

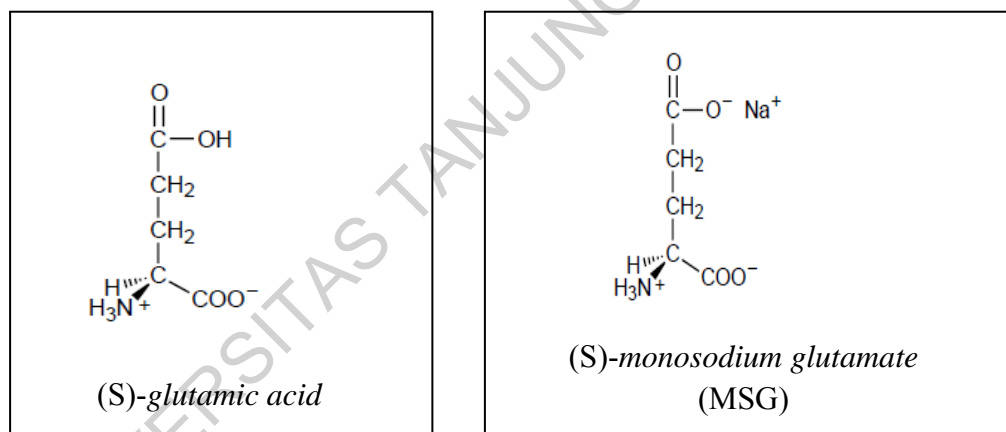
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. MONOSODIUM GLUTAMAT (MSG)

##### 2.1.1. Sifat Kimia

Monosodium glutamat (MSG) atau secara kimia sering dikenal sebagai penyedap rasa, adalah satu dari asam amino yang umumnya sering ditemukan di alam.<sup>1</sup> L-glutamat memiliki gugus kimia yang sama dengan asam L-glutamat, dan asam (S)-glutamat. MSG mengandung 78% asam glutamat, 22% garam natrium, dan air.<sup>12</sup>



Gambar 2.1. Struktur Kimia Asam Glutamat dan MSG<sup>13</sup>

MSG pertama kali diisolasi pada tahun 1866 oleh seorang ahli kimia Jerman, Ritthausen, melalui proses hidrolisis dari gliadin, tetapi belum diketahui penggunaannya sebagai penyedap rasa makanan. Pada tahun 1908, seorang ahli kimia bernama Kikunae Ikeda berhasil mengisolasi MSG dari tanaman *Laminaria japonica*, yang banyak digunakan sebagai penyedap makanan. Penemuan ini melengkapi 4 jenis rasa sebelumnya yaitu asam, asin, manis, dan pahit. Sehingga ditemukan rasa baru, yaitu rasa *umami* (umai yang dalam bahasa Jepang berarti lezat).<sup>14</sup>

### 2.1.2. Metabolisme Glutamat

Glutamat berfungsi sebagai sumber energi pada beberapa jaringan di tubuh manusia, dan merupakan sebuah substrat untuk pembentukan dari glutathion yang merupakan antioksidan utama pada beberapa organ tubuh manusia. Glutamat juga berfungsi sebagai substrat untuk sintesis protein, prekursor anabolik untuk pertumbuhan otot, pengatur keseimbangan asam basa di ginjal, substrat untuk pembentukan urea di hati, substrat untuk pembentukan glukosa (glukoneogenesis), transpor nitrogen di dalam organ tubuh, prekursor untuk neurotransmitter lainnya, prekursor untuk pembentukan nukleotida, serta sintesis asam nukleat.<sup>15</sup>

