

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Monosodium glutamat atau MSG merupakan zat aditif yang secara luas digunakan diberbagai negara sebagai penyedap makanan yang akan disajikan (El-Shobaki *et al.*, 2016). Penggunaan MSG tidak hanya dalam masakan rumahan, namun secara luas ditambahkan pada sebagian besar olahan makanan yang diproduksi oleh industri makanan maupun restoran (Ardyanto, 2004).

Monosodium glutamat terdiri atas 12% natrium, 78% asam glutamat, dan 10% air (Eweka *et al.*, 2011; Campbell, 2014). Asam glutamat merupakan kandungan yang terdapat secara alamiah pada berbagai macam bahan makanan seperti kacang kedelai, daging, unggas, susu, seafood, dan air susu ibu (ASI). Terdapat beberapa bahan makanan yang secara alami memiliki kandungan asam glutamat bebas yang cukup tinggi seperti tomat (246 mg/100g), jagung (106 mg/100g), dan keju (keju parmesan, 1680mg/100g). Mengkonsumsi salah satu dari bahan makanan diatas akan meningkatkan jumlah konsumsi MSG sebesar $\pm 10\text{mg/kg}$ (Munasiah, 2020).

Berdasarkan laporan dari Information Handling Services (2018), Asia merupakan produsen MSG terbesar yakni 94% dari kapasitas produksi di dunia. Taiwan, China, Vietnam, Thailand, dan Indonesia merupakan negara utama produsen MSG. China merupakan negara terbesar sebagai produsen, pengekspor serta konsumen MSG. Indonesia sendiri menempati posisi kedua sebagai negara pengekspor dan konsumen MSG. Peningkatan standar hidup, perubahan pola

makan, perkembangan industri pengolahan makanan, dan peningkatan urbanisasi menjadi faktor yang menyebabkan pertumbuhan konsumsi MSG di Indonesia.

Merujuk dari *Joint Expert Committee on Food Additives* (JECFA), menyatakan bahwa MSG boleh digunakan dalam pangan dengan *Acceptable Daily Intake not specified* (ADI *not specified*), yang berarti jumlah asupan MSG dalam makanan tidak ada takaran tertentu dalam penggunaannya untuk mencapai efek atau rasa yang diinginkan (BPOM RI, 2013). Berdasarkan *Federation of American Societies for Experimental Biology* (FASEB) dosis aman dalam mengkonsumsi MSG yaitu tidak lebih dari 3,0 gram per hari atau hampir setara dengan ¼ sendok teh. Menurut FAO/WHO, batas konsumsi MSG yang diperbolehkan sebanyak 120 mg/kgBB/hari (Ratnani, 2009).

Konsumsi MSG rata-rata di Eropa adalah 0,3-0,5 g/hari, dan di Asia sebesar 1,2-1,7g/hari. Secara umum asupan MSG sebesar 16,0 mg/kg berat badan, masih dianggap aman (Beyreuther *et al.*, 2007). Permasalahan yang terjadi adalah konsumsi MSG yang berlebihan sering kali tidak disadari oleh konsumen dikarenakan ketidaktahuan konsumen terhadap jumlah MSG yang ditambahkan pada makanan siap saji (Wiati dan Armalina, 2015).

Insiden terjadinya efek samping setelah mengkonsumsi MSG pertama kali dilaporkan pada tahun 1968 dan dikenal dengan istilah *Chinese Restaurant Syndrome*. Gejala yang ditunjukkan termasuk mati rasa pada bagian belakang leher dan lengan, kelemahan, dan palpitasi (Geha *et al.*, 2000). Berbagai penelitian pada hewan coba juga telah membuktikan bahwa MSG dapat memberikan efek negatif terhadap berbagai organ seperti hati, otak, timus, dan ginjal.

Penelitian yang dilakukan oleh Hazzaa *et al.* (2020), pemberian MSG 4g/kgBB pada tikus selama 7 hari mengakibatkan perubahan struktur hipokampus dan secara signifikan menurunkan ketebalan lapisan serta jumlah sel piramid di daerah *Cornu Ammonis* (CA1 and CA3). Selain itu sel piramid menunjukkan *disarrangement*, degenerasi, dan piknosis pada nukleus. Paparan MSG juga meningkatkan konsentrasi MDA, ekspresi protein dari *glial fibrillary acidic protein* (GFAP), dan *caspase-3*, disamping itu juga menurunkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD). Pada penelitian yang dilakukan oleh Widayati dkk. (2018) juga menunjukkan adanya peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada mencit yang dipapar MSG dengan dosis 4mg/gBB selama 35 hari.

