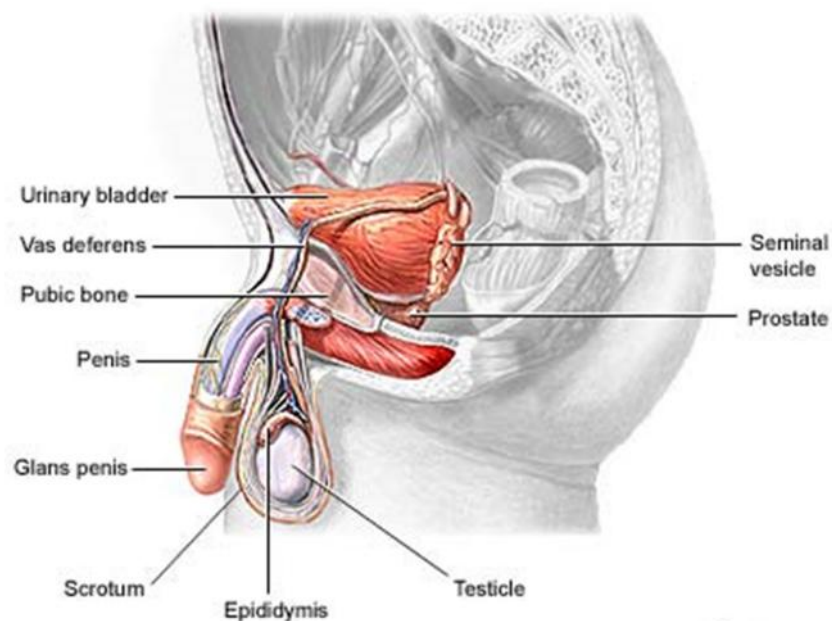


II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Sistem Reproduksi Pria



Gambar 3. Anatomi Sistem Reproduksi Pria (Anonim, 2011)

1. Anatomi dan Fisiologi Organ Reproduksi Pria

a. Testis pada Manusia

Testis merupakan organ kelamin jantan yang berfungsi sebagai tempat sintesis hormon androgen (terutama testosteron) dan tempat berlangsungnya proses spermatogenesis. Kedua fungsi testis ini menempati lokasi yang terpisah di dalam testis. Biosintesis androgen

berlangsung dalam sel Leydig di jaringan inter tubuler, sedangkan proses spermatogenesis berlangsung dalam epitel tubulus seminiferus (Syahrudin, 1994). Testis merupakan sepasang struktur berbentuk oval, agak gepeng dengan panjang sekitar 4 cm dan diameter sekitar 2,5 cm. Bersama epididimis, testis berada di dalam skrotum yang merupakan sebuah kantung ekstra abdomen tepat di bawah penis.

Dinding pada rongga yang memisahkan testis dengan epididimis disebut tunika vaginalis. Tunika vaginalis dibentuk dari peritoneum intra abdomen yang bermigrasi ke dalam skrotum primitif selama perkembangan genitalia interna pria. Setelah migrasi ke dalam skrotum, saluran tempat turunnya testis (*protesus vaginalis*) akan menutup (Heffner & Schust, 2006).

Kedua testis terletak di dalam skrotum dan menghasilkan spermatozoa dan hormon, terutama testosteron. Permukaan masing-masing testis tertutup oleh lamina viseralis tunika vaginalis, kecuali pada tempat perlekatan epididimis dan funikulus spermatikus. Tunika vaginalis ialah sebuah kantong peritoneal yang membungkus testis dan berasal dari *processus vaginalis* embrional. Sedikit cairan dalam rongga tunika vaginalis memisahkan lamina visceralis terhadap lamina parietalis dan memungkinkan testis bergerak secara bebas dalam skrotum. Arteria testikularis berasal dari aorta pars abdominalis, tepat pada kaudal arteria renalis. Vena-vena meninggalkan testis dan berhubungan

dengan plexus pampiriformis yang melepaskan vena testicularis dalam canalis inguinalis. Aliran limfe dari testis disalurkan ke nodi lymphoide lumbalis dan nodi lymphoidei preaortici. Saraf otonom testis berasal dari plexus testicularis sekeliling arteria testicularis (Moore, 2002).

Testis mengandung banyak tubulus seminiferus. Tubulus seminiferus tersebut terdiri atas deretan sel epitel yang akan mengadakan pembelahan mitosis dan meiosis sehingga menjadi sperma. Sel-sel yang terdapat di antara tubulus seminiferus disebut interstitial (leydig). Sel ini menghasilkan hormon seks pria yang disebut testosteron (Syahrudin, 1994).

Menurut Saryono (2008), sel yang berperan dalam testis adalah:

- Tubulus seminiferus, bagian utama dari massa testis yang bertanggung jawab terhadap produksi sekitar 30 juta spermatozoa per hari selama masa produksi. Sel ini terdiri dari sperma dan sel sertoli.
- Sel leydig (sel interstitial), menyusun komponen endokrin utama yang bertanggung jawab menghasilkan testosteron.
- Sel sertoli

Ditinjau secara histologi, testis mencit terdiri atas jaringan epitel seminiferus, jaringan pengikat dinding tubulus seminiferus, jaringan

pengikat intertubuler testis dan jaringan pengikat padat pembungkus testis. Sebagaimana fungsi testis pada umumnya, maka testis menciit juga berfungsi selain merupakan kelenjar endokrin yang menghasilkan hormon steroid, juga bersifat sebagai kelenjar eksokrin karena menghasilkan spermatozoa (Burkitt *et al.*, 1993).

Testis terdiri atas 900 lilitan tubulus seminiferus, yang masing-masing mempunyai panjang rata-rata lebih dari 5 meter. Sperma kemudian dialirkan ke dalam epididimis, suatu tubulus lain yang juga berbentuk lilitan dengan panjang sekitar 6 meter. Epididimis mengarah ke dalam vas deferens, yang membesar ke dalam ampula vas deferens tepat sebelum vas deferens memasuki korpus kelenjar prostat. Vesikula seminalis, yang masing-masing terletak di sebelah prostat, mengalir ke dalam ujung ampula prostat, dan isi dari ampula dan vesikula seminalis masuk ke dalam duktus ejakulatorius terus melalui korpus kelenjar prostat dan masuk ke dalam duktus uretra internus. Duktus prostatikus selanjutnya mengalir dari kelenjar prostat ke dalam duktus ejakulatorius. Akhirnya, uretra merupakan rantai penghubung terakhir dari sejumlah besar kelenjar uretra kecil yang terletak di sepanjang dan bahkan lebih jauh lagi dari kelenjar bulbouretralis (kelenjar Cowper) bilateral yang terletaak di dekat asak uretra (Guyton, 2007).

Secara embriogenis, testis berkembang dari *gonadal ridge* yang terletak di dalam rongga abdomen. Pada bulan-bulan terakhir

kehidupan janin, testis perlahan mulai turun keluar dari rongga abdomen melalui kanalis semi inguinalis masuk ke dalam skrotum. Meskipun waktunya bervariasi proses penurunan testis biasanya selesai pada bulan ke tujuh masa gestasi. Testis melaksanakan dua fungsinya yaitu menghasilkan sperma dan mengeluarkan testosteron.

Sekitar 80% massa testis terdiri dari tubulus seminiferosa yang di dalamnya berlangsung proses spermatogenesis. Sel Leydig atau sel interstitium yang terletak di jaringan ikat antara tubulus-tubulus seminiferosa inilah yang mengeluarkan testosteron. Setelah disekresikan oleh testis, kurang lebih 97% dari testosteron berikatan lemah dengan plasma albumin atau berikatan kuat dengan beta globulin yang disebut hormon seks binding globulin dan akan bersirkulasi di dalam darah selama 30 menit sampai satu jam. Pada saat itu testosteron ditransfer ke jaringan atau didegradasikan menjadi produk yang tidak aktif yang kemudian dieksresikan (Sherwood, 2004).

b. Epididimis pada Manusia

Epididimis merupakan suatu struktur berbentuk koma yang menahan batas posterolateral testis. Epididimis dibentuk oleh saluran yang berlekuk-lekuk secara tidak teratur yang disebut duktus epididimis. Duktus epididimis memiliki panjang sekitar 600 cm. Duktus ini berawal pada puncak testis yang merupakan kepala epididimis. Setelah

melewati jalan yang berliku-liku, duktus ini berakhir pada ekor epididimis yang kemudian menjadi vas deferens (Heffner & Schust, 2006).

