

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

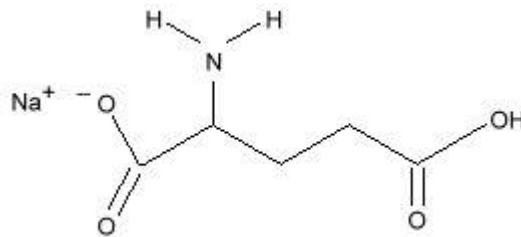
#### **A. Monosodium Glutamat**

MSG pertama kali ditemukan oleh Ikeda pada tahun 1909 dari mengisolasi garam metalik asam glutamat dari tumbuhan laut (genus *Laminaria*) atau disebut '*konbu*' di Jepang (Halpern, 2002). *Monosodium Glutamat* di indentifikasi sebagai asam amino asam glutamate yang dapat meningkatkan rasa lezat pada makanan (Linderman et al., 2002). Rasa *umami* ini bertahan lama dan di dalamnya terdapat *L-glutammate* (suatu asam amino non-essential) dan *5'-ribonucleotide* (Yamaguchi dan Ninomiya, 2000). MSG banyak digunakan pada masakan cina dan asia tenggara yang dikenal dengan nama Ajinomoto, Sasa, Vetsin, Miwon atau Weichaun (Geha *et al.*, 2000).

#### **1. Sifat Kimia dan Metabolisme Monosodium Glutamat**

MSG bersifat sangat larut dalam air, namun MSG tidak bersifat higroskopis sehingga sulit untuk larut di bahan pelarut organik umum (Geha *et al.*, 2000). MSG bila larut dalam air ataupun saliva akan berisosiasi menjadi garam bebas dan menjadi bentuk anion dari glutamat. Glutamat akan membuka channel  $Ca^{2+}$  pada neuron yang terdapat *taste bud* sehingga memungkinkan  $Ca^{2+}$  bergerak ke dalam sel dan

menimbulkan depolarisasi reseptor dan potensial aksi yang sampai ke otak lalu diterjemahkan sebagai rasa lezat (Siregar, 2009). Pada tahun 1995 MSG telah digolongkan sebagai bahan tambahan makanan yang aman seperti garam, cuka dan *baking powder* tetapi penggunaannya dibatasi sebanyak 120 mg/kg berat badan/hari oleh FDA dan WHO (Ardyanto, 2004). Glutamat yang terdapat dalam MSG merupakan suatu asam amino yang banyak dijumpai pada makanan, kandungan glutamat 20% dari total asam amino pada beberapa makanan baik bebas maupun terikat pada peptida ataupun protein (Garattini, 2000).



Gambar 3. Rumus bangun Monosodium Glutammate

([www.chemistry.about.com](http://www.chemistry.about.com))

Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi kadar puncak asam glutamat adalah rute pemberian (oral < subkutan < intraperitoneal), konsentrasi MSG dalam larutan (2%, 10%) dan usia (hewan baru lahir memetabolisme asam glutamat lebih rendah daripada dewasa) (Garattini, 2000).

Diperkirakan seseorang dengan berat badan 70 kg setiap harinya dapat memperoleh asupan asam glutamat sekitar 28 gr yang berasal dari makanan dan hasil pemecahan protein dalam usus. Pertukaran asam glutamat setiap harinya dalam tubuh dapat mencapai 48 gr. Tetapi jumlahnya dalam darah sedikit yaitu sekitar 20 mg karena kecepatannya

mengalami ekstraksi dan penggunaan oleh beberapa jaringan termasuk otot dan hati (Garattini, 2000).

## **2. Efek Biologis Monosodium Glutamat**

Terdapat laporan timbulnya gejala yang tidak nyaman pada manusia antara lain kaku pada bagian belakang leher yang berangsur menjalar pada kedua lengan dan punggung, lemah, jantung berdebar, sakit kepala, rasa terbakar, tekanan pada wajah dan nyeri dada. Kumpulan gejala tersebut dikenal dengan sebutan *chinese restaurant syndrome* yang umumnya timbul setelah mengkonsumsi makanan china yang banyak mengandung MSG (FDA, 2011).

Suntikan subkutan pada mencit baru lahir dapat menyebabkan nekrosis otak termasuk hipotalamus yang ketika dewasa dapat terjadi hambatan perkembangan tulang rangka, obesitas bahkan sterilitas pada betina (Olney, 1969).