Dalam penelitian lain paparan MSG dalam dosis tinggi juga terbukti dapat menurunkan jumlah sel purkinje serta koordinasi motorik pada tikus yang diinduksi MSG dengan dosis 3.5 mg/gBB selama 10 hari (Prastiwi *et al.*, 2015). Degenerasi sel purkinje berupa piknosis serta sitoplasma yang lebih gelap juga ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Hashem *et al.* (2011) pada tikus yang dipapar MSG dengan dosis 3 g/kgBB selama 14 hari.

Konsumsi MSG yang berlebihan dapat berefek pada peningkatan produksi *reactive oxygen spesies* (ROS) dalam otak. Apabila antioksidan endogen sudah tidak mampu lagi menetralkan ROS yang terbentuk, maka akan mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid oleh ROS yang berujung pada kematian sel neuron yang dikenal dengan istilah *glutamate induced excitotoxicity* (Anurogo dan Ikrar, 2014). Untuk mencegah hal tersebut, perlu diberikan antioksidan eksogen untuk membantu meredakan efek toksik dari ROS.

Antioksidan merupakan molekul yang mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi dan kerusakan sel yang diakibatkan oleh akumulasi ROS. Antioksidan yang umum dipakai adalah vitamin C dan vitamin E, selain itu dapat juga menggunakan antioksidan alami seperti madu, karena dipercaya memiliki lebih sedikit efek samping dan khasiat yang lebih baik (Dalimartha, 2007).

Madu yang tersusun dari karbohidrat, asam amino, protein, organik asam, vitamin, mineral, dan berbagai fitokimia lain sebagai sumber antioksidan alami yang baik. Madu mengandung antioksidan enzimatis yaitu katalase, glukosa oksidase, dan peroksidase, serta antioksidan non-enzimatis yaitu asam askorbat, flavonoid, asam amino, dan protein (Pontis *et al.*, 2014). Madu *Apis dorsata* termasuk jenis madu multifloral dan tidak mengandung residu pestisida sehingga aman untuk dikonsumsi (Raghuveer dan Basavarajappa, 2013). Madu *Apis dorsata* mengandung senyawa fenol dan flavonoid dengan aktifitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan madu *Apis mellifera* maupun *Apis cerana* (Kishore *et al.*, 2011; Moniruzzaman *et al.*, 2013).

Antioksidan yang terkandung di dalam madu akan bekerja dengan cara mendonorkan elektron kepada radikal bebas sehingga akan menjadi molekul yang lebih stabil. Selain itu, antioksidan juga bertindak sebagai penangkap radikal bebas yang terbentuk (*free radical scavenger*) sehingga dapat meminimalisir terjadinya stres oksidatif (Sayuti dan Yenrina, 2015).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi neuroprotektif madu hutan *Apis dorsata* terhadap mencit (*Mus musculus*) yang dipapar MSG. Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi referensi ilmiah untuk mencegah

terjadinya kerusakan otak yang diakibatkan oleh paparan monosodium glutamat dengan cara mengkonsumsi madu hutan *Apis dorsata*.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Apakah pemberian madu hutan *Apis dorsata* dapat mempertahankan jumlah neuron piramid normal pada cerebrum mencit (*Mus musculus*) yang dipapar dengan monosodium glutamat (MSG)?.
2. Apakah pemberian madu hutan *Apis dorsata* dapat mempertahankan jumlah neuron purkinje normal pada cerebellum mencit (*Mus musculus*) yang dipapar dengan monosodium glutamat (MSG)?.

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini adalah:

1. Untuk membuktikan pemberian madu hutan *Apis dorsata* dapat mempertahankan jumlah neuron piramid normal pada cerebrum mencit (*Mus musculus*) yang dipapar dengan monosodium glutamat (MSG).
2. Untuk membuktikan pemberian madu hutan *Apis dorsata* dapat mempertahankan jumlah neuron purkinje normal pada cerebellum mencit (*Mus musculus*) yang dipapar dengan monosodium glutamat (MSG).

1.4. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat teoritis

Hasil dari penelitian ini akan berguna sebagai dasar teori dan referensi bagi penelitian selanjutnya terhadap potensi madu hutan *Apis dorsata* dalam

mempertahankan jumlah neuron piramid pada korteks cerebrum dan neuron purkinje pada korteks cerebellum mencit (*Mus musculus*) yang dipapar dengan monosodium glutamat (MSG).