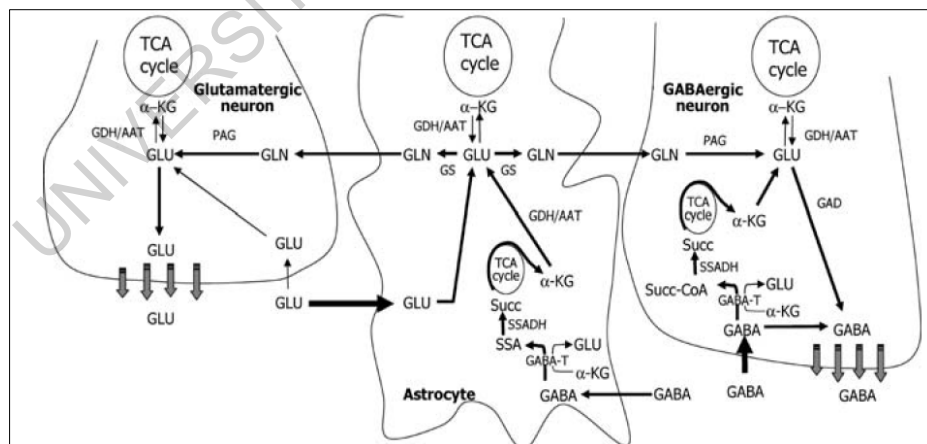
Glutamat termasuk dalam asam amino nonesensial karena dapat dihasilkan di dalam tubuh. Glutamat dari makanan berprotein dan beberapa protein endogen lainnya dicerna di usus menjadi asam amino dan beberapa peptida. Glutamat di serap di sel mukosa usus dengan menggunakan sistem transpor spesifik untuk asam amino, dan bergantung pada konsentrasi ion  $\text{Na}^+$ . Peptida diubah menjadi asam-asam amino yang lebih sederhana, sementara glutamat mengalami proses metabolisme. Glutamat di metabolisme di jaringan melalui proses deaminasi oksidatif atau transaminasi dengan piruvat untuk menghasilkan asam oksaloasetat atau  $\alpha$ -ketoglutarat yang akan memasuki siklus asam sitrat, serta dihasilkan juga alanin. Di hati, glutamat akan di metabolisme dan dihasilkanlah laktat.<sup>16</sup> Jika terjadi konsumsi glutamat berlebihan, kadar glutamat dalam darah akan meningkat.<sup>17</sup>

Metabolisme dari glutamat di otak terjadi pada sel saraf glutamatergik, astrosit, dan sel saraf GABAergik. Glutamat yang terdapat di sel saraf glutamatergik akan dilepaskan di celah sinaps untuk ditangkap oleh reseptor pasca sinaps, atau dirubah menjadi  $\alpha$ -ketoglutarat, yang dikatalisasi oleh glutamat dehidrogenase (GDH), atau aspartat aminotransferase (AAT), dan selanjutnya memasuki siklus krebs/siklus asam sitrat. Glutamat dapat juga dirubah menjadi glutamin melalui glutamin sintetase. Siklus glutamat-glutamin ini merupakan suatu proses

yang reversibel, sehingga glutamin dapat dirubah kembali menjadi glutamat melalui glutaminase. Kedua proses ini menggunakan ATP.<sup>18-20</sup>

Di astrosit, glutamat dirubah menjadi glutamin atau masuk ke dalam siklus krebs. Hal ini bergantung pada konsentrasi dari glutamat eksternal. Konsentrasi glutamat berkisar antara 1-10  $\mu\text{M}$  di cairan serebrospinal dan 0,5-4  $\mu\text{M}$  di cairan ekstraseluler otak. Jika konsentrasi glutamat eksternal tinggi, maka glutamat di astrosit akan dirubah menjadi  $\alpha$ -ketoglutarat dan memasuki siklus krebs. Jika konsentrasi glutamat eksternal rendah, glutamat akan dirubah menjadi glutamin.<sup>21,22</sup>

Hal berbeda terjadi pada sel saraf GABAergik, glutamin yang dilepaskan oleh sel glia/astrosit akan dirubah menjadi glutamat. Glutamat selanjutnya akan dirubah oleh glutamat dekarboksilase menjadi GABA. GABA dapat dirubah kembali menjadi glutamat melalui siklus krebs. Siklus glutamat-glutamin, glutamat-GABA, dan glutamat- $\alpha$ -ketoglutarat terjadi secara reversibel dan seimbang, serta siklus ini berfungsi untuk menjaga pengambilan secara cepat glutamat, untuk menjaga agar konsentrasi glutamat di eksternal tetap rendah.<sup>23</sup>



