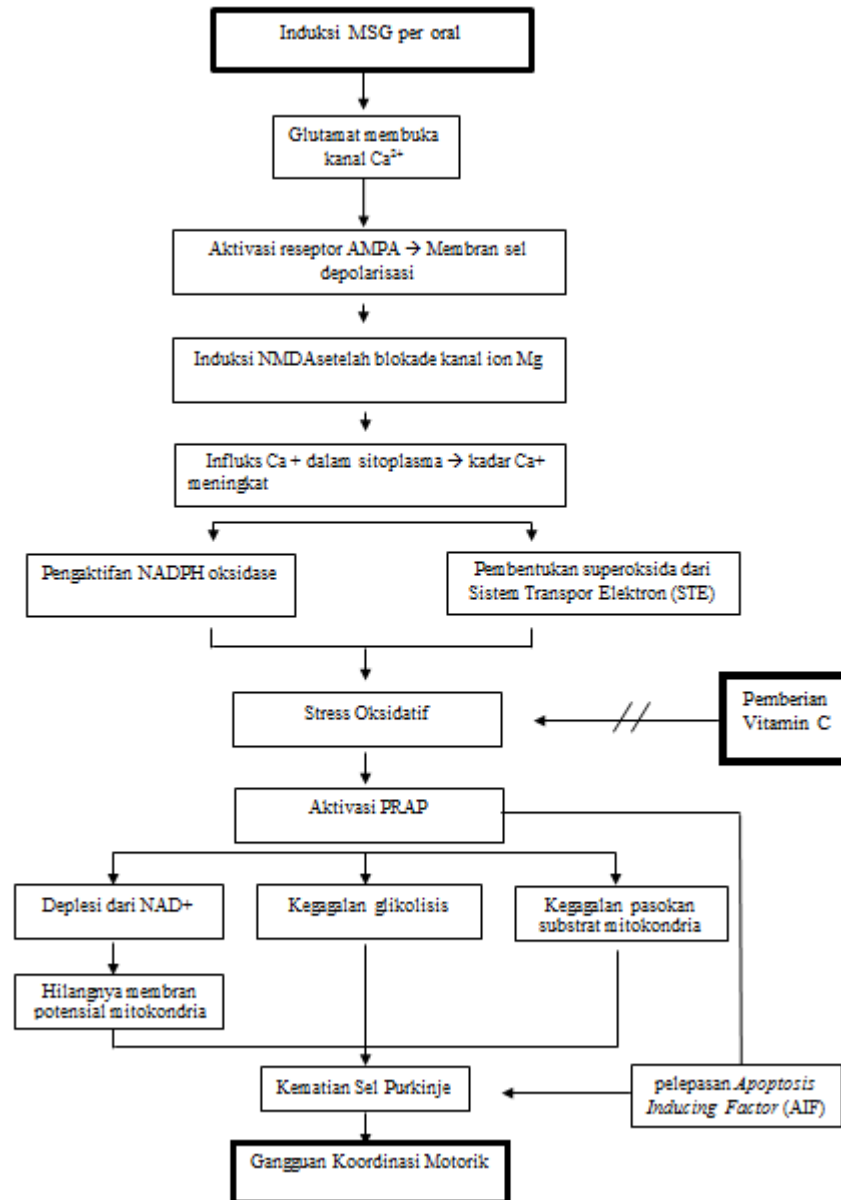
direkam. Jika tikus lolos ke salah satu platform atau tetap di balok selama trial, diberikan waktu maksimum 60 detik (Jawhar *et al.*, 2012). Dapat diberikan penambahan hari training jika tikus tetap tidak berhasil melewati seluruh balok setelah 2 hari training. Jika diterapkan terapi tertentu pada tikus, maka ukuran awal kinerja tikus harus diperoleh sebelum pemberian terapi tersebut (Luong *et al.*, 2011).