Epididimis terletak pada bagian dorsal lateral testis, merupakan suatu struktur memanjang dari bagian atas sampai bagian bawah testis. Organ ini terdiri dari bagian kaput, korpus dan kauda epididimis (Rugh, 1968). Epitel epididimis memiliki dua fungsi. Pertama, mensekresikan plasma epididimis yang bersifat kompleks tempat sperma tersuspensikan dan mengalami pematangan. Kedua, mengabsorpsi kembali cairan testikuler yang mengangkut sperma dari tubulus semineferus dan sperma yang sudah rusak (Hafez dan Prasad, 1976).

c. Vas Deferens pada Manusia

Vas deferens merupakan suatu saluran yang menghubungkan epididimis dan uretra. Letak vas deferens dimulai dari ujung kauda epididimis yang ada dalam kantung skrotum, lalu naik ke bagian atas lipat paha. Pada bagian ujungnya, vas deferens dikelilingi oleh suatu pembesaran kelenjar-kelenjar yang disebut ampula. Sebelum masuk ke uretra, vas deferens ini bergabung terlebih dahulu dengan saluran ekskresi vesika seminalis membentuk duktus ejakulatoris. Pada saat ejakulasi sperma dari epididimis diangkut melalui vas deferens dengan

suatu seri kontraksi yang dikontrol oleh syaraf (Brueschke *et al.*, 1976).

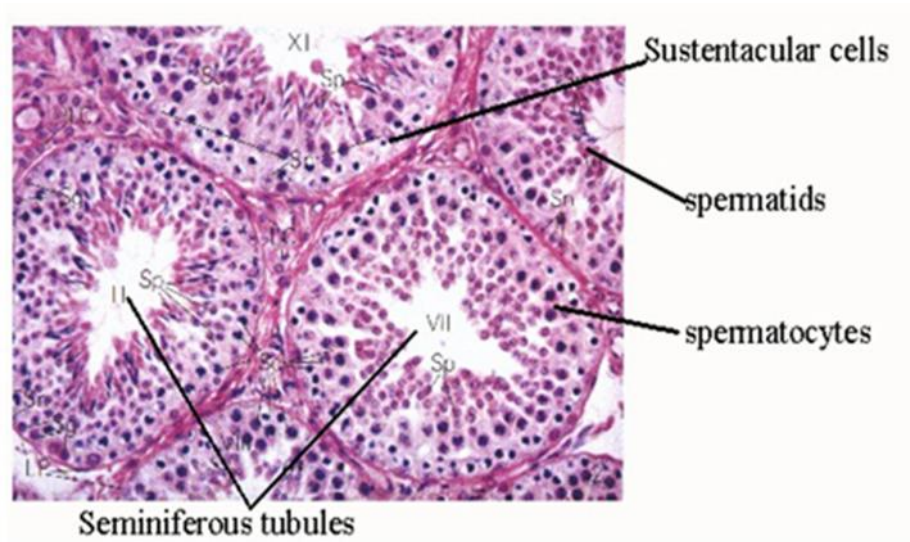
Vas deferens akan melalui kanalis inguinalis masuk ke dalam rongga tubuh dan akhirnya menuju uretra penis. Uretra penis dilalui oleh sperma dan urin. Sperma akan melalui vas deferens oleh kontraksi peristaltik dindingnya. Sepanjang saluran sperma terdapat beberapa kelenjar yang menghasilkan cairan semen. Sebelum akhir vas deferens terdapat kelenjar vesikula seminalis. Pada bagian dorsal buli-buli, uretra dikelilingi oleh kelenjar prostat. Selain itu terdapat juga kelenjar ketiga yaitu kelenjar Cowper. Keluar dari saluran reproduksi pria berupa semen yang terdiri dari sel sperma dan sekresi kelenjar-kelenjar tersebut (semen plasma). Semen plasma berfungsi sebagai medium sperma dan dipergunakan sebagai buffer dalam melindungi sperma dari lingkungan asam saluran reproduksi wanita (Syahrums, 1994).

d. Kelenjar- kelenjar Aksesoris pada Organ Reproduksi Pria

Kelenjar-kelenjar aksesoris menghasilkan plasma semen yang memungkinkan sperma dapat bergerak aktif dan hidup untuk waktu tertentu. Kelenjar-kelenjar aksesoris tersebut adalah kelenjar Bulbourethra, kelenjar prostat, dan vesikula seminalis (Rugh, 1968).

2. Histologi Sistem Reproduksi Pria

a. Tubulus Seminiferus



Gambar 3. Tubulus Seminiferus (Junqueira, 2007)

Epitel tubulus seminiferus berada tepat di bawah membran basalis yang dikelilingi oleh jaringan ikat fibrosa yang disebut jaringan peritubular yang mengandung serat-serat jaringan ikat, sel-sel fibroblast dan sel otot polos yang disebut dengan sel mioid. Diduga kontraksi sel mioid ini dapat mengubah diameter tubulus seminiferus dan membantu pergerakan spermatozoa. Setiap tubulus ini dilapisi oleh epitel berlapis majemuk. Garis tengahnya lebih kurang 150-250 μm dan panjangnya 30-70 cm. Panjang seluruh tubulus satu testis mencapai 250 m.

Tubulus kontortus ini membentuk jalinan yang tempat masing-masing tubulus berakhir buntu atau dapat bercabang. Pada ujung setiap

lobulus, lumennya menyempit dan berlanjut ke dalam ruas pendek yang dikenal sebagai tubulus rektus, atau tubulus lurus, yang menghubungkan tubulus seminiferus dengan labirin saluran-saluran berlapis epitel yang berkesinambungan yaitu rete testis. Rete ini, terdapat dalam jaringan ikat mediastinum yang dihubungkan dengan bagian kepala epididimis oleh 10-20 duktulus eferentes (Junqueira, 2007).

Tubulus seminiferus terdiri sel spermatogenik dan sel Sertoli yang mengatur dan menyokong nutrisi spermatozoa yang berkembang, hal ini tidak dijumpai pada sel tubuh lain. Sel-sel spermatogenik membentuk sebagian terbesar dari lapisan epitel dan melalui proliferasi yang kompleks akan menghasilkan spermatozoa (Junqueira, 2007). Diameter tubulus seminiferus adalah jarak antar dua titik yang bersebrangan pada garis tenganya, titik tersebut berada pada membrana basalis tubulus seminiferus (Maslachah, 2004).

b. Sel-sel Germinal

Spermatogonium adalah sel spermatif yang terletak di samping lamina basalis. Sel spermatogonium relatif kecil, bergaris tengah sekitar 12 μm dan intinya mengandung kromatin pucat. Pada keadaan kematangan kelamin, sel ini mengalami sederetan mitosis lalu terbentuklah sel induk atau spermatogonium tipe A, dan mereka berdiferensiasi selama siklus mitotik yang progresif menjadi

spermatogonium tipe B. Spermatogonium tipe A adalah sel induk untuk garis keturunan spermatogenik, sementara spermatogonium tipe B merupakan sel progenitor yang berdiferensiasi menjadi spermatosit primer (Junqueira, 2007). Spermatosit primer adalah sel terbesar dalam garis turunan spermatogenik ini dan ditandai adanya kromosom dalam tahap proses penggelungan yang berbeda di dalam intinya. Spermatosit primer memiliki 46 (44+XY) kromosom dan 4N DNA (Junqueira, 2007).

Spermatosit sekunder sulit diamati dalam sediaan testis karena merupakan sel berumur pendek yang berada dalam fase interfase yang sangat singkat dan dengan cepat memasuki pembelahan kedua. Spermatosit sekunder memiliki 23 kromosom (22+X atau 22+Y) dengan pengurangan DNA per sel (dari 4N menjadi 2N). Pembelahan spermatosit sekunder menghasilkan spermatid. Spermatid memiliki ukuran yang kecil garis tengahnya 7-8 μm , inti dengan daerah-daerah kromatin padat dan lokasi jukstaluminal di dalam tubulus seminiferus. Spermatid mengandung 23 kromosom. Karena tidak ada fase S (sintesis DNA) yang terjadi antara pembelahan meiosis pertama dan kedua dari spermatosit, maka jumlah DNA per sel dikurangi setengahnya selama pembelahan kedua ini menghasilkan sel-sel haploid (1N) (Junqueira, 2007).