Penelitian terhadap tikus yang pada makanan standarnya ditambahkan MSG 100 gr/kg berat badan perhari, selama 45 hari memperlihatkan adanya disfungsi metabolik berupa peningkatan kadar glukosa darah, trigliserid, insulin dan leptin. Keadaan tersebut disebabkan adanya stress oksidatif berupa peningkatan kadar *hiperoksidasi lipid* dan penurunan bahan-bahan antioksidan, tetapi hal tersebut dapat dicegah dengan penambahan serat pada makanan (Diniz *et al.*, 2005). Data penelitian menunjukkan, MSG dapat merusak Nukleus Arkuata di Hipotalamus, kerusakan pada syaraf mata, meningkatkan lemak tubuh , menimbulkan

obesitas serta menurunkan hormon pertumbuhan dalam darah (Giovanbattista et al., 2003). Keadaan stress oksidatif juga terjadi setelah pemberian MSG 4 mg/gr berat badan secara intraperitoneal memperlihatkan peningkatan pembentukan malondialdehida (MDA) di hati, ginjal dan otak tikus. Pemberian makanan yang mengandung vitamin C, E dan *quercetin* secara bersamaan mengurangi kadar MDA yang muncul akibat MSG tersebut (Farombi dan Onyema, 2006).

Penelitian terhadap tikus *Sprague dawley* yang mengalami lesi nucleus arkuatus setelah penyuntikan MSG 4 gr/kg berat badan secara subkutan pada hari 1, 3, 5, 7 dan 9 setelah 10 minggu memperlihatkan adanya *plak aterosklerotik* pada permukaan lumen dinding aorta, degenerasi endothelium, inti endothelium mengalami edema, adanya vesikel berbagai ukuran pada lapisan subendotelium dan otot polos mengalami migrasi dari tunika media ke tunika intima melalui interna elastika yang robek, juga disertai peningkatan kadar kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL), kadar *nitric okside* berkurang sedangkan kadar *high density lipoprotein* (HDL) tidak berubah (Xiao long et al., 2007). Konsumsi MSG dosis tinggi memiliki beberapa efek merusak pada otak tikus wistar. Dapat mempengaruhi fungsi otak, menyebabkan tremor, tidak stabil, gerakan yang tidak terkoordinasi, dan ataksia (Eweka, 2007).

## **B. Vitamin C**

Vitamin C adalah vitamin yang larut dalam air dan sangat penting dalam biosintesa kolagen, karnitin dan berbagai *neurotransmitter*. Kebanyakan

tumbuh-tumbuhan dan hewan dapat mensintesa vitamin C untuk kebutuhannya sendiri. Akan tetapi manusia dan golongan primata lainnya tidak dapat mensintesa vitamin C karena tidak mempunyai enzim *gulonolactone oksidase*, sama halnya dengan marmut dan kelelawar pemakan buah. Oleh karenanya vitamin C hanya dapat diperoleh melalui konsumsi buah, sayur atau suplemen vitamin C. Banyak keuntungan pada bidang kesehatan yang diperoleh dari vitamin C, seperti fungsinya sebagai antioksidan, anti aterogenik dan *imunomodulator* (Naidu, 2003). Akan tetapi untuk dapat berfungsi dengan baik sebagai antioksidan, maka kadar vitamin C ini harus dijaga agar kadarnya relatif tinggi di dalam tubuh (Yi Li, 2007).

### **1. Sumber-Sumber Vitamin C**

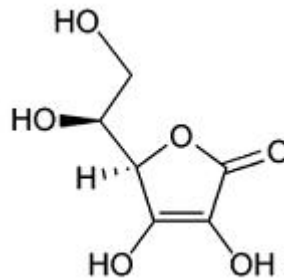
Vitamin C banyak dijumpai pada buah-buahan dan sayuran segar. Buah yang banyak mengandung vitamin C diantaranya adalah jeruk, lemon, mangga, strawberry dan nanas. Sedangkan sayuran yang banyak mengandung vitamin C adalah sayuran yang berwarna hijau, tomat, brokoli dan kembang kol. Kebanyakan tumbuhan dan hewan memproduksi *asam askorbat* dari *glukosa-D* atau *galaktosa-D*. Sebagian besar hewan memproduksi *asam askorbat* yang relatif tinggi dari glukosa yang terdapat di liver (Naidu, 2003).

