

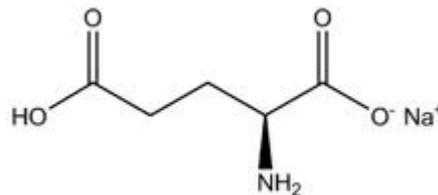
## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Monosodium Glutamat (MSG)

Monosodium glutamat ditemukan oleh seorang ahli kimia Jepang, Ikeda Kikunae, pada tahun 1908. Ikeda menamakan rasa lezat dari MSG tersebut dengan sebutan “*umami*” yang dalam bahasa Jepang berarti enak, gurih atau lezat. Temuan Ikeda ini kemudian dipasarkan oleh *Suzuki Chemical Company* dengan merk dagang Ajinomoto. Rasa lezat yang ditimbulkannya pada makanan tidak dapat diciptakan oleh makanan lain, maka MSG mendapat julukan *The sixth flavor* dan menjadi sangat cepat populer di Jepang, Asia bahkan di Amerika dan Eropa (Sand, 2005).

Monosodium glutamat adalah bentuk garam dari asam glutamat. Asam glutamat adalah asam amino non-essensial yang menjadi bahan baku sintesis asam amino lain. Monosodium glutamat berbentuk tepung kristal putih yang bila dilarutkan ke dalam air atau saliva akan cepat berdisosiasi menjadi garam bebas dan glutamat (bentuk anion dari asam glutamat). Rumus kimia dari MSG adalah  $C_5H_8NNaO_4$  (Machrina, 2009).



**Gambar 2.1 Struktur kimia MSG**

Glutamat secara alamiah terdapat pada kebanyakan makanan seperti jamur, gandum, tomat, kacang tanah, kacang polong, daging dan sebagian besar produk susu. Asam amino glutamat dan glutamin diubah menjadi glutamat di dalam tubuh. Asam amino yang tadinya berikatan dengan protein makanan, perlahan-lahan dipecahkan

dan diabsorpsi. Proses ini menyebabkan glutamat dihasilkan secara bertahap, hanya glutamat dalam bentuk bebas yang dapat membangkitkan rasa lezat (Freeman, 2006). Pada MSG, glutamat tidak berikatan dengan protein, tetapi sudah dalam bentuk bebas. Beberapa percobaan menunjukkan bahwa mengkonsumsi glutamat bebas akan meningkatkan kadar glutamat di dalam plasma darah secara signifikan (Machrina, 2009).

Diperkirakan seseorang 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. Jumlahnya dalam darah sedikit sekitar 20 mg karena kecepatannya mengalami ekstraksi dan penggunaan oleh beberapa jaringan termasuk otot dan hati (Megawati, 2008).

Glutamat merupakan suatu neurotransmitter yang penting untuk komunikasi antar neuron, glutamat yang berlebihan akan dipompakan kembali ke dalam sel glial sekitar neuron, dan jika sel terpapar glutamat berlebihan, maka sel tersebut akan mati. Glutamat membuka  $Ca^{2+}$  channel neuron sehingga  $Ca^{2+}$  dapat masuk ke dalam sel. Sejumlah reaksi kimia terjadi di dalam sel yang sering kali memicu pelepasan bahan-bahan kimia. Salah satu hasil dari reaksi kimia di neuron adalah asam arachidonat. Asam arachidonat kemudian bereaksi dengan 2 enzim yang berbeda, melepaskan radikal bebas seperti *hydroxyl radical*. *Hydroxyl radical* inilah yang dapat membunuh sel-sel otak (Freeman, 2006).

## **2.2 Efek MSG terhadap Fungsi Reproduksi**

Mengkonsumsi glutamat bebas melalui sistem pencernaan dapat meningkatkan kadar glutamat di dalam plasma darah secara signifikan. Biasanya *blood brain barrier* akan mencegah kadar glutamat yang berlebihan terjadi di dalam otak. Jumlah glutamat yang sangat berlebih di dalam plasma, akan memudahkan glutamat melewati *blood brain barrier*. Efek MSG yang merugikan adalah efek neurotoksik, yaitu terjadinya kerusakan nukleus arkuatus hipotalamus akibat pemaparan MSG (Lamperti, 1984).