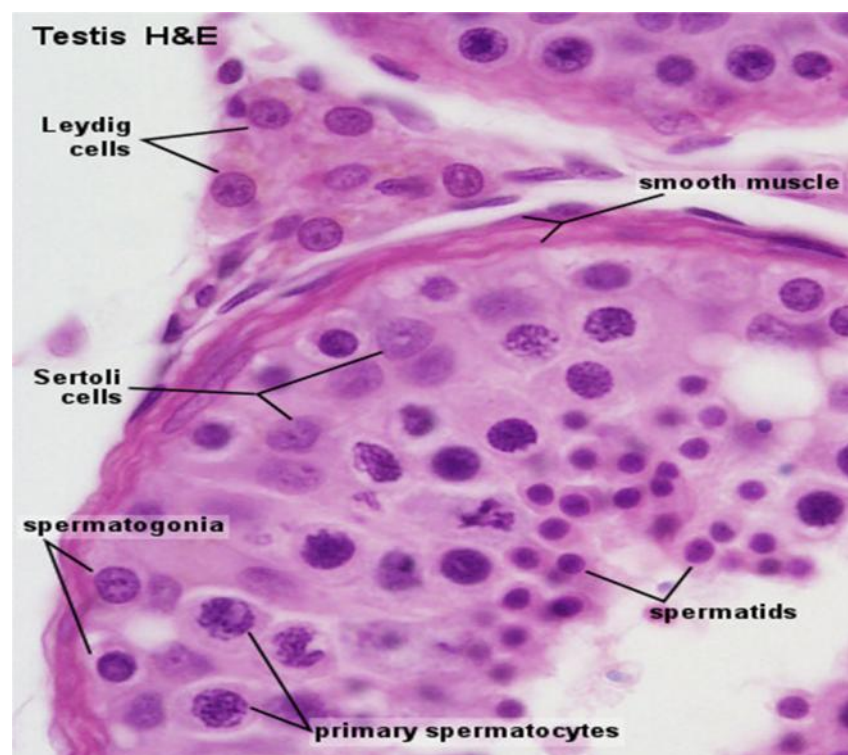
c. Sel Sertoli

Sel Sertoli adalah sel pyramid memanjang yang sebagian memeluk sel-sel dari garis keturunan spermatogenik. Dasar sel Sertoli melekat pada lamina basalis, sedangkan ujung apeksnya sering meluas ke dalam lumen tubulus seminiferus. Dengan mikroskop cahaya, bentuk sel Sertoli tidak jelas terlihat karena banyaknya juluran lateral yang mengelilingi sel spermatogenik. Kajian dengan mikroskop elektron mengungkapkan bahwa sel ini mengandung banyak retikulum endoplasma licin, sedikit retikulum endoplasma kasar, sebuah kompleks Golgi yang berkembang baik, dan banyak mitokondria dan lisosom. Inti yang memanjang yang sering berbentuk segitiga, memiliki banyak lipatan dan sebuah anak inti yang mencolok, memiliki sedikit heterokromatin. Fungsi utama sel Sertoli adalah untuk menunjang, melindungi dan mengatur nutrisi spermatozoa. Selain itu, sel Sertoli juga berfungsi untuk fagositosis kelebihan sitoplasma selama spermatogenesis, sekresi sebuah protein pengikat androgen dan inhibin, dan produksi hormon anti-Mullerian (Junqueira, 2007).

d. Sel Leydig

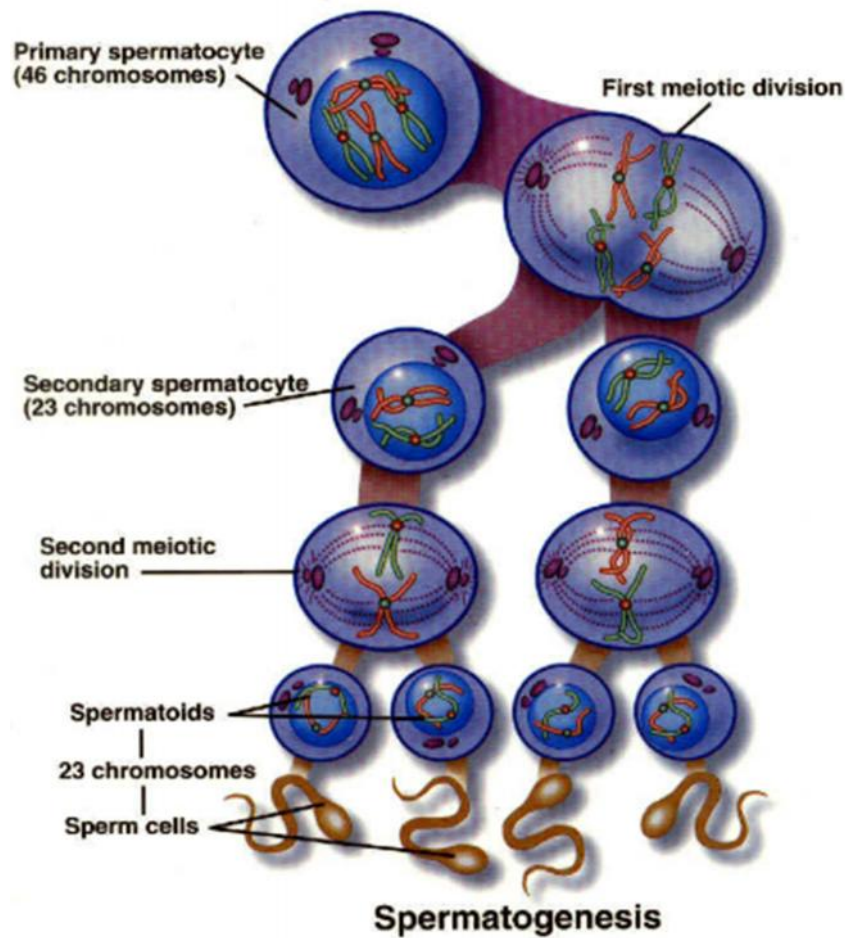
Sel interstisial Leydig merupakan sel yang memberikan gambaran mencolok untuk jaringan tersebut. Sel-sel Leydig letaknya berkelompok memadat pada daerah segitiga yang terbentuk oleh susunan-susunan tubulus seminiferus. Sel-sel tersebut besar dengan

sitoplasma sering bervakuol pada sajian mikroskop cahaya. Inti selnya mengandung butir-butir kromatin kasar dan anak inti yang jelas. Umumnya pula dijumpai sel yang memiliki dua inti. Sitoplasma sel kaya dengan benda-benda inklusi seperti titik lipid, dan pada manusia juga mengandung kristaloid berbentuk batang. Celah di antara tubulus seminiferus dalam testis diisi kumpulan jaringan ikat, saraf, pembuluh darah dan limfe (Junqueira, 2007).



Gambar 4. Sel Leydig dan Sel Sertoli (Lutz Slomianka, 2009)

3. Proses Spermatogenesis dan Spermiogenesis Manusia



Gambar 5. Spermatogenesis pada Manusia (Eilts, 2004)

Spermatogenesis terjadi di dalam semua tubulus seminiferus selama kehidupan seksual aktif dari rangsangan oleh hormon gonadotropin hipofisis anterior, dimulai rata-rata pada usia 13 tahun dan berlanjut sepanjang hidup (Guyton, 2007). Adapun tahap-tahap spermatogenesis ialah:

- a. Spermatogonia primitif berkumpul di tepi membran basal dari epitel germinativum, disebut spermatogonia tipe A, membelah empat kali

untuk membentuk 16 sel yang sedikit lebih berdiferensiasi, yaitu spermatogonia tipe B.

- b. Spermatogonia bermigrasi ke arah sentral di antara sel-sel Sertoli.
- c. Untuk jangka waktu rata-rata 24 hari, setiap spermatogonium yang melewati lapisan pertahanan masuk ke dalam lapisan sel Sertoli dimodifikasi secara berangsur-angsur dan membentuk suatu spermatosit primer yang besar. Pada akhir ke-24, setiap spermatosit terbagi dua menjadi spermatosit sekunder. Pembagian ini disebut sebagai pembagian meiosis pertama.
- d. Pada tahap awal dari pembagian meiosis pertama ini, semua DNA di dalam 46 kromosom bereplikasi. Dalam proses ini, masing-masing 46 kromosom menjadi dua kromatid yang tetap berikatan bersama sentromer, kedua kromatid memiliki gen-gen duplikat dari kromosom tersebut. Pada waktu ini, spermatosit pertama terbagi menjadi dua spermatosit sekunder, yang setiap pasang kromosom berpisah sehingga ke-23 kromosom, yang masing-masing memiliki dua kromatid, pergi ke salah satu spermatosit sekunder. Sementara 23 kromosom yang lain pergi ke spermatosit sekunder yang lain.
- e. Dalam 2 sampai 3 hari, pembagian meiosis kedua terjadi dimana kedua kromatid dari setiap 23 kromosom berpisah pada sentromer, membentuk dua pasang 23 kromosom, satu pasang dibawa ke satu spermatid dan satu pasang yang lain dibawa ke spermatid yang kedua. Manfaat dari kedua pembagian meiosis ini adalah bahwa setiap spermatid yang akhirnya dibentuk membawa hanya 23 kromosom, memiliki

hanya setengah dari gen-gen spermatogonium yang pertama. Oleh karena itu, spermatozoa yang akhirnya membuahi ovum wanita akan menyediakan setengah dari bahan genetik ke ovum yang dibuahi dan ovum akan menyediakan setengah bagian berikutnya.