**Gambar 8.** Dimensi Alat *Balance beam test* (Carter *et al.*, 2001)

## 2.6 Kerangka Penelitian

### 2.6.1 KerangkaTeori



Gambar 9. Kerangka Teori

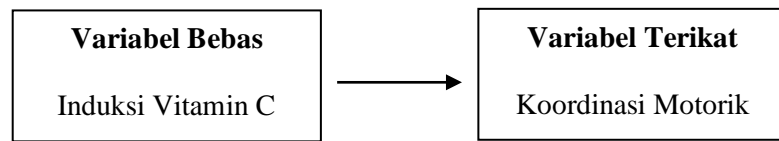
Keterangan

Mencegah : ←//

Mempengaruhi : ↓ atau ←

Variabel yang diteliti : □

### 2.6.2 Kerangka Konsep



**Gambar 10.** Kerangka Konsep

### 2.7 Hipotesis

$H_0$ : Tidak terdapat pengaruh pemberian vitamin C terhadap koordinasi motorik tikus putih yang diinduksi MSG

$H_1$  : Terdapat pengaruh pemberian vitamin C terhadap koordinasi motorik tikus putih yang diinduksi MSG

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis dan Desain Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah penelitian analisis kuantitatif. Penelitian ini merupakan eksperimental murni dengan desain penelitian *post test only control group design*.

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

#### **3.2.1 Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di dua tempat antara lain:

- a. *Animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
- b. Laboratorium biomolekuler, biokimia dan fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

#### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan selama 6 bulan, yakni terhitung mulai pada bulan Juni hingga November 2019.

### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* dewasa berusia 8-12 minggu dengan berat badan

120-160 gr. Tikus tersebut diperoleh dari *Animal Vet Laboratorium Services Dramaga Bogor*.

### 3.3.2 Sampel Penelitian

#### 3.3.2.1 Jumlah Sampel

Sampel adalah objek yang diteliti dan dianggap mewakili seluruh populasi (Notoatmodjo, 2014). Penentuan jumlah sampel ini berdasarkan rumus Federer untuk uji eksperimental:

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

Dengan (t) adalah jumlah kelompok perlakuan dan (n) adalah jumlah ulangan pada masing-masing kelompok. Penelitian ini dilakukan pada 5 kelompok perlakuan ( $t = 5$ ) yaitu kontrol positif (K+), kontrol negatif (K-), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3). Perhitungan jumlah sampel untuk setiap kelompok adalah sebagai berikut:

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

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

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

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

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

$$n \geq 4,75$$

$$n \approx 5$$

Dari perhitungan di atas, dibutuhkan sampel minimal sebanyak 5 ekor tikus tiap kelompok. Untuk menghindari *drop out* ditambahkan tikus dengan rumus sebagai berikut :

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

Keterangan:

N : Besar sampel koreksi

n : Jumlah sampel berdasarkan estimasi

f : Perkiraan proporsi drop out sebesar 10% (Sastroasmoro dan Sofyan, 2014).

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

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

$$N = \frac{5}{0,9}$$

$$N = 5,55$$

$$N = 6 \text{ (pembulatan ke atas)}$$

Berdasarkan perhitungan sampel di atas, akan diberikan penambahan 1 ekor tikus per kelompok untuk menghindari *drop out*, sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini berjumlah 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* dan terbagi dalam 5 kelompok.

### 3.3.2.2 Teknik Sampling

Penelitian ini menggunakan metode *probability sampling* dengan pengambilan sampel acak sederhana (*simple random sampling*).

### 3.3.2.3 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

#### a. Kriteria Inklusi

1. Tikus putih *Rattus norvegicus* jantan galur *Sprague dawley*
2. Sehat (gerak aktif dan tidak cacat)
3. Dapat bertahan di atas perangkat *balance beam test*  $\geq 60$  detik
4. Memiliki berat badan 120-160 gr
5. Berusia sekitar 8-12 minggu (dewasa)