**Gambar 2.2. Metabolisme glutamat (Glu), glutamin (Gln), dan asam gamma-aminobutirik (GABA) di sel saraf glutamatergik, astrosit, dan sel saraf GABAergik, serta enzim yang berperan dalam metabolisme.** GDH, glutamat dehidrogenase; AAT, aspartat aminotransferase; GS, glutamin sintetase; GABA-T, GABA transaminase; Succ, suksinat; SSA, suksinat semialdehid; SSA-DH, suksinat semialdehid dehidrogenase;  $\alpha$ -KG,  $\alpha$ -ketoglutarat; PAG, glutaminase; GAD, asam glutamat dekarboksilase; TCA cycle, siklus asam sitrat.<sup>21,22</sup>

### 2.1.3. Reseptor Glutamat di Sel Saraf

Glutamat adalah satu dari banyak asam amino yang ditemukan di alam dan komponen utama dari protein-protein dan peptida-peptida di jaringan tubuh. Glutamat juga dihasilkan di tubuh dan memainkan peranan dalam metabolisme manusia.<sup>2</sup>

Glutamat adalah neurotransmitter eksitatorik, yang banyak ditemukan di otak dan korda spinalis. Area-area dengan konsentrasi tinggi terdapat pada korteks serebri, hipokampus, dan serebelum. Glutamat berperan dalam proses fisiologis. Glutamat membantu dalam diferensiasi, migrasi, dan daya hidup neuron pada otak yang berkembang melalui pemasukkan dari  $Ca^{2+}$ . Glutamat juga membantu terjadinya potensial jangka panjang, sebuah fenomena elektrokimia dalam konsolidasi memori. Glutamat bebas juga meningkatkan kesukaan terhadap bahan makanan, dan sering digunakan sebagai penyedap makanan dalam bentuk MSG.<sup>24</sup>

Glutamat mengaktifkan reseptor ionotropik (saluran terputut kation) dan reseptor metabotropik (terputut G-protein). Tiga jenis reseptor ionotropik glutamat, adalah NMDA (N-metil-D aspartat), AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionate), dan reseptor Kainat. Hal ini dibedakan berdasarkan sifat agonis spesifiknya. Tiga jenis reseptor ionotropik itu dibedakan lagi menjadi 16 subunit berbeda. Reseptor NMDA terdiri dari 7 subunit, yaitu GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, dan GluN3B. Reseptor AMPA terdiri dari 4 subunit, yaitu GluA1, GluA2, GluA3, dan GluA4. Reseptor Kainat dibedakan menjadi 5 subunit, yaitu GluK1, GluK2, GluK3, GluK4, dan GluK5. Reseptor-reseptor tersebut memiliki karakteristik fisiologi dan farmakologi yang berbeda.<sup>25</sup>

Reseptor AMPA dan reseptor kainat yang terdapat di otak, memacu eksitatori transmisi sinaps yang cepat, yang penting untuk fungsi otak. Reseptor Kainat dan NMDA juga dihasilkan di neuron terminal yang dapat memacu atau mengurangi pelepasan transmitter. Reseptor AMPA juga terdapat di astrosit, dan berperan dalam komunikasi pada otak.

Reseptor NMDA pasca sinaps merupakan komponen yang lambat dalam mengeksitasi potensial sinaps. Reseptor ionotropik glutamat banyak terdapat di korteks, ganglia basal, dan jaras sensoris. Ekspresi dari banyak subtipe reseptor yang berbeda juga menunjukkan perbedaan lokasi pada tiap reseptor di otak.<sup>13</sup> Aktivitas dari gerbang  $Ca^{2+}$  melalui reseptor NMDA juga dipengaruhi oleh reseptor membran lainnya seperti Zink, Magnesium, fensiklidin, dan reseptor glisin.<sup>26</sup> Oleh karena itu, aktivasi dari reseptor NMDA tidak hanya memerlukan ikatan glutamat yang dilepaskan pada sinaps, tetapi juga depolarisasi simultan membran pasca sinaps. Hal ini dicapai melalui aktivitas reseptor AMPA/kainat pada sinaps yang berdekatan dari masukan dari neuron yang berbeda.<sup>27</sup>