Monosodium Glutamat menyebabkan ablasi nukleus akuarta dan nukleus ventromedial di hipotalamus. Kedua area ini mengatur asupan makanan, perilaku seks dan fungsi reproduksi. Fungsi reproduksi, di mana terjadi gangguan hipotalamus-hipofisis-gonad aksis (Machrina, 2009).

Pemberian MSG 4 g/kg BB secara intraperitoneal pada tikus yang baru lahir selama 2 hari sampai usia 10 hari dan diperiksa pada usia prapubertas dan dewasa, pada usia prapubertas terjadi hiperleptinemia, hiperadiposit, dan peningkatan kadar kortikosteron, penurunan berat testis, jumlah sel sertoli dan sel leydig per testis, serta penurunan kadar *Luteinizing Hormone* (LH), *Folicle Stimulating Hormone* (FSH), *Thyroid* (T), dan *Free T4* (FT4). Sementara pada saat dewasa memperlihatkan hiperleptimia yang lebih tinggi dan penurunan kadar FSH dan LH dan tidak nampak perubahan pada struktur testis (Franca, 2006).

Pada penelitian dengan menggunakan tikus jantan yang diberi MSG 4 g/kg BB secara intraperitoneal selama 15 hari dan 30 hari memperlihatkan pengaruhnya berupa penurunan berat testis, jumlah sperma dan peningkatan jumlah sperma yang rusak atau abnormal (Nayanatara, 2008). Penelitian lain dilakukan pada anak mencit jantan dan betina yang baru dilahirkan dengan melakukan penyuntikan subkutan dari hari ke-2 sampai hari ke-11, dengan dosis berangsur-angsur meningkat, dari 2,2 sampai 4,2 mg/kg BB. Ternyata setelah dewasa, bila mencit jantan dikawinkan dengan mencit betina yang diberi MSG, maka jumlah kehamilan dan jumlah anak berkurang secara bermakna pada mencit betina yang diberi MSG. Pada mencit betina dan mencit jantan yang diberi MSG, terjadi penurunan berat kelenjar endokrin, yaitu pada kelenjar hipofisis, tiroid, ovarium, dan testis (Sukawan, 2008).

### **2.3 Radikal Bebas dan Antioksidan**

Radikal bebas adalah molekul yang kehilangan elektron, sehingga molekul tersebut menjadi tidak stabil dan selalu berusaha mengambil elektron dari molekul lain. Radikal bebas dapat dihasilkan dari hasil metabolisme tubuh dan faktor eksternal seperti hasil penyinaran ultra violet, zat kimiawi dalam makanan dan polutan lain.

Penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas bersifat kronis, yaitu dibutuhkan waktu bertahun-tahun untuk penyakit tersebut menjadi nyata. Tubuh manusia, sebenarnya dapat menghasilkan antioksidan tetapi jumlahnya sering sekali tidak cukup untuk menetralkan radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh (Tuminah, 2000).

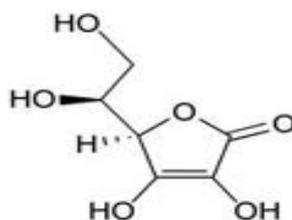
Antioksidan merupakan senyawa dalam kadar rendah mampu menghambat oksidasi molekul target sehingga dapat melawan atau menetralkan radikal bebas. Dikenal ada tiga kelompok antioksidan, yaitu antioksidan enzimatik, antioksidan pemutus rantai dan antioksidan logam transisi terikat protein. Yang termasuk antioksidan enzimatik adalah superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathion peroksidase (GPx), glutathion reduktase (GR) dan seruloplasmin. Mekanisme kerja antioksidan enzimatik adalah mengkatalisis pemusnahan radikal bebas dalam sel. Antioksidan pemutus rantai adalah molekul kecil yang dapat menerima atau memberi elektron dari atau ke radikal bebas, sehingga membentuk senyawa baru stabil, misal vitamin E dan vitamin C. Antioksidan logam transisi terikat protein bekerja mengikat ion logam mencegah radikal bebas (Sudaryanti, 1999).

Apabila ada ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan akan terjadi suatu keadaan yang disebut dengan stres oksidatif. Stres oksidatif adalah keadaan dimana tingkat kelompok oksigen reaktif (ROS) yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen. Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas yang akan bereaksi dengan lemak, protein, dan asam nukleat seluler sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu (Arief, 2006).