#### b. Kriteria Eksklusi

1. Tikus mati sebelum mendapat perlakuan
2. Kelainan anatomis
3. Penurunan berat badan lebih dari 10% saat masa adaptasi

## 3.4 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

### 3.4.1 Identifikasi Variabel

- a. Variabel bebas: dosis vitamin C
- b. Variabel terikat: koordinasi motorik

### 3.4.2 Definisi Operasional Variabel

**Tabel 1** Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur	Coding
a.	Koordinasi motorik	Merupakan fungsi harmonis bagian tubuh yang melibatkan pergerakan, termasuk gerakan motorik kasar, gerakan motorik halus, dan perencanaan motorik atau motor planning (Wuang, <i>et al.</i> , 2012). Pada hewan coba dapat diukur dengan waktu yang dibutuhkan tikus untuk melintasi balok ( <i>balance beam</i> ) dan jumlah kaki yang selip selama proses tersebut (Luong <i>et al.</i> , 2011)	<i>Balance beam test</i>	Waktu (s)	Numerik	-
b.	Dosis vitamin C	Dosis yang diberikan pada perlakuan  P1. Dosis 100mg/kgBB dikonversikan ke berat badan rata-rata tikus, lalu dilarutkan dengan pengenceran 14 ml aquades  P2. Dosis 200mg/kgBB dikonversikan ke berat badan rata-rata tikus, lalu diencerkan dengan 7 ml aquades  P3. Dosis 400mg/kgBB dikonversikan ke berat badan rata-rata tikus, lalu diencerkan dengan 3 ml aquades	Neraca	Gram (gr)	Kategorik	a.100gr /kgBB (Kategori 0)  b.200gr /kgBB (Kategori 1)  c.400gr /kgBB (Kategori 2)

## 3.5 Instrumen Penelitian

### 3.5.1 Bahan Penelitian

1. Bahan Biologis: tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* dengan berat 120-160 gr.



2. Bahan Kimia: 100% MSG non merk dengan dosis 4 gr/kgBB, vitamin C sediaan 100 mg/tablet merk KF dan aquades.

### 3.5.2 Alat Penelitian

Adapun alat penelitian yang digunakan adalah sebagai berikut:

- a. Kandang tikus yang terbuat dari kawat sebanyak 5 kandang
- b. Botol minum tikus
- c. Sonde lambung
- d. Spuit 1 cc, 3 cc dan 5 cc
- e. Gelas ukur 10 ml dan 100 ml
- f. Rak tabung reaksi
- g. Mortar dan Alue
- h. Pipet tetes
- i. Tabung erlenmayer
- j. Labu ukur 100ml, 250 ml,
- k. Neraca analitik
- l. Kamera
- m. *Stopwatch*
- n. *Balance beam test*

## 3.6 Prosedur Penelitian

### 3.6.1 Pemeliharaan Hewan Coba

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa galur *Sprague dawley* umur 8-12 minggu dengan berat 120-160 gr dan sehat. Dasar kandang dilapisi dengan serbuk kayu setebal 0,5-1cm dan diganti setiap 3 hari sekali untuk mencegah infeksi yang dapat

terjadi akibat kotoran tikus tersebut. Dalam 1 kelompok, 3-4 ekor tikus ditempatkan dalam 1 kandang. Cahaya, suhu, dan kelembaban ruangan memanfaatkan sinar matahari langsung. Makanan dan minuman diberikan secukupnya dalam wadah terpisah dan diganti setiap hari. Makanan yang diberikan pada tikus berupa pelet ayam, sedangkan air minum yang diberikan berupa air putih yang diletakkan dalam botol plastik yang disumbat pipa aluminium. Setiap tikus diberi perlakuan satu kali sehari selama 21 hari.