Ada 8 reseptor glutamat metabotropik, yaitu mGlu1, mGlu2, mGlu3, mGlu4, mGlu5, mGlu6, mGlu7, dan mGlu8. Reseptor glutamat metabotropik ini dibedakan menjadi 3 grup, yaitu grup I (mGlu1, dan mGlu5 reseptor), grup II (mGlu2, dan mGlu3 reseptor), dan grup III (mGlu4, mGlu6, mGlu7, dan mGlu8). Reseptor glutamat metabotropik ini tersebar pada neuron di sistem saraf pusat. Reseptor grup I terletak di pasca sinaps dan kebanyakan eksitatorik. Dengan meningkatkan intraseluler ( $Ca^{2+}$ ), neuron tersebut memodifikasi respon melalui reseptor glutamat ionotropik. Reseptor grup II dan grup III kebanyakan reseptor pre-sinaps dan aktivasinya cenderung menurunkan transmisi dan eksitabilitas neuronal.<sup>24</sup>

Tabel 2.1 Jenis Reseptor Glutamat di Sel Saraf

No.	Jenis Reseptor	Nama Reseptor	Subunit Reseptor
1.	Iotropik	AMPA (GluA)	GluA1, GluA2, GluA3, dan GluA4
2.	Iotropik	NMDA (GluN)	GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, dan GluN3B
3.	Iotropik	Kainat (GluK)	GluK1, GluK2, GluK3, dan GluK4, dan GluK5
4.	Metabotropik	mGlu	Grup I (mGlu1, dan mGlu5), Grup II (mGlu2, dan mGlu3) Grup III (mGlu4, mGlu6, mGlu7, dan mGlu8)

#### 2.1.4. Efek MSG pada Manusia

Pada tahun 1959, *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika mengelompokkan MSG sebagai *Generally recognized as safe* (GRAS), sehingga tidak perlu ada aturan khusus. Pada tahun 1968, muncul laporan di *New England Journal of Medicine* (NEJM) tentang beberapa keluhan/gangguan setelah makan di restoran china sehingga disebut dengan *Chinese Restaurant Syndrome* yang gejalanya meliputi rasa terbakar di dada, bagian belakang leher, dan lengan bawah; kebas-kebas pada bagian belakang leher yang menjalar ke lengan dan punggung berupa perasaan geli, hangat dan kelemahan di wajah, punggung atas, leher dan lengan, sakit kepala, mual, jantung berdebar-debar, sulit bernapas, mengantuk. Karena komposisinya yang dianggap signifikan dalam masakan itu, MSG diduga sebagai penyebabnya, tetapi belum dilaporkan bukti ilmiahnya.<sup>12</sup>

Ghadimi, et al (1971) menduga bahwa *Chinese Restaurant Syndrome* diakibatkan oleh perubahan glutamat menjadi neurotransmitter lainnya, yaitu asetilkolin melalui siklus asam sitrat. Kondisi ini yang dinamakan dengan asetilkolinosis.<sup>28</sup> Folkers, et al (1981) menduga bahwa *Chinese Restaurant Syndrome* merupakan akibat dari kekurangan vitamin B<sub>6</sub>.<sup>29</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Kenney (1986) menyatakan bahwa iritasi esofagus adalah mekanisme dari gejala yang ditimbulkan oleh MSG.<sup>30</sup>

Selanjutnya pada tahun 1986, *Advisory Committee on Hypersensitivity to Food Constituent* di FDA menyatakan, pada umumnya konsumsi MSG itu aman, tetapi bisa terjadi reaksi jangka pendek pada sekelompok orang. Hal ini didukung juga oleh laporan dari *European Communities (EC) Scientific Committee for Foods* tahun 1991. Untuk itu, FDA memutuskan tidak menetapkan batasan pasti untuk konsumsi MSG. Usaha penelitian masih dilanjutkan, bekerja sama dengan FASEB (*Federation of America Societies for Experimental Biology*) sejak tahun 1992.<sup>31</sup>

Kelompok lainnya adalah penderita asma yang banyak mengeluh meningkatnya serangan setelah mengonsumsi MSG. Munculnya keluhan di kelompok tersebut setelah konsumsi sekitar 0,5-2,5 g MSG.<sup>32</sup>