- f. Selama beberapa minggu berikutnya setelah meiosis, setiap spermatid diasuh dan dibentuk kembali secara fisik oleh sel Sertoli, mengubah spermatid secara perlahan-lahan menjadi satu spermatozoa (sebuah sperma) dengan menghilangkan beberapa sitoplasmanya, mengatur kembali bahan kromatin dari inti spermatid untuk membentuk satu kepala yang padat, dan mengumpulkan sisa sitoplasma dan membran sel pada salah satu ujung dari sel untuk membentuk ekor (Spermiogenesis)
- g. Semua tahap perubahan akhir dari spermatosit menjadi sperma terjadi ketika spermatosit dan spermatid terbenam dalam sel-sel Sertoli. Sel-sel Sertoli memelihara dan mengatur proses spermatogenesis, dari sel germinal sampai sperma, membutuhkan waktu kira-kira 64 hari.

(Guyton, 2007)

Kedua tetis dari seorang manusia dewasa muda dapat membentuk kira-kira 120 juta sperma harinya. Sejumlah kecil sperma dapat disimpan dalam epididimis, tetapi sebagian besar disimpan dalam vas deferens dan ampulla vas deferens. Sperma dapat tetap disimpan dan mempertahankan

kualitasnya, dalam duktus genitalis paling sedikit selama satu bulan (Guyton, 2007).

Faktor-faktor yang mempengaruhi spermatogenesis dapat dikelompokkan menjadi dua bagian yakni:

a. Faktor endogen

Faktor endogen ialah endokrin (hormon), psikologis dan genetik. Selain hormon stroid, terdapat juga senyawa lain yang disekresikan oleh testis yaitu inhibin. Inhibin ini dihasilkan oleh sel Sertoli dan mempunyai fungsi menekan hipofisis untuk mensekresi gonadotropin (Syahrums *et al.*, 1994; Janqueira, 2007). Penelitian ini menunjukkan bahwa 30% spermatogenesis pada manusia disebabkan oleh faktor genetik yang secara fenotip dihubungkan dengan azoosperma dan oligospermia idiopatik yang berat (Vogt, 2001).

b. Faktor eksogen

Faktor eksogen meliputi faktor fisik, dan bahan kimia dan obat-obatan. Malnutrisi, alkoholisme, dan kerja obat tertentu (seperti busulfan) dapat mengakibatkan gangguan pada spermatogonia yang kemudian menyebabkan penurunan produksi spermatozoa. Radiasi sinar-X dan garam Cadmium cukup toksik terhadap sel turunan spermatogenik (Janqueira, 2007).

Spermatogenesis juga memerlukan suhu yang lebih rendah daripada suhu bagian dalam tubuh. Testis dalam keadaan normal memiliki suhu sekitar

32°C. Testis dipertahankan dingin oleh udara yang mengitari skrotum dan mungkin oleh udara yang mengitari skrotum dan mungkin oleh pertukaran panas melalui arus balik antar arteri dan vena spermatika. Bila testis tetap berada dalam abdomen atau bila pada hewan percobaan yang didekatkan ke tubuh dengan pakaian ketat akan terjadi degenerasi dinding tubulus dan sterilitas. Mandi air panas (43-45°C selama 30 menit sehari) dan busana penyokong atletik dapat menurunkan sel sperma pada manusia, kadang-kadang sebesar 90% (Ganong, 2003).

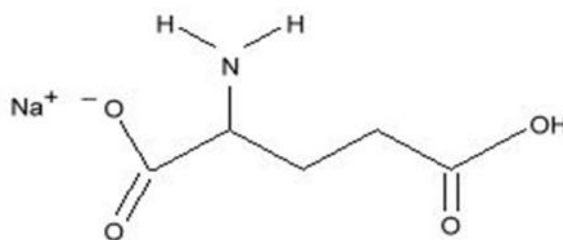
Hormon-hormon yang berperan dalam spermatogenesis adalah sebagai berikut:

- a. Testosteron, disekresi oleh sel-sel Leydig yang terletak di interstisium testis. Hormon ini penting untuk pertumbuhan dan pembagian sel-sel germinativum dalam membentuk sperma.
- b. Hormon Lutein (LH), disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior, merangsang sel-sel Leydig untuk menyekresi testosteron.
- c. Hormon Perangsang Folikel (FSH), juga disekresi oleh sel-sel kelenjar hipofisis anterior, merangsang sel-sel Sertoli; tanpa rangsangan ini, perubahan spermatid menjadi sperma (proses spermiogenesis) tidak akan terjadi.
- d. Estrogen, dibentuk dari testosteron oleh sel-sel Sertoli ketika sel Sertoli sedang dirangsang oleh hormon perangsang folikel, yang mungkin juga penting untuk spermiogenesis. Sel-sel Sertoli juga menyekresi suatu protein pengikat androgen yang mengikat testosteron dan estrogen serta

membawa keduanya ke dalam cairan dalam lumen tubulus seminiferus, membuat kedua hormon ini tersedia untuk pematangan sperma.

- e. Hormon Pertumbuhan (seperti juga pada sebagian besar hormon yang lain) diperlukan untuk mengatur latar belakang fungsi metabolisme testis. Secara khusus hormon tersebut meningkatkan pembelahan awal spermatogonia sendiri. Bila tidak terdapat hormon pertumbuhan, seperti pada dwarfisme hipofisis, spermatogenesis sangat berkurang atau tidak ada sama sekali (Ganong, 2008).

B. Monosodium Glutamat (MSG)



Gambar 6. Rumus Bangun Monosodium Glutamat (L liger, 2000)

1. Kimia Monosodium Glutamat

Monosodium Glutamat pertama sekali berhasil diisolasi oleh DR. Kikunea Ikeda di Universitas Tokyo, pada tahun 1908, yang merupakan seorang ahli kimia berkembangsangan Jepang (George R, 1999), dengan rumus kimia $C_5H_8O_4NNaH_2O$. Dr. Ikeda mengisolasi asam glutamate tersebut dari rumput laut 'kombu' yang biasa digunakan dalam masakan Jepang. Dr. Ikeda menemukan rasa lezat dan gurih dari MSG yang berbeda dengan rasa yang pernah dikenalnya, oleh karena itu maka dia menyebut rasa itu

dengan sebutan 'umami' yang berasal dari bahasa jepang 'umai' yang berarti enak dan lezat. MSG sendiri sebenarnya sama sekali tidak menghadirkan rasa yang enak, bahkan sering menghadirkan rasa yang dideskripsikan sebagai rasa pahit, dan asin. Akan tetapi ketika MSG ditambahkan dengan konsentrasi rendah pada makanan yang sesuai, maka rasa, kenikmatan dan penerimaan terhadap makanan tersebut akan meningkat (Halpern *et al.*, 2002).

Asam Glutamat digolongkan pada asam amino non esensial karena tubuh manusia sendiri dapat menghasilkan asam glutamat. Asam glutamat terdiri dari 5 atom karbon dengan 2 gugus karboksil yang pada salah satu karbonnya berkaitan dengan NH₂ yang menjadi ciri pada asam amino. Struktur kimia MSG sebenarnya tidak banyak berbeda dengan asam glutamat, hanya pada salah satu gugus karboksil yang mengandung hidrogen diganti dengan natrium. Gugus karboksil setelah siionisasi dapat mengaktifkan stimulasi rasa pada alat pengecap (Naim, 1979).

Glutamat dibuat dalam tubuh manusia dan memainkan peran esensial dalam metabolisme. Hampir dua kilogram glutamat secara alami ada di dalam otak, ginjal, hati, dan pada jaringan lain pada tubuh manusia. Di samping itu glutamat terdapat dalam jumlah besar di air susu ibu, sekitar sepuluh kali lipat yang terdapat dalam susu sapi. Rata-rata seseorang mengkonsumsi antara 10 dan 20 gram glutamat terikat dan satu gram glutamat bebas dari makanan yang kita makan setiap hari terdapat pada

bermacam-macam sayuran daging, seafood, dan air susu ibu. Glutamat dalam bentuk alami didapat dari makanan seperti tomat, keju, susu, daging, kacang kapri, jamur, dan kecap yang merupakan hasil fermentasi (FDA,1995). Menurut *The Glutamic Association* Amerika Serikat, protein yang dikonsumsi sehari-hari mengandung 20-25% glutamat (Uke, 2008). Tubuh manusia terdiri dari 14-17% protein dan seperlimanya merupakan asam glutamat, bila berat tubuhnya 70 kg rata-rata mengandung 2 kg glutamat dalam protein tubuhnya (Sardjono, 1989).