Vitamin C merupakan molekul yang labil, sehingga dapat hilang dari makanan pada saat dimasak. Vitamin C sintetis tersedia dalam berbagai macam suplemen, bentuknya bisa bermacam-macam, baik dalam bentuk tablet, kapsul, tablet kunyah, bubuk kristal dan dalam bentuk larutan. Baik

vitamin C yang alami maupun yang sintesis memiliki rumus kimia yang identik dan tidak terdapat perbedaan aktivitas biologi dan *bioavailabilitas*nya (Naidu, 2003).

## 2. Biokimia Vitamin C (Asam Askorbat)

Vitamin C merupakan 6 *karbon lakton* yang disintesa dari glukosa yang terdapat dalam liver. Adapun nama kimia dari vitamin C adalah *2-oxo-L-threo-hexono-1,4-lactone-2,3-enediol*. Bentuk utama dari vitamin C yang dimakan adalah *L-ascorbic* dan *dehydroascorbic acid* (Naidu, 2003).



Gambar 4. Rumus bangun vitamin C ([www.chemistry.about.com](http://www.chemistry.about.com))

Kebanyakan spesies mamalia dapat mensintesa vitamin C kecuali manusia dan primata lainnya, marmot dan kelelawar pemakan buah juga tidak dapat mensintesa vitamin C. Hal ini disebabkan karena mereka tidak memiliki enzim *gulonolacton oksidase* yang sebenarnya sangat penting dalam mensintesa *immediate precursor* vitamin C yaitu *2-keto-1-gulonolacton*. DNA yang memberi kode untuk *gulonolacton oksidase* telah mengalami mutasi sehingga menyebabkan ketidakberadaan enzim tersebut (Yi Li, 2007).

Vitamin C merupakan donor *electron* dan *reducing agent*, dan mungkin semua fungsi biokimia dan molekuler dapat dijelaskan oleh fungsi ini. Vitamin C mendonorkan dua *electron* dari dua ikatan antara karbon kedua dan ketiga dari enam molekul karbon. Vitamin C disebut sebagai antioksidan karena dengan mendonorkan dua elektronnya, dapat mencegah zat-zat komposisi yang lain teroksidasi. Setelah vitamin C mendonorkan elektronnya dia akan menghilang dan digantikan oleh radikal bebas *semidehydroascorbic acid* atau *radikal askobil*, yang merupakan zat yang terbentuk akibat vitamin C kehilangan 1 elektronnya, bila dibandingkan dengan radikal bebas yang lain, *radikal askorbil* ini relatif stabil dan tidak reaktif. Hal inilah yang menjadikan vitamin C sebagai antioksidan pilihan, karena radikal bebas yang reaktif dan berbahaya dapat bereaksi dengan vitamin C, lalu direduksi dan kemudian *radikal askorbil* yang terbentuk, dimana *radikal askorbil* ini kurang reaktif dibandingkan radikal yang direduksi tadi. Bila *radikal askorbil* dan *dehydroascorbic acid* sudah dibentuk maka ia akan dapat direduksi kembali menjadi vitamin C sedikitnya melalui tiga jalur enzim yang terpisah dengan cara mereduksi komponen yang terdapat di sistem biologi seperti *glutathione*, akan tetapi pada manusia hanya sebagian yang direduksi kembali menjadi vitamin C. *Dehydroascorbic acid* yang telah terbentuk kemudian dimetabolisme dengan cara hidrolisis (Yi Li, 2007).

## C. Otak

### 1. Anatomi Otak

Otak merupakan alat untuk memproses data tentang lingkungan internal dan eksternal tubuh yang diterima reseptor pada alat indera (seperti mata, telinga, kulit, dan lain-lain). Data tersebut dikirimkan oleh urat saraf yang dikenal dengan sistem saraf keseluruhan. Sistem saraf ini memungkinkan seluruh urat saraf mengubah rangsangan dalam bentuk implus listrik. Kemudian implus listrik dikirim ke pusat sistem saraf, yang berada di otak dan urat saraf tulang belakang. Disinilah data diproses dan direspon dengan rangsangan yang “cocok”. Biasanya dalam tahap ini timbul saraf *efektor*, yang berfungsi untuk mengirim implus saraf ke otot sehingga otot berkontraksi atau rileks (Price dan Wilson, 2006).