## **2.4 Vitamin C**

Vitamin C adalah kristal putih yang mudah larut dalam air. Dalam keadaan kering vitamin C cukup stabil, tetapi dalam keadaan larut, vitamin C mudah rusak karena bersentuhan dengan udara (oksidasi) terutama bila terkena panas (Almatsier, 2009). Bentuk utama dari asam askorbat adalah L-ascorbic dan dehydroascorbic acid. Kebanyakan spesies mamalia dapat mensintesis asam askorbat kecuali manusia dan primata lainnya, marmut dan kelelawar. Hal ini disebabkan karena mereka tidak

memiliki enzim gulonolakton oksidase yang sebenarnya sangat penting dalam mensintesis prekursor asam askorbat. 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 (Luck, 1995).



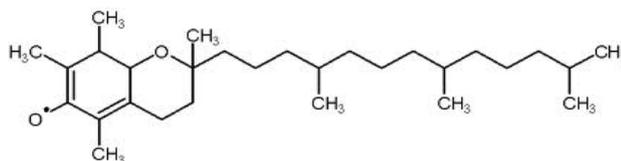
**Gambar 2.2 Struktur kimia vitamin C**

Vitamin C banyak dijumpai di dalam buah-buahan dan sayuran segar seperti jeruk, lemon, semangka, strawberry, mangga, nenas, sayuran yang berwarna hijau, tomat, brokoli dan kembang kol. Fungsi vitamin C di dalam tubuh berhubungan dengan sifat alamiahnya sebagai antioksidan. Meskipun mekanismenya yang tepat belum diketahui, tetapi tampaknya vitamin C berperan serta di dalam banyak proses metabolisme yang berlangsung di dalam jaringan tubuh. Vitamin C adalah bahan yang kuat kemampuan reduksinya dan bertindak sebagai antioksidan dalam reaksi-reaksi hidroksilasi (Almatsier, 2009).

Vitamin C memiliki tiga aksi biologis dalam kaitannya untuk mempertahankan fungsi reproduksi, masing-masing tergantung pada perannya sebagai agen pereduksi yang diperlukan untuk proses biosintesis kolagen, hormon steroid, dan hormon peptida. Vitamin C memberikan efek baik kepada integritas dari struktur tubular maupun terhadap fungsi sperma. Defisiensi vitamin C telah lama dihubungkan dengan jumlah sperma yang rendah dan peningkatan jumlah sperma yang abnormal. Pada beberapa penelitian telah dibuktikan bahwa asupan vitamin C dapat memperbaiki kualitas sperma. Efek yang menguntungkan dari vitamin C ini adalah hasil dari pemecahan radikal bebas yang sering timbul akibat polusi lingkungan dan metabolisme seluler yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif dari DNA (Luck, 1995).

## 2.5 Vitamin E

Vitamin E (*Tocopherol*), adalah vitamin yang larut baik dalam lemak yang melindungi tubuh dari radikal bebas. Vitamin E juga berfungsi mencegah penyakit hati, mengurangi kelelahan, membantu memperlambat penuaan karena oksidasi, mensuplai oksigen ke darah sampai dengan ke seluruh organ tubuh. Vitamin E juga menguatkan dinding pembuluh kapiler darah dan mencegah kerusakan sel darah merah akibat racun. Vitamin ini juga membantu mencegah sterilitas dan destrofi otot. Vitamin E merupakan vitamin yang larut dalam lemak yang terdiri dari campuran substansi tokoferol dan tokotrietinol, pada manusia  $\alpha$ -tokoferol merupakan vitamin E yang paling penting untuk aktifitas biologis tubuh (Frei, 1994).



**Gambar 2.3 Struktur kimia vitamin E**

Fungsi utama vitamin E adalah sebagai antioksidan yang larut dalam lemak dan mudah memberikan hidrogen dari gugus hidroksil (O-H) pada struktur cincin ke radikal bebas. Bila menerima hidrogen, radikal bebas menjadi tidak reaktif. Pembentukan radikal bebas terjadi dalam tubuh pada proses metabolisme aerobik normal pada waktu oksigen secara bertahap direduksi menjadi air. Radikal bebas yang dapat merusak itu juga diperoleh tubuh dari benda-benda polusi, ozon, dan asap rokok (Almatsier, 2009).