Monosodium glutamat (MSG) adalah garam sodium "*L glutamat acid*" yang mudah larut dalam air dan tidak berbau. Dibuat melalui proses fermentasi dari tetra-gula (molases) oleh bakteri *Brevibacterium lactofermentum*. Dari fermentasi ini dihasilkan asam glutamat. Asam glutamat kemudian ditambah soda (Natrium karbonat) sehingga terbentuk monosodium glutamat (MSG), kemudian dimurnikan dan dikristalisasi, sehingga merupakan serbuk kristal murni, yang siap dijual di pasar dan merupakan ramuan makanan yang umum (Widharto *et al.*, 2000). MSG sendiri sebenarnya sama sekali tidak menghadirkan rasa yang enak, bahkan sering menghadirkan rasa yang dideskripsikan sebagai rasa pahit dan asin. Akan tetapi ketika MSG ditambahkan dengan konsentrasi rendah pada makanan yang sesuai maka rasa, kenikmatan, dan penerimaan terhadap makanan tersebut akan meningkat (Halpern *et al.*, 2002).

Rangsangan selera dari makanan yang diberi MSG disebabkan oleh kombinasi rasa yang khas dari efek sinergis MSG dengan 5 ribonukleotida yang terdapat di dalam makanan, yang bekerja pada membran sel reseptor kecap. MSG bila larut dalam air ataupun saliva akan dengan cepat berdisosiasi menjadi garam bebas dan menjadi bentuk anion dari glutamat. Kemudian ion glutamat ini akan membuka channel Ca^{2+} pada neuron yang terdapat pada taste bud sehingga memungkinkan ion Ca^{2+} bergerak ke dalam sel sehingga menimbulkan depolarisasi reseptor yang akan menimbulkan potensial aksi yang sampai ke otak lalu diterjemahkan sebagai rasa yang lezat. MSG kemudian menjadi bahan penambah rasa yang dipakai di seluruh dunia (Geha *et al*, 2000) dan menjadi bahan penambah rasa yang banyak dipakai di Asia Tenggara (Widharto *et al.*, 2000) dan di berbagai negara maju lainnya.

2. Metabolisme Monosodium Glutamat

Tubuh manusia membuat sekitar 50 g glutamat bebas setiap hari. Sebagian besar glutamat dalam makanan dengan cepat dimetabolisme dan digunakan sebagai sumber energi. Dari sudut nutrisi, glutamat adalah asam amino non esensial yang berarti bahwa jika diperlukan badan kita dapat membuat sendiri glutamat dari sumber protein lain. Asam glutamat merupakan metabolit yang penting dalam metabolisme asam amino dan merupakan sumber energi utama pada sel otot jantung. MSG ditambahkan dengan bentuk sediaan garam monosodium murni ataupun bentuk campuran komponen asam amino dan peptida yang berasal dari asam atau

enzim hidrolisa protein (Geha *et al.*, 2000). Metabolisme asam amino non esensial glutamat, menyebar luas di dalam jaringan tubuh. Dilaporkan bahwa 57% dari asam amino yang diabsorpsi dikonversi menjadi urea melalui hati, 6% menjadi plasma protein, 23% absorpasam amino melalui sirkulasi umum sebagai asam amino bebas, dan sisanya 14% tidak dilaporkan dan diduga disimpan sementara di dalam hati sebagai protein hati atau enzim. Kenyataannya bahwa semua glutamat yang di makan dari bahan makanan hanya 4 % yang keluar dari tubuh (Uke, 2008).

Sementara itu Ohara dan kawan-kawan (2008) melaporkan bahwa pemberian MSG dosis tunggal 1 g/kg berat badan mencit dewasa, yang diberikan secara intraperitoneal, subkutan, atau per oral selama 10 hari, 23 hari, dan 4 bulan, akan menyebabkan kadar asam glutamat plasma naik dengan cepat mencapai nilai maksimal dalam 10-30 menit setelah pemberian dan kembali ke normal dalam 90 menit. Kadar puncak asam glutamat setelah pemberian oral nyata lebih rendah dibanding dengan intraperitoneal atau subkutan. Olney (2008) juga melaporkan bahwa pemberian MSG secara subkutan akan menyebabkan kadar glutamat plasma pada neonatus mencit lebih tinggi daripada mencit dewasa. Jadi, kapasitas metabolisme asam glutamat oleh hati meningkat sejalan dengan meningkatnya umur. Kadar asam glutamat plasma yang dapat dideteksi selalu lebih tinggi jika MSG diberi melalui minum dibanding dengan makan pada dosis yang sama (Sardjono. 1989).

Bila MSG larut dalam air ataupun ludah akan berdisosiasi dengan cepat menjadi garam bebas dalam bentuk anion glutamat, kemudian ion ini akan membuka saluran Ca^{2+} pada sel saraf yang terdapat kuncup perasa sehingga memungkinkan ion Ca^{2+} memasuki sel sehingga menimbulkan depolarisasi reseptor. Depolarisasi selanjutnya menimbulkan potensial aksi yang sampai ke otak untuk kemudian diterjemahkan oleh otak sebagai rasa lezat. Pemberian MSG secara parenteral akan memberikan reaksi yang berbeda dibanding per oral karena pada pemberian secara parenteral, MSG tidak melalui usus dan vena porta. Sedangkan pada pemberian per oral, MSG akan melalui usus sebelum memasuki sirkulasi porta ke hati (Machrina, 2009).

Selanjutnya asam glutamat di transmisikan dengan piruvat menjadi alanin. Alanin hasil transmisi, oleh asam amino dikarboksilat, diubah menjadi ketoglutarat atau oksaloasetat. Proses ini mengakibatkan berkurangnya jumlah asam amino dikarboksilat yang di lepas ke dalam darah porta. Asam glutamat dan asam aspartat yang lolos dari metabolisme mukosa dibawa ke hati melalui vena porta. Sebagian asam glutamat dan aspartat dikonversi menjadi glukosa dan laktat sebelum memasuki pembuluh darah perifer. Hati mempunyai kemampuan terbatas memetabolisme asam glutamat menjadi metabolit lain. Karena itu, apabila kadar glutamat menjadi melebihi kemampuan kapasitas hati untuk memetabolismenya, maka kadar glutamat plasma akan meningkat. Kadar asam glutamat plasma tidak

pernah melebihi atau melampaui lima kali kadar basal jika MSG diberi bersama makanan (Machrina, 2009).

Kadar puncak glutamat yang dicapai hewan dewasa setelah mengonsumsi MSG secara oral ialah 1g/kg berat badan, kadar terendah dijumpai pada kelinci dan meningkat secara progresif pada monyet, anjing, mencit, tikus, dan marmut. Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi kadar puncak asam glutamat plasma adalah rute pemberian (oral <subkutan <intraperitoneal), konsentrasi MSG dalam larutan (2%, 10%), dan usia)hewan baru lahir memetabolisme asam glutamat lebih rendah dari pada dewasa). Diperkirakan seorang dengan berat badan 70 kg setiap harinya dapat memperoleh asupan asam glutamat sekitar 28 g yang berasal dari makanan dan hasil pemecahan protein dalam usus. Pertukaran asam glutamat setiap harinya dalam tubuh sekitar 48 g. Tapi jumlahnya dalam darah sedikit sekitar 20 mg karena kecepatannya mengalami ekstraksi dan penggunaan oleh beberapa jaringan termasuk otot dan hati. (Garattini, 2000).

Glutamat merupakan suatu neurotransmitter yang penting untuk komunikasi antar neuron, jika berlebihan akan dipompakan kembali ke dalam sel glial sekitar neuron, dan akan menyebabkan neuron tersebut mati (Gold, 1995; Garattini, 2000). Glutamat akan membuka saluran kalsium neuron sehingga kalsium masuk ke dalam sel. Reaksi kimia yang berlangsung dalam sel secepatnya melepaskan bahan-bahan kimiawi yang

merangsang neuron berdekatan. Asam arakidonat merupakan salah satu hasil reaksi kimia yang akan bereaksi dengan enzim dan menghasilkan radikal bebas seperti radikal hidroksil (Gold, 1995).

3. Efek Biologis Monosodium Glutamat

Badan Pengawas Makanan dan Obat-obatan (*Food and Drugs Administration*, FDA) Amerika Serikat mengklasifikasikan MSG sebagai bahan yang aman untuk dikonsumsi (*Generally Recognized As Safe*, GRAS) seperti bahan makanan lainnya, misalnya garam, cuka, dan pengembang kue (FDA, 1995). Sejalan dengan itu, hasil penelitian di Indonesia juga menunjukkan bahwa konsumsi MSG sampai dengan 1,5 – 3,0 g per hari tidak menimbulkan efek apapun terhadap manusia (Widharto *et al.*, 2000).