Sistem saraf pusat adalah bagian yang terpenting dari seluruh sistem saraf dalam tubuh, didalam sistem saraf pusat mengandung pusat pengelola rangsang saraf, rangsang ini setelah ditafsirkan dapat disimpan atau diteruskan ke sistem saraf tepi untuk menimbulkan tanggapan. Banyak rangsangan sederhana berhubungan dengan tindakan refleks/aksi spontan (misalnya, dengan cepat kita mengibaskan tangan saat menyentuh piring panas). Otak tidak terlibat langsung dalam proses “identifikasi” mengenai tindakan refleks. Tapi, tindakan refleks tersebut diproses di saraf tulang belakang. Meskipun otak tidak terlibat langsung dalam proses yang berhubungan dengan aksi spontan, tetap saja kita akan mencerna data/rangsangan yang dipersepsi alat indera (Price dan Wilson, 2006).



### a. Bagian-Bagian Otak

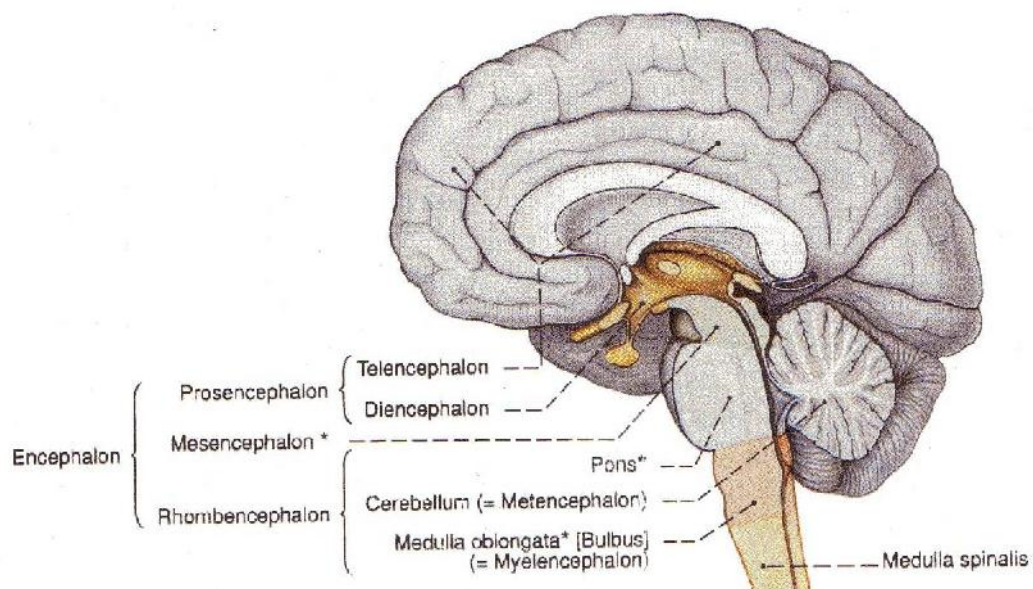
Otak nampak seperti sebuah ‘‘kembang kol’’ yang beratnya rata-rata 1,2 kg pada laki-laki dan 1 kg pada perempuan. Otak dapat dibagi menjadi serebrum (otak besar), trunkus ensefalikus (batang otak), dan serebelum (otak kecil). Serebrum (otak depan atau prosensefalon) terdiri dari telensefalon dan diensefalon. Telensefalon mencakup korteks serebrum, substansia grisea, substansia subkortikal, dan ganglia basalis yang merupakan massa kelabu yang terdapat jauh di bagian dalam hemisfer serebrum. Sub bagian utama dari diensefalon adalah talamus dan hipotalamus (DeGroot dan Joseph, 1997).

Serebrum dipisahkan oleh fisura media menjadi dua hemisfer, hemisfer kanan dan kiri. Permukaan lateral masing-masing hemisfer dibedakan menjadi lobus frontal, parietal, temporal, dan oksipital. Otak mendapat darah dari arteri karotis interna dan arteri vertebralis (Moore, 2002).

Serebelum terbagi menjadi tiga lobus oleh dua fisura yang dalam, yakni: lobus anterior, lobus posterior, dan lobus flokulonodular. Di sebelah bawah dari pusat serebelum tampak suatu pita sempit yang dipisahkan dari bagian serebelum yang tersisa oleh celah dangkal, yang disebut vermis. Pada area ini, terletak sebagian besar fungsi pengatur serebelar untuk pergerakan-pergerakan otot menurut sumbu tubuh, leher, bahu, serta pinggul. Pada tiap sisi vermis ada bagian

yang besar, menonjol ke lateral yang disebut hemisfer serebeli, dan setiap hemisfer ini dibagi menjadi zona intermedial dan zona lateral (Guyton dan hall, 2006).