Penelitian terhadap kualitas semen pada kelinci jantan yang diberikan vitamin E dan minuman suplemen dapat mengurangi produksi radikal bebas dan dapat memperbaiki kualitas cairan semen kelinci. Vitamin E sedikit jumlahnya pada cairan semen laki-laki infertil. Vitamin E meningkatkan jumlah sperma pada laki-laki infertil dengan dosis antara 200-1000 mg/hari. Penelitian terhadap testis tikus yang diberi cadmium (Cd) dengan memberikan vitamin E dengan dosis 100 mg/kg berat badan meningkatkan jumlah sperma, menurunkan persentase sperma abnormal, dan meningkatkan aktifitas enzim antioksidan (Agarwal *et al.*, 2005).

## **2.6 Testis**

Testis adalah gonad jantan. Testis terbentuk selama gestasi sebagai respon terhadap sintesis androgen oleh mudigah jantan. Androgen primer adalah testosteron, pada manusia sintesisnya di mulai pada usia kehamilan 8 minggu. Selama masa gestasi dini, testis janin terletak di dalam rongga abdomen. Pada usia gestasi sekitar 6 bulan, testis turun dari rongga abdomen melalui kanalis inguinalis ke dalam kantong eksternal, yang disebut skrotum. Pembuluh-pembuluh darah, saraf, dan corda penunjang juga ikut turun dari rongga abdomen secara bersamaan. Setelah turun, lubang kanalis bagian abdomen tertutup. Skrotum terletak di sebelah dorsal penis, dan karena letaknya di luar, suhunya lebih rendah dari pada tubuh. Hal ini memberikan kondisi optimum bagi spermatogenesis, atau pembentuk sperma (Corwin, 2008).

### **2.6.1 Fungsi Testis**

Testis berfungsi menghasilkan sperma dan mengeluarkan testosteron. Sekitar 80% massa testis terdiri dari tubulus seminiferus yang di dalamnya berlangsung proses spermatogenesis. Sel Leydig atau sel interstitial yang terletak di jaringan ikat antara tubulus-tubulus seminiferus 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).

### **2.6.2 Histologis Testis**

Tubulus seminiferus mengandung banyak sel epitel germinativum yang berukuran kecil sampai sedang yang dinamakan spermatogonia, yang terletak dalam dua sampai tiga lapisan sepanjang pinggir luar epitel tubulus. Sel-sel ini terus mengalami proliferasi untuk melengkapi mereka kembali, dan sebagian dari mereka

berdiferensiasi melalui stadium-stadium definitif perkembangan untuk membentuk sperma (Guyton, 1990).

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 fibroblas dan sel otot polos yang disebut dengan sel mioid. Kontraksi sel mioid ini dapat mengubah diameter tubulus seminiferus dan membantu pergerakan spermatozoa. Setiap tubulus ini dilapisi oleh epitel berlapis majemuk. Pada manusia garis tengah dari tubulus seminiferus lebih kurang 150-250  $\mu\text{m}$  dan panjangnya 30-70 cm. Panjang seluruh tubulus satu testis mencapai 250 m (Juncqueira, 1995).

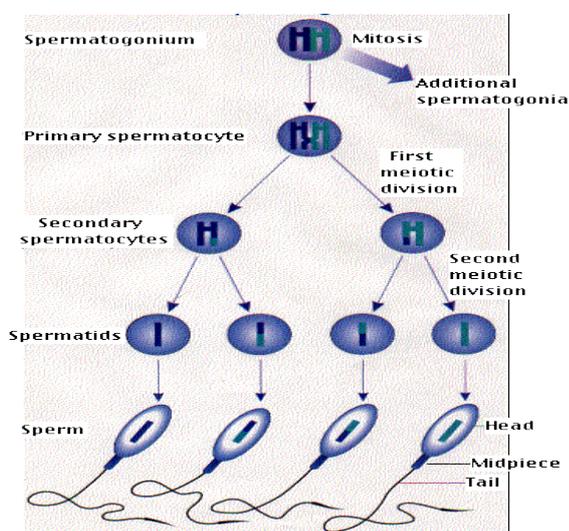
Tubulus seminiferus merupakan tubulus yang bermuara di suatu saluran *rete* testis. Irisan tubulus seminiferus memperlihatkan adanya epitel germinal, terdiri dari dua macam sel yaitu sel spermatogenik dan sel non spermatogenik. Epitel germinal terdiri dari spermatogonium, spermatosit dan spermatid. Sel spermatogenik terdiri dari 6-8 lapis sel yang berada pada membran basalis. Sel spermatogenik adalah derivat gamet terdiri dari spermatogonia, spermatosit, spermatid dan spermatozoa. Sel nonspermatogenik disebut dengan sel sertoli terletak berseling dengan sel spermatogenik, puncak mencapai lumen tubulus tingginya setebal epitel germinal. Epitel germinal ini disebut dengan epitel seminiferus yang dikelilingi jaringan fibrosa konektivus yang tipis. Sel sertoli merupakan sel non spermatogenik yang berperan memberikan dukungan dan nutrisi dalam perkembangan spermatozoa (Yatim, 1990).