Namun demikian, berbagai penelitian juga melaporkan adanya efek yang timbul setelah mengkonsumsi MSG. Satu diantaranya adalah dilaporkannya kasus MSG Symptom complex yang timbul setelah satu jam mengkonsumsi MSG sebesar 3 g melalui makanan, terutama jika dikonsumsi dalam kondisi perut kosong (FDA, 1995). MSG-Symptom complex ditandai dengan rasa terbakar dan kebas di belakan leher, lengan dan dada, hangat di wajah dan pundak, rasa nyeri di dada, sakit kepala, mual, denyut jantung meningkat, bronkospasme (FDA, 1995). Selain itu Ronald (2000) juga melaporkan bahwa konsumsi MSG dapat memicu timbulnya penyempitan saluran nafas pada penderita asma. Pemberian

MSG 4 mg dan 8 mg/g berat badan secara subkutan selama 6 hari menyebabkan hiperlipidemia, hiperglikemia, stress oksidatif, serta meningkatkan total lipid, trigliserida, fosfolipid, dan asam lemak bebas secara signifikan. MSG juga menyebabkan pengerasan pembuluh darah (aterosklerosis) yang menjadi faktor risiko penyakit jantung koroner (Akhtar, 2008).

4. Efek Monosodium Glutamat Terhadap Sistem Reproduksi

Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB) melaporkan adanya dua kelompok orang yang cenderung mengalami kompleks gejala MSG (*MSG-Symptom complex*), kelompok orang pertama yang tidak toleran terhadap konsumsi MSG dalam jumlah besar dan kelompok kedua merupakan orang dengan penyakit asma tidak terkontrol, orang-orang ini cenderung mengalami kompleks gejala MSG, memperburuk gejala asma yang bersifat sementara setelah mengkonsumsi MSG dengan dosis antara 0,5 g sampai 2,5 g (FDA. 1995).

Penelitian terhadap pasien infertil dengan keadaan oligosperma, motilitas sperma rendah dan jumlah sperma bentuk normal yang rendah, setelah diberikan suplemen vitamin C 1000 mg per hari selama 2 bulan, memperlihatkan peningkatan jumlah sperma, motilitas sperma, dan jumlah sperma yang morfologinya normal (Akmal *et al.*, 2006). Pada mencit baru lahir (usia 2 sampai 11 hari) yang disuntikkan MSG 4 mg/g berat badan secara subkutan menimbulkan terjadinya disfungsi sistem reproduksi

jantan dan betina yang manifestasinya akan muncul pada usia dewasa berupa pada mencit betina menimbulkan kehamilan lebih sedikit dan ovarium lebih kecil dan pada mencit jantan menimbulkan penurunan berat testis (Pizzi *et al.*, 1997; Miskowiak *et al.*, 1993). Tikus baru lahir yang diberikan MSG secara suntikan intraperitoneal dengan dosis 4 mg/g berat badan setiap dua hari sampai 10 hari, pada usia pubertas akan memperlihatkan penurunan berat testis, jumlah sel sertoli dan sel leydig per testis, peningkatan kadar leptin, penurunan kadar LH, FSH, testosteron dan T4 bebas, hal yang sama dijumpai pada tikus saat usia dewasa tapi jumlah sel leydignya tetap (Franca *et al.*, 2006; Miskowiak *et al.*, 1993).

Penelitian selanjutnya memperlihatkan bahwa salah satu mekanisme yang mungkin berperan dalam timbulnya efek toksik akibat pemberian MSG pada sistem reproduksi jantan mungkin diperantarai melalui efeknya dalam menurunkan kadar asam askorbat. Penelitian tersebut dilakukan terhadap tikus Wistar jantan dewasa yang disuntikkan MSG dengan dosis 4g/kg berat badan selama 15 hari (kelompok jangka pendek) dan selama 30 hari (kelompok jangka panjang), memperlihatkan bahwa MSG menurunkan berat testis, jumlah sperma, kadar asam askorbat dalam testis dan meningkatkan jumlah sperma abnormal. Pada kelompok jangka pendek memperlihatkan penurunan jumlah sperma normal dan peningkatan jumlah sperma dengan ekor abnormal secara signifikan pada kelompok jangka pendek ketika dibandingkan dengan kelompok jangka panjang (Nayantara *et al.*, 2008).

Penelitian lanjutan yang dilakukan oleh Vinodini *et al* (2008) memperlihatkan bahwa MSG dengan dosis 4g/kg berat badan secara intra peritoneal selain menimbulkan terjadinya penurunan berat testis dan penurunan kadar asam askorbat dalam testis, juga memperlihatkan peningkatan kadar peroksidasi lipid dalam testis dan pada kelompok jangka pendek memperlihatkan kerusakan oksidatif yang lebih besar bila dibandingkan dengan kelompok jangka panjang.

C. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah spesies kimia yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya, sehingga dapat menyerang senyawa-senyawa lain seperti DNA, membran lipid, dan protein. Radikal ini akan merebut elektron dari molekul lain yang ada disekitarnya untuk menstabilkan diri, sehingga spesies kimia ini sering dihubungkan dengan terjadinya kerusakan sel, kerusakan jaringan, dan proses penuaan (Halliwell dan Gutteridge, 1999).

Radikal bebas adalah molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan pada orbit terluarnya, sehingga bersifat reaktif dan tidak stabil, sehingga cenderung untuk berikatan dengan senyawa lain untuk membentuk molekul yang stabil. Radikal bebas dapat dihasilkan dari dalam tubuh (endogen) dan juga dari luar tubuh (eksogen). Radikal bebas endogen adalah radikal yang dihasilkan dari dalam tubuh misalnya radikal dari mitokondria,

xantinoksidase, NADPH oksidase, mikrosom, membran inti sel dan peroksisom. Radikal bebas eksogen adalah radikal yang dihasilkan dari lingkungan luar seperti, asap rokok, radiasi UV, bahan kimia toksik. Jenis-jenis radikal bebas yang merusak sel terdiri dari (Setiati S, 2003):

1. Reactive Oxygen Species (ROS),

yaitu senyawa reaktif turunan oksigen misalnya radikal superoksida, radikal hidroksil (OH^\cdot), radikal alkoksil (RO), radikal peroksil (RO_2) serta senyawa bukan radikal yang berfungsi sebagai pengoksidasian atau senyawa yang mudah mengalami perubahan menjadi radikal bebas seperti hidrogen peroksida (HP), ozon (O_3) dan HOCl.

2. Reactive Nitrogen Species (RNS),

misalnya nitrogen dioksida (NO_2^\cdot), dan peroksi nitrit (ONOO^\cdot) dan bukan radikal seperti HNO_2 dan N_2O_4 .

Radikal bebas sangat reaktif dan dengan mudah menjurus ke reaksi yang tidak terkontrol, menghasilkan ikatan silang (*cross-link*) pada DNA, protein, lipida, atau kerusakan oksidatif pada gugus fungsional yang penting pada biomolekul ini. Perubahan ini akan menyebabkan proses penuaan. Radikal bebas juga terlibat dan berperan dalam patologi dari berbagai penyakit degeneratif, yakni kanker, aterosklerosis, rematik, jantung koroner, katarak (Silalahi, 2006).

Oksigen dijumpai dalam bentuk *diatomic molecule*. Pada keadaan normal pada rantai pernafasan (*respiratory chain*), oksigen berperan sebagai akseptor terakhir dari elektron. Kemudian bersama-sama 2H^+ akan membentuk satu

molekul H_2O . Selain itu, oksigen dapat menjadi *toxic mutagenic* gas yang kemudian dikenal sebagai ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS merupakan senyawa oksigen yang bersifat reaktif. Senyawa ini pada dasarnya dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu:

1. Senyawa oksigen reaktif yang bersifat radikal, seperti radikal superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH^-), radikal peroksil (RO_2^-), dan radikal hidroperoksil (HO_2^-).
2. Senyawa oksigen reaktif yang bersifat nonradikal (oksidan), seperti hydrogen peroksida (H_2O_2), asam hipoklorat ($HOCl$), ozon (O_3), singlet oksigen ($-O_2$) dan peroksinitrit ($ONOO$) (Sudiana, 2008).

Secara fisiologis tubuh memang menghasilkan ROS (radikal bebas atau oksidan), adapun sumber penghasil ROS antara lain mitokondria, fagosit, xanthine oksidase, peroksisome, iskemi atau reper fusi, jalur pada pembentukan asam arakhidonat, dan sebagainya. Bahan tersebut dihasilkan oleh tubuh untuk membunuh bakteri yang masuk ke dalam tubuh. Namun bila radikal bebas atau oksidan yang dihasilkan oleh tubuh berlebihan, maka bahan tersebut akan dinetralkan oleh anti radikal bebas atau antioksidan yang dikenal dengan *Scavenger enzyme*, seperti superoksida dismutase (SOD), katalase atau glutathion peroksidase. Apabila rasio antara radikal bebas atau oksidan lebih besar daripada antiradikal bebas atau antioksidan, maka keadaan ini dikenal sebagai *stress oksidatif* (Sudiana, 2008).