## **2.2. KORTEKS SEREBRI**

### **2.2.1. Struktur Korteks Serebri**

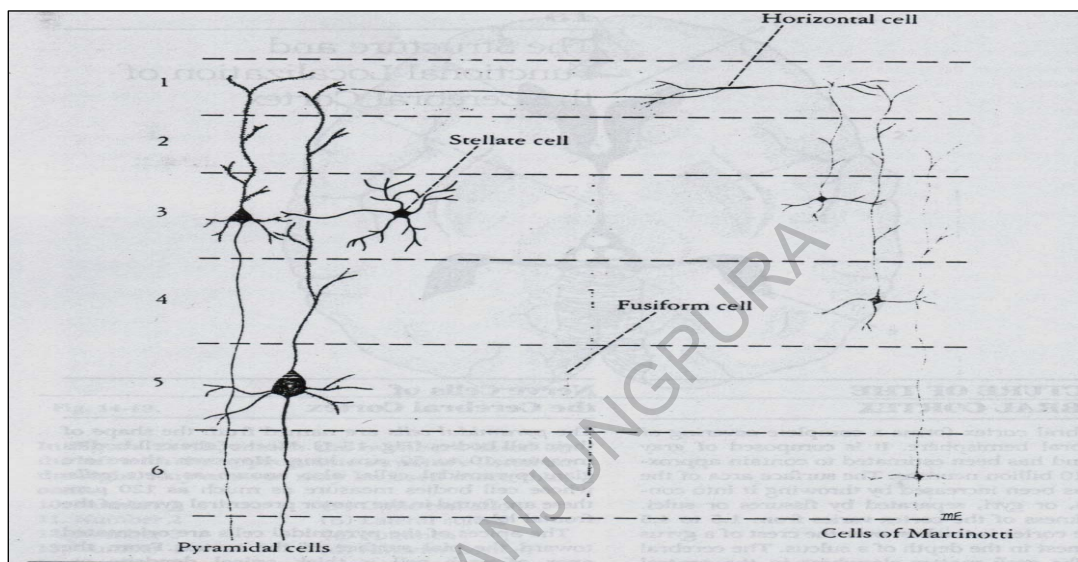
Korteks serebri menutup total hemisfer serebri. Struktur ini terdiri dari substansia abu-abu (grisea) dan diperkirakan mengandung sekitar 10 milyar neuron. Daerah permukaan korteks luas akibat adanya penonjolan atau girus yang dipisahkan oleh fisura atau sulkus. Ketebalan korteks bervariasi dari 1,5-4,5 mm. Korteks paling tebal di puncak girus dan paling tipis di bagian terdalam sebuah sulkus. Korteks serebri seperti substansia grisea pada susunan saraf pusat lainnya terdiri dari campuran sel saraf, serabut saraf, neuroglia, dan pembuluh darah.<sup>7</sup>

### **2.2.2. Gambaran Histologi Korteks Serebri**

Korteks serebri dibagi menjadi 6 lapisan terdiri dari 5 jenis sel saraf yang menunjukkan morfologi yang unik. Lapisan paling atas terletak di kedalaman yang sama dengan pia mater; lapisan keenam, lapisan terdalam, lapisan yang dilapisi oleh substansia alba serebri (**Gambar 3**). Enam lapisan dan komponen dari lapisan tersebut, antara lain:<sup>33</sup>

1. Lapisan molekular terdiri dari sel saraf terminal yang berasal di dalam area negri, sel-sel horizontal, dan neuroglia.
2. Lapisan granula eksterna terdiri dari banyak sel-sel granula (stellata) dan sel-sel neuroglia.
3. Lapisan piramidal eksterna mengandung sel-sel neurologik dan sel-sel piramidal besar, yang meningkat lebih besar dari eksterna ke lapisan interna.
4. Lapisan granula interna adalah lapisan tipis yang dicirikan letaknya tertutup, sel-sel granula kecil, sel-sel piramidal, dan neuroglia. Lapisan ini mempunyai kepadatan sel besar dari korteks serebri

5. Lapisan granula piramidal mengandung sel-sel piramidal besar dan neuroglia
6. Lapisan multiformis terdiri dari sel-sel yang bermacam jenis (sel-sel Martinotti), dan neuroglia.