### 3.6.2 Prosedur Penyediaan MSG dan Vitamin C

Bubuk MSG yang digunakan berupa kristal putih yang mengandung 100% MSG yang terbungkus rapi dalam kantong plastik tertutup. Sedangkan vitamin C yang digunakan dalam sediaan tablet 100 mg akan dikonversikan ke dosis vitamin C bertingkat pada kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 dengan perhitungan sebagai berikut :

- a. Dosis 100 mg/kgBB/hari : Dikonversikan ke berat badan rata-rata tikus maka vitamin C yang dibutuhkan.

$$\begin{aligned} \text{Vitamin C} &= \text{dosis} \times \text{berat badan rata-rata tikus} \\ &= 100\text{mg/kgBB} \times 140\text{grBB} \\ &= 14 \text{ mg} \end{aligned}$$

Sediaan tablet 100 mg dilarutkan dengan pengenceran 14 ml aquades yang diperoleh dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} V_1 \times M_2 &= V_2 \times M_1 \\ 2\text{ml} \times 100 \text{ mg} &= V_2 \times 14 \text{ mg} \\ V_2 &= \frac{2 \times 100}{14} \end{aligned}$$

$$V_2 = 14 \text{ ml}$$

- b. Dosis 200 mg/kgBB/hari : Dikonversikan ke berat badan rata-rata tikus maka vitamin C yang dibutuhkan.

$$\begin{aligned} \text{Vitamin C} &= \text{dosis X berat badan rata-rata tikus} \\ &= 200\text{mg/kgBB X } 140\text{grBB} \\ &= 28 \text{ mg} \end{aligned}$$

Sediaan tablet 100 mg dilarutkan dengan pengenceran 7 ml aquades yang diperoleh dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} V_1 \times M_2 &= V_2 \times M_1 \\ 2\text{ml} \times 100 \text{ mg} &= V_2 \times 7 \text{ mg} \\ V_2 &= \frac{2 \times 100}{7} \\ V_2 &= 28.57 \text{ ml} \end{aligned}$$

- c. Dosis 400mg/kgBB/hari : Dikonversikan ke berat badan rata-rata tikus maka vitamin C yang dibutuhkan.

$$\begin{aligned} \text{Vitamin C} &= \text{dosis X berat badan rata-rata tikus} \\ &= 400\text{mg/kgBB X } 140\text{grBB} \\ &= 56 \text{ mg} \end{aligned}$$

Sediaan tablet 100mg dilarutkan dengan pengenceran 3 ml aquades yang diperoleh dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} V_1 \times M_2 &= V_2 \times M_1 \\ 2\text{ml} \times 100 \text{ mg} &= V_2 \times 14 \text{ mg} \\ V_2 &= \frac{2 \times 100}{14} \\ V_2 &= 14.29 \text{ ml} \end{aligned}$$

### 1. Pelarutan MSG

Kristal MSG yang digunakan dengan dosis 4 gr/kgBB/hari dikoversikan ke berat badan tikus rata-rata sebagai berikut

$$\begin{aligned}\text{Vitamin C} &= \text{dosis} \times \text{berat badan rata-rata tikus} \\ &= 4 \text{ gr/kgBB} \times 140\text{grBB} \\ &= 0,56 \text{ mg} \approx 0,6 \text{ mg}\end{aligned}$$

Kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur dan ditambahkan 2ml aquades. Setelah itu diaduk sampai kristal MSG larut dengan aquades.

### 2. Prosedur Pemberian dosis Vitamin C

Pemberian akan dilakukan secara peroral per tikus yang diberi perlakuan. Setiap tikus akan diberikan vitamin C sesuai dosis masing-masing yang dilarutkan dalam 2 ml aquades.

### 3.7 Pemberian Perlakuan

Setiap kelompok mendapatkan perlakuan yang berbeda, yaitu:

1. Kontrol Positif (K+) : diberi MSG dosis 4gr/kgBB dalam 2ml aquades dengan frekuensi satu kali sehari selama 21 hari secara peroral.
2. Kontrol Negatif (K-) : diberi aquades dengan volume 2ml dengan frekuensi satu kali sehari selama 21 hari secara peroral.
3. Perlakuan 1 (P1) : tikus diberi MSG dosis 4gr/kgBB + vitamin C dosis 100mg/kgBB dalam 2ml aquades dengan frekuensi satu kali sehari selama 21 hari secara peroral.