Beberapa sumber radikal bebas dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

Tabel 1. Sumber Radikal Bebas

Sumber Internal	Sumber Eksternal
Mitokondria	Rokok Sigaret
Fagosit	Polutan Lingkungan
Xantin Oksidase	Radiasi
Reaksi yang melibatkan besi dan logam transisi lainnya	Ozon
Arachidonat Pathway	Zat-zat kimia, obat-obatan tertentu, pestisida, anestesi,
Peroksisome	larutan industri
Olahraga	
Peradangan	
Iskemi/ reperfusi	

(Tuminah, 2000)

D. Vitamin C

1. Gambaran Umum Vitamin C

Vitamin C berhasil di isolasi untuk pertama kalinya pada tahun 1928 dan pada tahun 1932 Albert Szent-Gyorgyi menemukan bahwa vitamin ini merupakan agen yang dapat mencegah sariawan (Anonim, 2010). Asam askorbat adalah vitamin yang dapat larut dalam air dan sangat penting untuk biosintesa kolagen, kornitin, dan berbagai neurotransmitter. Kebanyakan tumbuh-tumbuhan dan hewan dapat mensintesa asam

askorbat untuk kebutuhannya sendiri. Akan tetapi manusia dan golongan primata lainnya tidak dapat mensintesa asam askorbat disebabkan karena tidak memiliki enzim gulonolactone oxidase, begitu juga dengan marmut dan kelelawar pemakan buah. Oleh sebab itu asam askorbat harus disuplai dari luar tubuh terutama dari buah, sayur, atau tablet suplemen vitamin C. Banyak keuntungan di bidang kesehatan yang didapat dari fungsi asam askorbat, seperti fungsinya sebagai anti oksidan, anti atherogenik, imunomodulator dan mencegah flu (Naidu, 2003). Akan tetapi untuk dapat berfungsi dengan baik sebagai antioksidan, maka kadar asam askorbat ini harus terjaga agar tetap dalam kadar yang relatif tinggi di dalam tubuh (Yi Li, 2007).

2. Sumber-sumber Vitamin C (Asam Askorbat)

Asam askorbat banyak ditemukan di dalam buah-buahan dan sayuran segar. Buah yang banyak mengandung asam askorbat diantaranya adalah jeruk, lemon, semangka, strawberi, mangga, dan nenas. Sedangkan sayuran yang banyak mengandung asam askorbat diantaranya adalah sayuran yang berwarna hijau, tomat, brokoli, dan kembang kol. Kebanyakan tumbuhan dan hewan mensintesa 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).

Asam askorbat merupakan molekul yang labil, sehingga dapat hilang dari makanan pada saat dimasak. Asam askorbat sintesis tersedia dalam

berbagai macam suplemen, bentuknya dapat berupa tablet, kapsul, tablet kunyah, bubuk kristal, dan dalam bentuk larutan. Baik asam askorbat yang alami maupun sintetis memiliki rumus kimia yang identik dan tidak terdapat perbedaan aktivitas biologi dan bioavailibilitasnya (Naidu, 2005).

3. Biokimia Vitamin C

Vitamin C atau asam askorbat mempunyai berat molekul 178,13 dengan rumus bangun $C_6H_8O_6$, dalam bentuk kristal tidak berwarna dengan titik cair 190-192°C. Asam askorbat mengandung tidak kurang dari 99,0% $C_6H_8O_6$. Asam askorbat adalah suatoreduktor. Sifat reduktor tersebut disebabkan oleh mudah terlepasnya atom-atom hydrogen pada gugus hidroksil yang terikat pada atom C2 dan atom C3 (atom-atom C pada ikatan rangkap). Akibat pengaruh oksigen, zat-zat pengoksidasi lemah, atau oleh pengaruh enzim asam askorbat oksidase, asam askorbat mudah mengalami oksidasi menjadi asam dehidroaskorbat. Reduksi asam dehidroaskorbat karena vitamin C bersifat reduktor akan menghasilkan asam askorbat kembali. Oksidasi secara timbal balik ini juga terjadi di dalam tubuh. Karena memiliki sifat mudah teroksidasi, asam askorbat digunakan sebagai antioksidan (Sumardjo, 2006).

Vitamin C (asam askorbat) merupakan 6 karbon lakton yang disintesa dari glukosa yang terdapat dalam liver. Nama kimia dari asam askorbat ialah 2-oxo-L-threo-hexono-1,4-lactone-2,3-enediol. Bentuk utama dari asam askorbat yang dinamakan adalah *L-ascorbic* dan *dehydroascorbic acid*

(Naidu, 2003). Kebanyakan spesies mamalia dapat mensintesa asam askorbat kecuali manusia dan primata lainnya, marmut dan kelelawar pemakan buah juga tidak dapat mensintesa asam askorbat (Luck, 1995). Hal ini disebabkan karena mereka tidak memiliki enzim gulonolakton oksidase yang sebenarnya sangat penting dalam mensintesa immediate precursor asam askorbat yaitu 2-keto-1-gulonolakton. DNA yang memberi kode untuk gulonolakton oksidase telah mengalami mutasi sehingga menyebabkan ketidakberadaan enzim yang berfungsi.

Vitamin C merupakan donor elektron dan juga merupakan reducing agent. Asam askorbat mendonorkan dua elektron dari dua ikatan antara karbon kedua dan ketiga dari 6 molekul karbon. Vitamin C disebut sebagai antioksidan karena dengan mendonorkan elektronnya ia mencegah zat-zat komposisi yang lain teroksidasi. Bagaimanapun akibat dari reaksi ini secara alamiah vitamin C juga akan teroksidasi. Setelah vitamin C mendonorkan elektronnya, dia akan menghilang dan digantikan oleh radikal bebas *semidehydroaskorbic acid* atau radikal ascorbyl, yang merupakan zat yang terbentuk akibat asam askorbat kehilangan 1 elektronnya, bila dibandingkan dengan radikal bebas yang lain, radikal ascorbyl ini relatif stabil dan tidak reaktif.

Hal inilah yang menyebabkan asam askorbat menjadi antioksidan pilihan, karena radikal bebas yang reaktif dan berbahaya dapat berinteraksi dengan asam askorbat, lalu direduksi dan radikal ascorbyl yang kemudian

terbentuk menggantikannya ternyata kurang reaktif bila dibandingkan dengan radikal bebas tersebut. Bila radikal ascorbyl dan *dehydroascorbic acid* sudah dibentuk maka dia akan dapat direduksi kembali menjadi asam askorbat sedikitnya dengan tiga jalur enzim yang terpisah dengan cara mereduksi komponen yang terdapat di sistem biologi seperti glutation, akan tetapi pada manusia hanya sebagian yang direduksi kembali menjadi asam askorbat yang lain tidak dapat direduksi kembali menjadi asam askorbat. *Dehydroascorbic acid* yang telah terbentuk kemudian dimetabolisme dengan cara hidrolisis.

4. Hubungan Vitamin C (Asam Askorbat) Terhadap Fertilitas

Asam askorbat memberikan efek baik kepada integritas dari struktur tubular maupun fungsi sperma. Pada tubular dapat diasumsikan bahwa asam askorbat dibutuhkan untuk sekresi dan pemeliharaan lapisan kolagen tipe I dan IV, yang merupakan bagian utama dari kompleks lamina basalis. Pada endokrin, asam askorbat menstimulasi oksitosin. Defisiensi asam askorbat telah lama dihubungkan dengan jumlah sperma yang rendah, peningkatan jumlah sperma yang abnormal, mengurangi motilitas dan aglutinasi.

Pada beberapa penelitian telah dibuktikan bahwa asupan asam askorbat dapat memperbaiki kualitas sperma. Efek yang menguntungkan dari asam askorbat ini mungkin adalah hasil dari pemecahan radikal bebas yang

sering timbul akibat polusi lingkungan dan metabolisme selular yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif dari DNA.

Kadar leptin meningkat beberapa kali lipat (2,41: 8,07) pada tikus prepubertal yang diberi MSG, pada tikus tersebut menunjukkan kadar plasma LH, FSH, T, dan FT menurun secara signifikan. Data-data tersebut menunjukkan bahwa perkembangan testis, proliferasi sel sertoli dan sel leydig terganggu dengan pemberian MSG selama prepubertas. Tikus dewasa yang diberi MSG menunjukkan peningkatan kadar leptin dan penurunan kadar LH, FSH, tetapi kadar T dan FT menunjukkan dalam keadaan normal dan juga tidak terlihat perubahan struktur testis.