Zona intermedial hemisfer berhubungan dengan pengaturan kontraksi otot yang terletak di bagian distal anggota badan atas dan anggota badan bawah, khususnya tangan dan jari-jari tangan serta kaki dan jari-jari kaki. Zona lateral hemisfer bekerja pada tempat yang lebih jauh, karena tampaknya area ini ikut berperan dalam seluruh rangkaian gerakan motorik. Tanpa adanya zona lateral ini, maka sebagian besar aktivitas gerakan tubuh yang khas akan tidak tepat lagi sehingga menjadi sangat tidak teratur (Guyton dan hall, 2006).



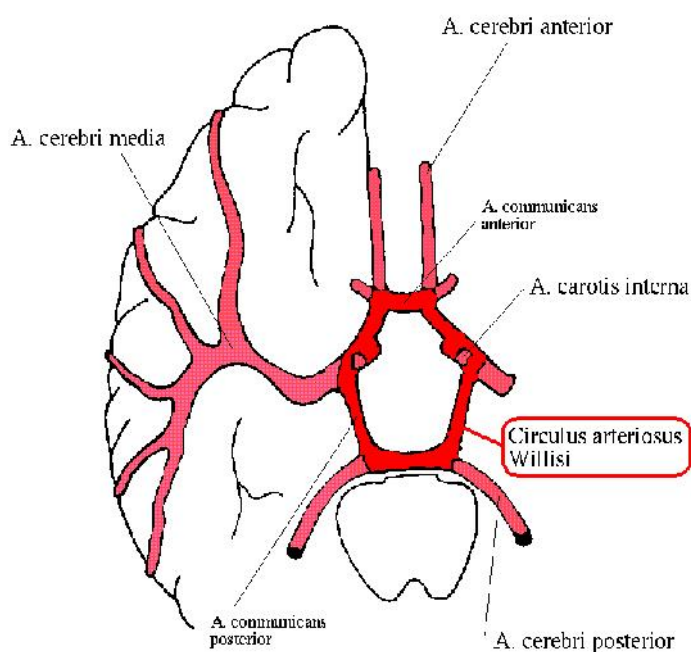
Gambar 5. Otak potongan median (Putz dan Reinhard, 2006).

**b. Perdarahan Otak**

Otak manusia mempunyai berat 2% dari berat badan orang dewasa (3 pon), menerima 20 % curah jantung dan memerlukan 20% pemakaian oksigen tubuh dan sekitar 400 kilokalori energi setiap harinya. Otak merupakan jaringan yang paling banyak memakai energi dalam seluruh tubuh manusia dan terutama berasal dari proses metabolisme oksidasi glukosa. Jaringan otak sangat rentan terhadap perubahan oksigen dan glukosa darah, aliran darah berhenti 10 detik saja sudah dapat menghilangkan kesadaran manusia. Berhenti dalam beberapa menit, merusak permanen otak. Hipoglikemia yang berlangsung berkepanjangan juga merusak jaringan otak (Prince, & Wilson, 2006)

Perdarahan otak terjadi melalui cabang arteri karotis interna dan arteri vertebralis. Arteri carotis interna dipercabangkan di leher dari arteri carotis comunis. Cabang terminal dari arteri carotis interna adalah arteri cerebri anterior dan arteri cerebri media yang memperdarahi otak, juga arteri ophthalmica yang memperdarahi bagian mata. Arteri vertebralis berawal di pangkal leher sebagai cabang-cabang bagian pertama kedua arteri subclavia dan bersatu pada tepi kaudal pons untuk membentuk arteri basilaris. Arteri basilaris diberi nama demikian karena hubungannya yang demikian erat dengan basis cranii, melintas melewati sisterna pontis ke tepi superior pons dan disini berakhir dengan bercabang menjadi arteri cerebri posterior dekstra dan sinistra (Moore, 2002).

*Circulus arteriosus willisi* pada dasar otak adalah anatomosis yang penting antara lima arteri yang memasok darah kepada otak. *Circulus arteriosus willisi* dibentuk oleh arteri cerebri anterior, arteri comunicans anterior, arteri carotis interna, arteri cerebri posterior dan arteri comunicans posterior (Moore, 2002).



Gambar 6. *Circulus arteriosus willisi* ([www.ims.uni-stuttgart.d](http://www.ims.uni-stuttgart.d))

## 2. Histologi otak

Jaringan saraf dibagi dalam dua bagian besar, yaitu sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi, dimana otak termasuk kedalam sistem saraf pusat. Otak terdiri atas substansia alba dan substansia grisea yang terdiri dari neuron dan neuroglia (Eroschencko, 2003).