Gambar 2.3. Tipe-tipe utama neuron di korteks serebri<sup>8</sup>

### 2.2.3. Fungsi Spesifik Area Korteks

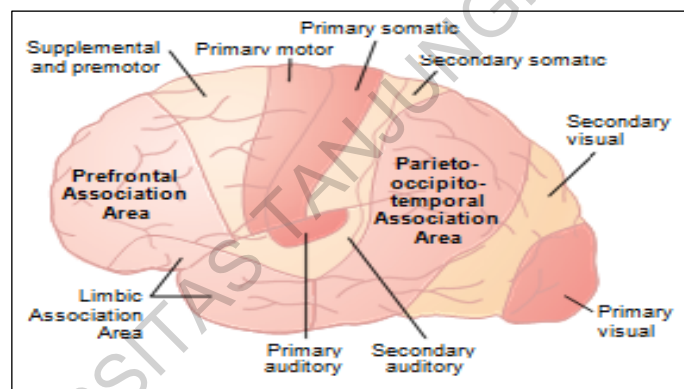
Berdasarkan struktur histologi, korteks serebri memiliki 50 daerah berbatas jelas yang dikenal dengan area broadman. Area-area broadman ini digunakan oleh ahli neurofisiologi untuk membedakan tiap-tiap daerah dengan fungsi yang berbeda pada korteks serebri.

Area fungsional korteks serebri dibagi menjadi area motorik, somatik, sensorik, dan area asosiasi. Area motorik terbagi menjadi area motorik primer, area premotorik, dan area suplemer. Area somatik terbagi menjadi area somatik primer dan sekunder, serta area sensorik yang terbagi menjadi area auditori primer, area auditori sekunder, area visual primer, dan area visual sekunder. Area asosiasi berperan sebagai area yang berperan dalam menerima dan menganalisis sinyal-sinyal yang berasal dari berbagai area di korteks serebri, bisa dari area sensorik, motorik, atau area subkortikal. Area asosiasi secara garis besar terbagi

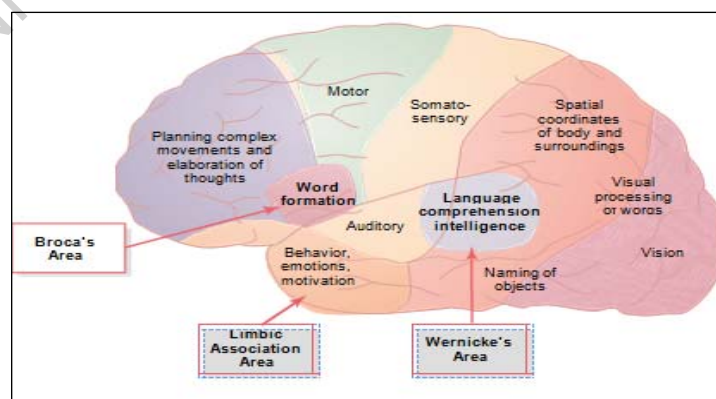


menjadi area asosiasi prefrontal, area asosiasi limbik, dan area asosiasi parieto-oksipitotemporal (**Gambar 3**).

Area asosiasi prefrontal berperan dalam proses merencanakan gerakan kompleks dan perluasan pikiran/ide, serta pembentukan fungsi intelektual. Area asosiasi limbik berperan dalam pembentukan emosi, tingkah laku, dan motivasi. Serta area asosiasi parieto-oksipitotemporal yang memiliki subarea fungsional, seperti area untuk menganalisis koordinasi spasial tubuh, area Wernicke yang berperan dalam pemahaman bahasa, area untuk bahasa visual/penglihatan, dan area untuk penamaan objek (**Gambar 4**).<sup>34</sup>



**Gambar 2.4.** Lokasi area asosiasi, area motorik primer, sekunder, dan area sensori.<sup>34</sup>



**Gambar 2.5.** Lokasi area fungsional korteks serebri.<sup>34</sup>

#### 2.2.4. Sel Piramidal

Sel piramidal merupakan sel saraf terbesar di dalam otak. Pada manusia dan hewan pengerat, badan sel piramidal berukuran rata-rata 20  $\mu\text{m}$ . Dendrit-dendrit piramidal memiliki diameter dengan besar dari setengah mikrometer sampai beberapa mikrometer. Panjang dari sebuah dendrit tunggal biasanya beberapa ratus mikrometer. Karena bercabang, panjang total dendrit dari sebuah sel piramidal dapat mencapai beberapa sentimeter. Sel-sel saraf piramidal di korteks prefrontal memiliki peran dalam pengaturan kemampuan kognitif. Pada mamalia, kompleksitas dari sel-sel piramidal meningkat dari bagian belakang ke bagian depan otak.<sup>35</sup>  
<sup>36</sup> Sel-sel piramidal adalah jenis sel saraf yang ditemukan di area-area otak termasuk korteks serebri, hipokampus, dan di amigdala.<sup>36, 37</sup>