Pada tikus dewasa yang diberi MSG terlihat adanya penurunan jumlah sel sertoli yang signifikan. Dari penjelasan di atas mengindikasikan bahwa pemberian MSG pada tikus menunjukkan karakteristik hubungan perubahan Hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) gangguan proliferasi sel sertoli dan sel leydig, mengurangi jumlah sel sertoli, penurunan berat organ seksual, menunjukkan keadaan hyperleptinemia jangka panjang menjadi faktor utama rusaknya axis HPG pada tikus jantan yang diberi MSG (Franca, *et al.*, 2006).

E. Antioksidan

1. Pengertian Antioksidan

Menurut Suhartono (2002) antioksidan adalah senyawa kimia yang dapat menyumbangkan satu atau lebih elektron kepada radikal bebas, sehingga radikal bebas tersebut dapat diredam. Menurut Lautan (1997) antioksidan merupakan senyawa-senyawa yang mampu menghilangkan, membersihkan, menahan pembentukan ataupun memadukan efek spesies oksigen reaktif.

Penggunaan senyawa antioksidan sebagai anti radikal saat ini semakin meluas seiring dengan semakin besarnya pemahaman masyarakat tentang peranannya dalam menghambat penyakit degeneratif seperti penyakit jantung, arterosclerosis, kanker, serta gejala penuaan. Masalah-masalah ini berkaitan dengan kemampuan antioksidan untuk bekerja sebagai inhibitor (penghambat) reaksi oksidasi oleh radikal bebas reaktif yang menjadi salah satu pencetus penyakit-penyakit di atas (Tahir *et al.*, 2003).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat spesies oksigen reaktif/spesies nitrogen reaktif dan juga radikal bebas sehingga antioksidan dapat mencegah penyakit-penyakit yang dihubungkan dengan radikal bebas seperti kanker, kardiovaskuler, dan penuaan (Halliwill, B. dan Gutteridge, J.M.C, 2000). Antioksidan didefinisikan sebagai senyawa yang terdapat dalam kadar rendah bila dibandingkan dengan substratnya, yang secara signifikan dapat mencegah atau menghambat oksidasi subtrat

tersebut sehingga kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas terhadap sel, jaringan atau organ dapat dicegah. Biasanya efektivitas antioksidan disebabkan oleh sifat senyawa yang akan dilindungi. Tubuh mempunyai mekanisme yang dapat menetralkan bahaya radikal bebas dengan sistem antioksidan, namun timbulnya penyakit disebabkan karena jumlah radikal bebas melebihi jumlah sistem antioksidan.

2. Golongan-golongan Antioksidan

Antioksidan dapat dibedakan menjadi 5 golongan, yaitu:

1. Antioksidan enzimatis (SOD, glutathione peroxidase, katalase).
2. Antioksidan hidrofilik (asam askorbat, GSH, asam urat).
3. Antioksidan lipofilik (tokoferol, flavonoid, karotenoid, ubi-kuinol).
4. Antioksidan pereduksi (glutathione reduktase, dehidro askorbat reduktase, tioredoksinreduktase)
5. Antioksidan pendukung pereduksi (glukosa6-fosfatdehidrogenase)

Menurut Winarsi (2005), tubuh memiliki sistem pertahanan internal terhadap radikal bebas. Sistem pertahanan tersebut dikelompokkan menjadi 3 golongan:

1). Antioksidan Primer

Antioksidan ini berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas baru karena dapat merubah radikal bebas menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya sebelum sempat bereaksi (Winarsi, 2005). Tubuh dapat menghasilkan antioksidan berupa enzim yang aktif

bila didukung oleh nutrisi pendukung atau mineral yang disebut juga ko-faktor. Antioksidan primer yang berperan sebagai kofaktor yaitu:

a. Superoksida Dismutase

Antioksidan ini merupakan enzim yang bekerja bila ada mineral-mineral seperti tembaga, mangan yang bersumber pada kacang-kacangan, padi-padian.

b. Glutathione Peroksidase

Enzim tersebut mendukung aktivitas enzim SOD bersama-sama dengan enzim katalase dan menjaga konsentrasi oksigen akhir agar stabil dan tidak berubah menjadi pro-oksidan. Glutathione sangat penting sekali melindungi selaput-selaput sel.

c. Katalase

Enzim katalase di samping mendukung aktivitas enzim SOD juga dapat mengkatalisa perubahan berbagai macam peroksida dan radikal bebas menjadi oksigen dan air. Enzim-enzim ini mampu menekan atau menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk lebih stabil. Reaksi ini disebut sebagai *chain-breaking-antioxidant*.

2). Antioksidan Sekunder

Antioksidan sekunder merupakan senyawa yang berfungsi menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi keursakan yang lebih besar. Contoh antioksidan sekunder adalah vitamin E, vitamin C, dan betakaroten yang dapat diperoleh dari buah-

buah. Senyawa-senyawa ini dikenal sebagai penangkap radikal bebas.

3). Antioksidan Tersier

Antioksidan tersier merupakan senyawa yang memperbaiki sel-sel dan jaringan yang rusak karena serangan radikal bebas. Contohnya adalah enzim DNA-repair dan metionin sulfoksida reduktase yang berperan dalam perbaikan biomolekul yang dirusak oleh radikal bebas (Winarsi, 2005).

3. Sumber Antioksidan

Antioksidan memiliki jenis yang beraneka ragam. Berdasarkan sumbernya antioksidan dibagi dalam dua kelompok, yaitu antioksidan sintetis (antioksidan yang diperoleh dari hasil sintesa reaksi kimia) dan antioksidan alami (antioksidan hasil ekstraksi bahan alami).

1). Antioksidan sintetis

Diantara beberapa contoh antioksidan sintetis yang diijinkan untuk makanan, ada lima antioksidan yang penggunaannya meluas dan menyebar di seluruh dunia, yaitu Butil Hidroksi Anisol (BHA), Butil Hidroksi Toluen (BHT), propil galat, Tert-Butil Hidroksi Quinon (TBHQ) dan tokoferol. Antioksidan tersebut merupakan antioksidan alami yang telah diproduksi secara sintesis untuk tujuan komersial (Pokorni et al., 2001).

2). Antioksidan alami

Kebanyakan senyawa antioksidan yang diisolasi dari sumber alami adalah berasal dari tumbuhan. Kingdom tumbuhan, Angiosperm memiliki kira-kira 200.000 sampai 300.000 spesies dan dari jumlah ini kurang lebih 400 spesies yang telah dikenal dapat menjadi bahan pangan manusia. Isolasi antioksidan alami telah dilakukan dari tumbuhan yang dapat dimakan, tetapi tidak selalu dari bagian yang dapat dimakan. Antioksidan alami terbesar di beberapa bagian tanaman, seperti pada kayu, kulit kayu, akar, daun, buah, biji, dan serbuk sari (Pokorni *et al.*, 2001).

Senyawa antioksidan alami tumbuhan umumnya adalah senyawa fenolik atau polifenolik yang dapat berupa golongan flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol dan asam-asam organik polifungsional. Golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan meliputi flavon, flavonol, isoflavon, kateksin, dan kalkon. Sementara turunan asam sinamat meliputi asam kafeat, asam ferulat, asam klorogenat, dan lain-lain (Pokorni *et al.*, 2001).

Khasiat antioksidan untuk mencegah berbagai penyakit akibat pengaruh oksidatif akan lebih efektif jika kita mengonsumsi sayur-sayuran dan buah-buahan yang kaya akan antioksidan dan berbagai jenis, daripada menggunakan antioksidan tunggal. Efek antioksidan dari sayur-sayuran dan buah-buahan lebih efektif daripada suplemen

antioksidan yang diisolasi. Hal ini mungkin dikarenakan oleh adanya komponen lain dan interaksinya dalam sayur-sayuran dan buah-buahan yang berperan secara positif (Silalahi, 2006).

4. Cara Kerja Antioksidan

Antioksidan berperan dengan cara:

1. Mengkatalisis radikal bebas oleh enzim SOD, katalase dan peroksidase.
2. Mengikat prooksidan (ionFe, Cu, dan hem), contohnya transferin, haptoglobin, hemopeksin dan seruloplasmin.
3. Membersihkan ROS oleh antioksidan dari senyawa-senyawa dengan berat molekul kecil seperti glutathion tereduksi (GSH), asam askorbat, bilirubin, -tokoferol dan asam urat. (Halliwell dan B Gutteridge JMC, 1999; ValkoM, *et al.*, 2006).