1.5.2. Manfaat praktis

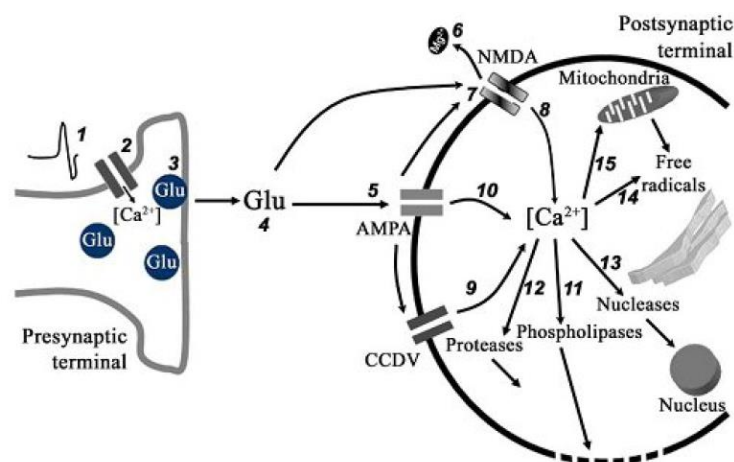
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait khasiat madu hutan *Apis dorsata* sebagai sumber antioksidan alami yang potensial untuk mengurangi efek neurodegeneratif pada otak dengan cara menangkal produksi radikal bebas akibat paparan MSG yang berlebihan.

1.5. Landasan Teori

Glutamat yang terdapat dalam MSG merupakan glutamat dalam bentuk bebas, sehingga konsumsi MSG yang berlebihan dapat dengan cepat meningkatkan kadar glutamat plasma darah (Abass dan El-Haleem, 2011). Asam glutamat merupakan neurotransmitter utama pada sistem saraf pusat, yang berperan penting dalam proses komunikasi yang kompleks. Beberapa bagian pada otak seperti korteks, hipotalamus, dan cerebellum diketahui memiliki jumlah reseptor glutamat yang tinggi, sehingga otak sangat sensitif terhadap jumlah glutamat berlebih di tubuh (Blaylock, 2000)

Akumulasi asam glutamat yang berlebihan dapat menimbulkan gangguan homeostasis pada otak. Glutamat bekerja dengan cara berikatan pada reseptor AMPA yang mengakibatkan influks ion natrium dan effluks ion kalium sehingga terjadi depolarisasi *postsynaptic terminal*. Proses tersebut turut mengaktifkan reseptor NMDA yang memicu aliran influks ion kalsium (McDonald dan Johnston, 1990; Foran and Trotti, 2009).

Influks ion kalsium yang berlebihan pada neuron akibat akumulasi glutamat akan mengakibatkan kerja yang berlebihan serta *dysregulated activation* dari reseptor glutamat, terutama reseptor-reseptor NMDA yang merupakan reseptor glutamat yang paling permeabel terhadap ion kalsium (Camacho dan Massieu, 2006). Rangkaian mekanisme tersebut akan menimbulkan *cascade reaction excitotoxicity* dengan memproduksi *eicosanoids*, pelepasan enzim *phospholipase*, *protease*, *endonuclease*, *phosphatase*, *nitric oxide synthase*, dan peroksidasi lipid serta terbentuknya ROS yang dapat mengakibatkan kematian sel secara eksitotoksik, peroksidasi lipid, peroksidasi protein, dan kerusakan DNA (Gambar 1.1.) (Lee *et al.*, 2009; Rama dan Garcia, 2016).



Gambar 1.1. Mekanisme *excitotoxicity* (Camacho dan Massieu, 2006).

Madu mengandung antioksidan enzimatis yaitu katalase, glukosa oksidase, dan peroksidase, serta antioksidan non enzimatis yaitu asam askorbat, flavonoid, asam amino, dan protein (Pontis *et al.*, 2014). Senyawa fenol dan flavonoid yang terkandung dalam madu *Apis dorsata* memiliki aktifitas antioksidan yang lebih

tinggi dibandingkan dengan madu jenis lain (Kishore *et al.*, 2011; Moniruzzaman *et al.*, 2013). Antioksidan akan bekerja dengan cara menjadi donor elektron sehingga akan mengubah radikal bebas yang terbentuk menjadi lebih stabil. Selain itu, antioksidan juga bertindak sebagai penangkap radikal bebas yang terbentuk (*free radical scavenger*) (Sayuti dan Yenrina, 2015).

1.6. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. Pemberian madu hutan *Apis dorsata* pada mencit (*Mus musculus*) yang dipapar monosodium glutamat (MSG) dapat mempertahankan jumlah neuron piramid normal pada cerebrum.
2. Pemberian madu hutan *Apis dorsata* pada mencit (*Mus musculus*) yang dipapar monosodium glutamat (MSG) dapat mempertahankan jumlah neuron purkinje normal pada cerebellum.