**Gambar 2.6. Gambaran Sel Piramidal di Korteks Serebri.** Tampak gambaran Sel Piramidal (P). 200x. H&E<sup>8</sup>

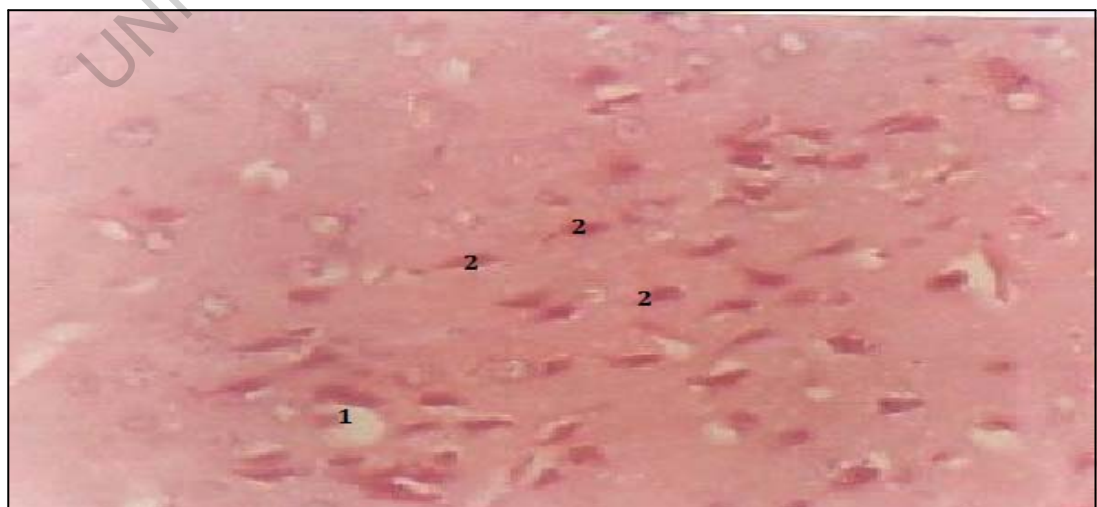
#### 2.3. EKSITOTOKSISITAS MSG PADA SEL SARAF

MSG memiliki kandungan glutamat yang merupakan salah satu jenis asam amino dan dapat bersifat sebagai eksitotoksin jika memicu kerusakan pada berbagai jenis sel saraf. Glutamat sebagai neurotransmitter memiliki kadar yang sangat rendah di cairan ekstraseluler otak, tidak melebihi 8-12  $\mu\text{M}$ . Ketika konsentrasi glutamat meningkat melebihi kadar tersebut, sel saraf tereksitasi secara tidak normal. Pada konsentrasi lebih tinggi lagi, sel mengalami proses kematian sel yang terhambat, yang memicu pada kematian sel saraf.<sup>38</sup>

Rangkaian peristiwa yang menyebabkan kematian sel saraf diduga dipicu oleh aktivisasi reseptor NMDA atau AMPA/kainat yang berlebihan, sehingga memungkinkan masukan  $\text{Ca}^{2+}$  yang signifikan ke dalam sel saraf. Kalsium akan memicu reaksi kaskade, termasuk terbentuknya radikal bebas, produksi eikosanoid, dan peroksidasi lipid, yang akan merusak sel tersebut. Dengan kalsium yang memicu stimulasi, sel saraf menjadi sangat tereksitasi, sampai terjadinya kerusakan sel saraf.<sup>17</sup>