4. Perlakuan 2 (P2) : tikus diberi MSG dosis 4gr/kgBB + vitamin C dosis 200mg/kgBB dalam 2ml aquades dengan frekuensi satu kali sehari selama 21 hari secara peroral.
5. Perlakuan 3 (P3) :tikus diberi MSG dosis 4gr/KgBB + vitamin C dosis 400mg/kgBB dalam 2ml aquades dengan frekuensi satu kali sehari selama 21 hari secara peroral.

### **3.8 Penilaian Koordinasi dengan *Balance Beam Test***

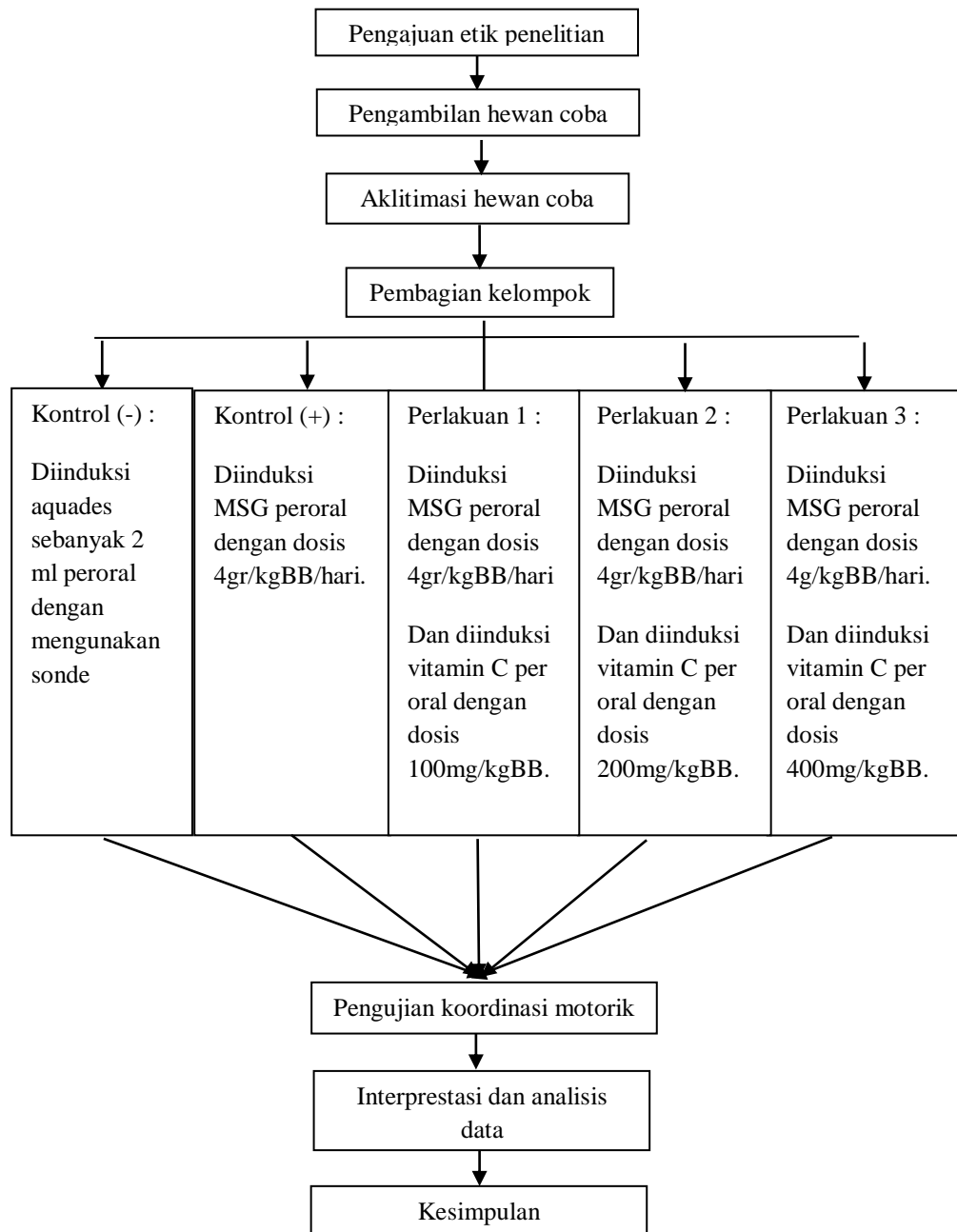
Setelah masa adaptasi, tikus putih diberikan *pre conditioning test* terlebih dahulu untuk menilai koordinasi motorik awal sebanyak 1 sesi dengan perangkat balok selebar 17 mm dan panjang 100 cm. Tikus yang mampu bertahan diatas balok  $\leq 60$  detik dinyatakan masuk dalam kriteria inklusi. Tikus kemudian diinduksi dengan MSG dan vitamin C selama 21 hari sesuai dosis yang telah ditentukan. Pada hari ke-22 dan 23 diberikan latihan percobaan (trial) untuk membiasakan tikus dengan balok dan kemudian pada hari ke-24 dilakukan pengujian dengan *balance beam test*. Prosedur penggunaan *alat balance beam test* adalah sebagai berikut:

1. Pada hari training, setiap tikus melewati balok sebanyak 3 kali. Tikus ditempatkan di salah satu ujung balok dan waktu yang diperlukan untuk menyebrang ke kotak di ujung balok sepanjang 80cm dicatat.
2. Tikus dapat beristirahat di kandang selama 10 menit diantara sesi training. Selama periode ini, 3-4 tikus lainnya dapat dilatih melewati balok untuk memanfaatkan waktu secara efisien. Jika tikus mengulur waktu, mengendus atau berhenti, peneliti harus mendorong tikus untuk terus bergerak dari belakang dengan sarung tangan. Setelah tikus berada

di kotak aman, diberikan waktu untuk beristirahat sebelum percobaan berikutnya dalam satu sesi. Setelah sesi training, tikus dikembalikan langsung ke kandang perlakuan. Pada penelitian ini tidak diberikan tambahan hari training.

3. Pada hari pengujian, waktu untuk melewati balok dicatat. Dua sesi dimana tikus tidak berhenti dan berhasil melewati balok dirata-ratakan.
4. Setelah training atau pengujian selesai, balok dan kotak dibersihkan dari kotoran tikus dan diseka dengan handuk yang direndam dengan etanol 70%. Kemudian disiram dengan air sebelum perangkat digunakan.

### 3.9 Diagram Alur Penelitian



**Gambar 11.** Alur Penelitian

### 3.10 Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.10.1 Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh akan diubah kedalam bentuk table-tabel, kemudian proses pengolahan data menggunakan program komputer yang terdiri beberapa langkah :

- a) Koding, untuk mengkonversikan (menerjemahkan) data yang dikumpulkan selama penelitian kedalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis.
- b) *Data entry*, memasukkan data kedalam computer.
- c) Verifikasi, memasukan data pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukan kedalam komputer.
- d) Output komputer, hasil yang telah dianalisis oleh komputer kemudian dicetak.

#### 3.10.1 Analisis Data

Kelompok penelitian terdiri dari lima kelompok yaitu tiga kelompok perlakuan dan dua kelompok kontrol. Pada tiap kelompok, data yang terkumpul dianalisis menggunakan program komputer untuk menilai apakah data berdistribusi normal atau tidak secara statistik. Uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena sampel yang digunakan kurang dari sama dengan 50. Setelah uji normalitas, dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan *Levene test*.

Karena distribusi data normal dan variasi seragam, maka digunakan uji parametrik *One-Way ANOVA*. Hipotesis dikatakan diterima apabila nilai  $p < 0,05$ . Untuk menilai kebermaknaan antar kelompok



dilanjutkan dengan analisis *post-hoc Least Significant Difference* (LSD).