Pada potongan melintang dari serebrum, serebelum dan medula spinalis tampak daerah-daerah yang berwarna putih (substansia alba) dan kelabu (substansia grisea). Distribusi mielin yang berbeda dalam SSP menyebabkan perbedaan ini, komponen utama dari substansia alba adalah akson yang bermielin dan oligodendrosit yang memproduksi mielin dan tidak mengandung badan sel neuron. Serebelum terdiri dari vermis dan dua lobus lateralis (DeGroot dan Joseph, 1997; Junqueira *et al.*, 2007).

Pada serebrum terdapat sel-sel piramid dan sel stellata diantara sel-sel piramid. Substansia grisea terletak di bagian korteks dan tersusun atas lapisan-lapisan berikut ini dari korteks ke medulla:

- a. lapisan molekular (terdiri dari sedikit sel-sel granuler)
- b. lapisan sel-sel piramid (mengalami perubahan ukuran dan makin membesar menuju medulla)
- c. lapisan multiformis (terdiri atas neuron dengan berbagai bentuk)

Bagian medulla merupakan substansia alba yang berisi serabut-serabut saraf (Junqueira, 2007).

#### **a. Neuron**

Jaringan saraf terdiri atas dua jenis sel utama yaitu neuron dan neuroglia. Sel struktural dan fungsional jaringan saraf adalah neuron. Neuron-neuron membentuk jaringan penghubung yang sangat rumit, terdiri atas sel yang menerima dan menghantarkan impuls sepanjang jalur neural atau akson ke SSP untuk dianalisis, diintegrasikan,

diinterpretasi dan direspon. Respons terhadap stimulus dari SSP adalah aktivasi otot dan/atau kelenjar tertentu (Eroschencko, 2003).

Tiga kelompok utama neuron adalah multipolar, bipolar dan unipolar. Klasifikasi anatomiknya didasarkan kepada jumlah dendrit dan akson yang keluar dari badan sel. Neuron multipolar adalah jenis yang paling banyak terdapat di otak dan mencakup neuron motoris dan interneuron otak. Banyak dendrit bercabang terjulur keluar dari badan sel neuron multipolar. Pada sisi lain, yang berlawanan dengan neuron, terdapat satu cabang yaitu akson. Neuron bipolar yang lebih sedikit, merupakan neuron sensoris murni. Pada neuron ini satu dendrit dan satu akson keluar dari badan sel neuron. Neuron bipolar adalah sel reseptor sensoris pada retina mata, telinga dalam dan epitel olfaktorik dibagian atap rongga hidung. Kebanyakan neuron pada organisme dewasa yang hanya memiliki satu cabang, pada awalnya adalah bipolar. Inilah neuron unipolar neuron ini juga bersifat sensoris. Neuron unipolar terdapat pada banyak ganglion kranisakral tubuh (Eroschencko, 2003).

#### **b. Neuroglia**

Neuroglia adalah sel penyokong pada SSP yang non-neural, dengan banyak cabang yang terdapat diantara neuron. Sel-sel ini tidak menghantarkan impuls dan secara morfologi dan fungsional, berbeda dengan neuron. Neuroglia dapat dikenali karena jauh lebih kecil dan intinya terpulas gelap. Jumlahnya kira-kira 10 kali jumlah neuron di

dalam susunan saraf. Ada tiga jenis sel neuroglia yaitu astrosit, oligodendrosit dan mikroglia (Eroschencko, 2003).

Astrosit merupakan sel glia terbesar yang memiliki banyak prosesus dan berperan sebagai makrofag, astrosit sendiri terbagi menjadi astrosit fibrosa dan astrosit protoplasmik. Oligodendrosit mempunyai ukuran yang lebih kecil dari astrosit, memiliki prosesus lebih sedikit dan lebih pendek dari astrosit, pada substansia grisea terletak dekat dengan perikarion sedangkan di substansi alba terletak dekat dengan akson bermielin karena merupakan penghasil mielin. Mikroglia mempunyai ciri-ciri badan sel kecil, padat, gepeng dan prosesusnya pendek, terdapat banyak di substansia grisea dan dapat berubah fungsi menjadi fagosit pada kerusakan jaringan otak. Sel ependim merupakan epitel kolumnar yang melapisi beberapa ventrikel dan kanalis sentralis medulla spinalis, bagian basal sel berhubungan dengan jaringan saraf dan sel ependim merupakan penghasil cairan cerebrospinal (Junqueira, 2007).