Tubulus seminiferus mengandung jaringan interstisial. Jaringan interstisial disebut dengan sel leydig yang berukuran besar. Sel 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 bervakuola secara mikroskopis. Inti selnya mengandung butir-butir kromatin kasar dan anak inti yang jelas. Umumnya pula dijumpai sel yang memiliki dua inti. Sitoplasma sel banyak 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, 1995).

### 2.6.3 Spermatogenesis

Spermatogenesis adalah suatu proses kompleks yang meliputi pembelahan mitosis yang memproduksi sejumlah besar sel, pembelahan meiosis untuk menghasilkan keturunan dengan jumlah kromosom setengah dari jumlah kromosom induknya (haploid), dan diferensiasi sel spermatid menjadi spermatozoa (Guyton, 1990).



**Gambar 2.4 Skema spermatogenesis**

Spermatogenesis berlangsung di epitel germinal, terbagi dalam tiga tahap yaitu spermatositogenesis, meiosis, dan spermiogenesis. Tahap spermatositogenesis adalah proses perkembangan spermatogonium menjadi spermatosit. Pada tahap meiosis terjadi dua sub tahap yaitu meiosis I dan meiosis II, merupakan proses perkembangan spermatosit menjadi spermatid. Tahap spermiogenesis merupakan proses transformasi yaitu perubahan bentuk dan komposisi spermatid yang bundar menjadi bentuk cebong yang memiliki kepala, leher, dan ekor yang dapat bergerak. Spermatogenesis terjadi secara berkala pada tubulus seminiferus dan membentuk suatu siklus disebut siklus epitelium seminiferus (Yatim, 1990).

Pada tahap pertama spermatogenesis, spermatogonia primitif berkumpul tepat di tepi membran basal dari sel epitel germinativum, disebut spermatogonia tipe A, membelah empat kali untuk membentuk 16 sel yang sedikit lebih berdiferensiasi yaitu spermatogonia tipe B. Pada tahap ini spermatogonia bermigrasi ke arah sentral di antara sel-sel Sertoli (Guyton 1990).

Pada tahap meiosis, setiap spermatogonium dimodifikasi secara bertahap dan membesar untuk membentuk suatu spermatosit primer yang besar. Setiap spermatosit terbagi dua menjadi spermatosit sekunder. Pembagian ini disebut sebagai pembagian meiosis pertama. Pada tahap awal pembagian meiosis ini, semua DNA di dalam 46 kromosom bereplikasi. Masing-masing 46 kromosom menjadi dua kromatid yang tetap berikatan bersama pada sentromer, kedua kromatid memiliki gen duplikat dari kromosom tersebut. Spermatosit pertama terbagi menjadi dua spermatosit sekunder, yang setiap pasang kromosom berpindah sehingga ke-23 kromosom yang masing-masing memiliki dua kromatid, menuju ke salah satu spermatosit sekunder sementara 23 kromosom yang lain menuju ke spermatosit sekunder yang lain. Pembagian meiosis kedua terjadi dimana kedua kromatid dari setiap 23 kromosom berpisah pada sentromer, membentuk dua pasang 23 kromosom, satu pasang dibawa ke spermatid yang pertama dan satu pasang yang lain dibawa ke spermatid yang kedua (Guyton 1990).

Proses selanjutnya adalah spermiogenesis, yang mencakup pembentukan akrosom, pepadatan dan pemanjangan inti, pembentukan flagelum, dan pengurangan sebagian besar sitoplasmanya. Hasil akhirnya adalah spermatozoa matang, yang kemudian dilepaskan ke dalam lumen tubulus seminiferus (Junqueira dan Carneiro 1995).