### **3.11 Etika Penelitian**

Penelitian ini diajukan ke Komisi Etika Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan *ethical clearance*. Penelitian ini dilakukan dengan mengutamakan tiga prinsip etik pada hewan percobaan yaitu *replacement, reduction* dan *refinement*.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

1. Terdapat pengaruh pemberian MSG sebanyak 4 gr/kgBB/hari selama 21 hari terhadap koordinasi motorik tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
2. Dosis vitamin C sebesar 200 mg/kgBB/hari efektif mencegah gangguan koordinasi motorik akibat induksi MSG 4 gr/kgBB/hari selama 21 hari.

#### **5.2 Saran**

1. Pada penelitian selanjutnya perlu diberikan masa adaptasi hewan coba yang lebih lama terhadap alat ukur penelitian
2. Menggunakan peralatan untuk perlakuan lebih baik lagi untuk mengurangi adanya trauma mekanik pada hewan coba serta memperhatikan kondisi lingkungan tempat adaptasi dan perlakuan hewan coba.
3. Memperhatikan konsumsi MSG sehari-hari sesuai dengan batas aman dan dapat menggunakan suplementasi vitamin C sebagai pencegahan adanya gangguan koordinasi motorik bagi masyarakat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akbari A, Jelodar G, Nazifi S. 2014. Vitamin C protects rat cerebellum and encephalon from oxidative stress following exposure to radiofrequency wave generated by a BTS antenna model. *Toxicol Mech Methods*. 24(5):347-52.
- Almatsier S. 2009. Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Araujo PCO, Quines CB, Jardim NS, Leite MR, Nogueira CW. 2017. Resistance exercise reduces memory impairment induced by monosodium glutamate in male and female rats. *Exp Physiol*. 102(7):845-53.
- Arifuddin, Asri A, Elmatris. 2016. Efek pemberian vitamin C terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar yang terpapar timbal asetat. *Jurnal Kesehatan Andalas*.5(1):215-220.
- Baehr M, Frotscher. 2016. Diagnosis Topik Neurologi DUUS Anatomi, Fisiologi, Tanda, dan Gejala. Edisi 5. Jakarta: EGC.
- Bera TK, Kar SK, Yadav PK, Mukherjee P, Yadav S, Joshi B. 2017. Effects of monosodium glutamate on human health: a systematic review . *World J Pharm Sci*.5(5):139-44.
- Carter RJ, Morton J, Dunnett SB. 2001. Motor coordination and balance in rodents. *Curr Protoc Neurosci*.15(1):1-14.
- Chakraborty SP. 2019. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 29(6):389-96.
- Collison KS, Maqbool ZM, Inglis AL, Makhoul NJ, Saleh SM, Bakheet RH *et al*. 2010. Effect of dietary monosodium glutamate on hfc s-induced hepatic

steatosis : expression profile in the liver and visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*.18:1122-34.

Corpe CP, Tu H, Eck P, Wang J, Faulhaber-Walter R, Schnermann J *et al.* 2010. Vitamin c transporter slc23a1 links renal reabsorption, vitamin c tissue accumulation and perinatal survival in mice. *J Clin Investig*.120:1069–83.

Covarrubias-Pinto A, Acuña AI, Beltrán FA, Torres-Díaz L, Castro MA. 2015. Old things new view: ascorbic acid protects the brain in neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci*.16:28194–217.

Cresna, Napitupulu M, Ratman. 2014. Analisis vitamin c pada buah pepaya, sirsak, srikaya dan langsung yang tumbuh di kabupaten donggala. *J Akad Kim*.3(3):58-65.

Dong XX, Wang Y, Qin ZH. 2009. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin*.30(4):379-87.

Duchen MR. 2012. Mitochondria, calcium-dependent neuronal death and neurodegenerative disease. *Pflugers Arch*.464(1):111-21.

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

Farooqui T, Farooqui AA. 2009. Aging: an important factor for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Mech Ageing Dev*.130(4):203–15.

García-Krauss A, Ferrada L, Astuya A, Salazar K, Cisternas P, Martínez F *et al.* 2016. Dehydroascorbic acid promotes cell death in neurons under oxidative stress: a protective role for astrocytes. *Mol Neurobiol*.53(9):5847-63.

Hansen SN, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. 2014. Does vitamin c deficiency affect cognitive development and function?. *Nutrients*.6(9): 3818–46.

- Haryani A, Halimatussadiyah I, Sanusi S. 2009. *Anatomi fisiologi manusia*. Bandung: Cakra.
- Hashem HE, El-Din Safwat MD, Algaidi S. 2012. The effect of monosodium glutamate on the cerebellar cortex of male albino rats and the protective role of vitamin C (histological and immunohistochemical study). *J Mol Histol*.43(2):179-86.
- Hu TM, Chen YJ. 2010. Nitrosation-modulating effect of ascorbate in a model dynamic system of coexisting nitric oxide and superoxide. *Free Radic Res*.44(5):552–62.
- Jawhar S, Trawicka A, Jenneckens C, Bayer TA, Wirths O. 2012. Motor deficits, neuron loss, and reduced anxiety coinciding with axonal degeneration and intraneuronal A $\beta$  aggregation in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 33(1): 29-40.
- Kocot J, Luchowska-Kocot D, Kielczykowska M, Musik I, Kurzepa J. 2017. Does vitamin C influence neurodegenerative diseases and psychiatric disorders? *Nutrients*. 9(7):1-29.
- Lee BK, Lee DH, Park S, Park SL, Yoon JS, Lee MG *et al*. 2009. Effects of KR-33028, a novel Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger-1 inhibitor, on glutamate induced neuronal cell death and ischemia-induced cerebral infarct. *BrainRes*.1248: 22–30.
- Luong TN, Carlisle HJ, Southwell A, Patterson PH. 2011. Assessment of motor balance and coordination in mice using the balance beam. *J Vis Exp*. 49.
- May JM. 2012. Vitamin C transport and its role in the central nervous system. *Subcell Biochem*.56:85–103.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR, Moore ME. 2013. *Anatomi berorientasi klinis*. Edisi ke-5. Jakarta: Erlangga.
- Moretti M, Fraga DB, Rodrigues ALS. 2017. Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 23(12):921-929.

- Noorafshan A, Erfanizadeh M, Karbalay-Doust S. 2014. Stereological studies of the effects of sodium benzoate or ascorbic acid on rats' cerebellum. *Saudi Med J.* 35(12):1494-1500.
- Notoatmodjo. 2014. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nualart F, Mack L, García A, Cisternas P, Bongarzone ER, Heitzer *et al.* 2014. Vitamin c transporters, recycling and the bystander effect in the nervous system: svct2 versus gluts. *J Stem Cell Res Ther.*4: 209.
- Pakaya D. 2014. Peranan vitamin c pada kulit. *Medika Tadulako.*1(2):45-54
- Parker WH, Qu Z, May JM. 2015. Ascorbic acid transport in brain microvascular pericytes. *Biochem Biophys Res Commun.*458:262–67.
- Prastiwi D, Djunaidi, Partadiredja G. 2015. High dosage of monosodium glutamate causes deficits of the motor coordination and the number of cerebellar Purkinje cells of rats. *HET:* 1-9.
- Sastroasmoro S, Sofyan I. 2014. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi ke-5* Jakarta: Sagung Seto.
- Sherwood, L. 2014. *Fisiologi manusia: dari sel ke sistem*. Jakarta : EGC
- Snell, RS. 2012. *Anatomi klinik untuk mahasiswa kedokteran*. Edisi 6. Jakarta : EGC.
- Techinamuti N, Pratiwi, R. Review: metode analisis kadar vitamin c. *Farmaka* 16(2):309-15
- Wuang YP, Su CY, Huang MH. 2012. Psychometric comparisons of three measures for assessing motor functions in preschoolers with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res.*56(6): 567-78.
- Yonata A, Iswara I. 2016. Efek toksik konsumsi monosodium glutamate. *Majority.* 5(3):100-4.