Neurotoksisitas glutamat tersebut diduga merupakan penyebab kerusakan yang terjadi setelah iskemi atau hipoglikemi di otak, selama pelepasan besar-besaran dan gangguan ambilan kembali glutamat dalam sinaps akan menyebabkan stimulasi reseptor glutamat secara berlebihan dan selanjutnya kematian sel.<sup>17</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Musa dan Sunday (2013) menunjukkan adanya gumpalan dari nukleus sel piramidal (piknotik) di lobus frontalis, nukleus yang terdesak ke tepi, pemanjangan badan sel tersebut akibat pajanan MSG, serta granula Nissl yang tersebar ke tepi sitoplasma (kromatolisis) (**Gambar 6**). Hal ini mengindikasikan adanya perubahan atrofi dan degeneratif pada sel piramidal di korteks serebri akibat pajanan MSG. Perubahan degeneratif ini dilaporkan menghasilkan terjadinya kematian sel.<sup>9</sup>



**Gambar 2.7. Gambar Kerusakan Sel Piramidal.** Pada gambar dapat diamati terjadinya penumpukan materi nukleus (1) dan pemanjangan dari sel-sel piramidal (2).250x.H&E.<sup>9</sup>

#### 2.4. KEMAMPUAN REGENERASI SEL SARAF

Sel-sel saraf di sistem saraf pusat (SSP) merupakan sel-sel yang terdiferensiasi di ujung mengakibatkan neuron tersebut tidak mengalami respon proliferaatif terhadap kerusakan, walaupun bukti terakhir menunjukkan bahwa adanya kemungkinan proliferasi sel punca saraf sebagai suatu cara alamiah untuk pergantian neuron tertentu.<sup>39</sup>


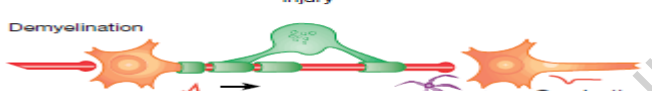
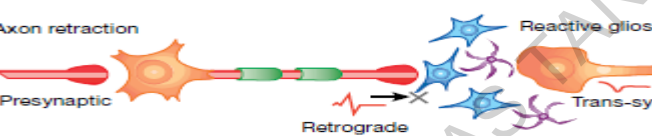
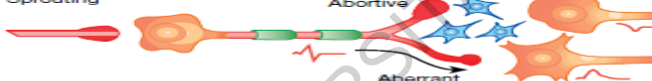

Sel punca saraf adalah subtype dari sel-sel progenitor di sistem saraf yang dapat memperbaiki diri dan menghasilkan sel-sel saraf dan glia. Sel punca saraf ada tidak hanya pada sistem saraf mamalia yang sedang berkembang tetapi juga ada pada sistem saraf dewasa pada semua organisme mamalia, termasuk manusia. Sel punca saraf dewasa ditemukan dalam dua regio neurogenik, hipokampus dan subventrikuler zone (SVZ), dan pada beberapa regio non-neurogenik, termasuk korda spinalis.<sup>40</sup>

Regenerasi pada sistem saraf pusat dewasa memerlukan banyak tahapan. Sel saraf yang terluka harus dapat bertahan hidup, dan kemudian akson yang mengalami kerusakan harus memanjangkan julurannya ke sel saraf target. Setelah kontak terbentuk, akson memerlukan remielinisasi dan sinaps fungsional terbentuk. Beberapa strategi diperlukan dalam meregenerasi sel saraf yang mengalami kerusakan, antara lain: penggantian seluler, faktor neurotropik, pengarahan akson, penghilangan dari hambatan pertumbuhan, manipulasi sinyal intraseluler, dan modulasi dari respon imun.<sup>39</sup>

Penggantian seluler dapat dilakukan dengan transplantasi dari sel punca, maupun dengan sel punca endogen. Langkah ini merupakan hal yang vital dalam proses regenerasi. Perkembangan dari stem sel saraf ini memerlukan faktor pertumbuhan seperti *Fibroblast Growth Factor (FGF)*. Neurotropin/faktor neurotropik jika dikombinasikan dengan sel yang mendukung pertumbuhan, seperti sel Schwann dapat mengakibatkan sel tumbuh dan bertahan hidup. Pengarahan akson ditujukan untuk memandu akson sel saraf ke sel target yang tepat. Hal ini dapat dilakukan oleh

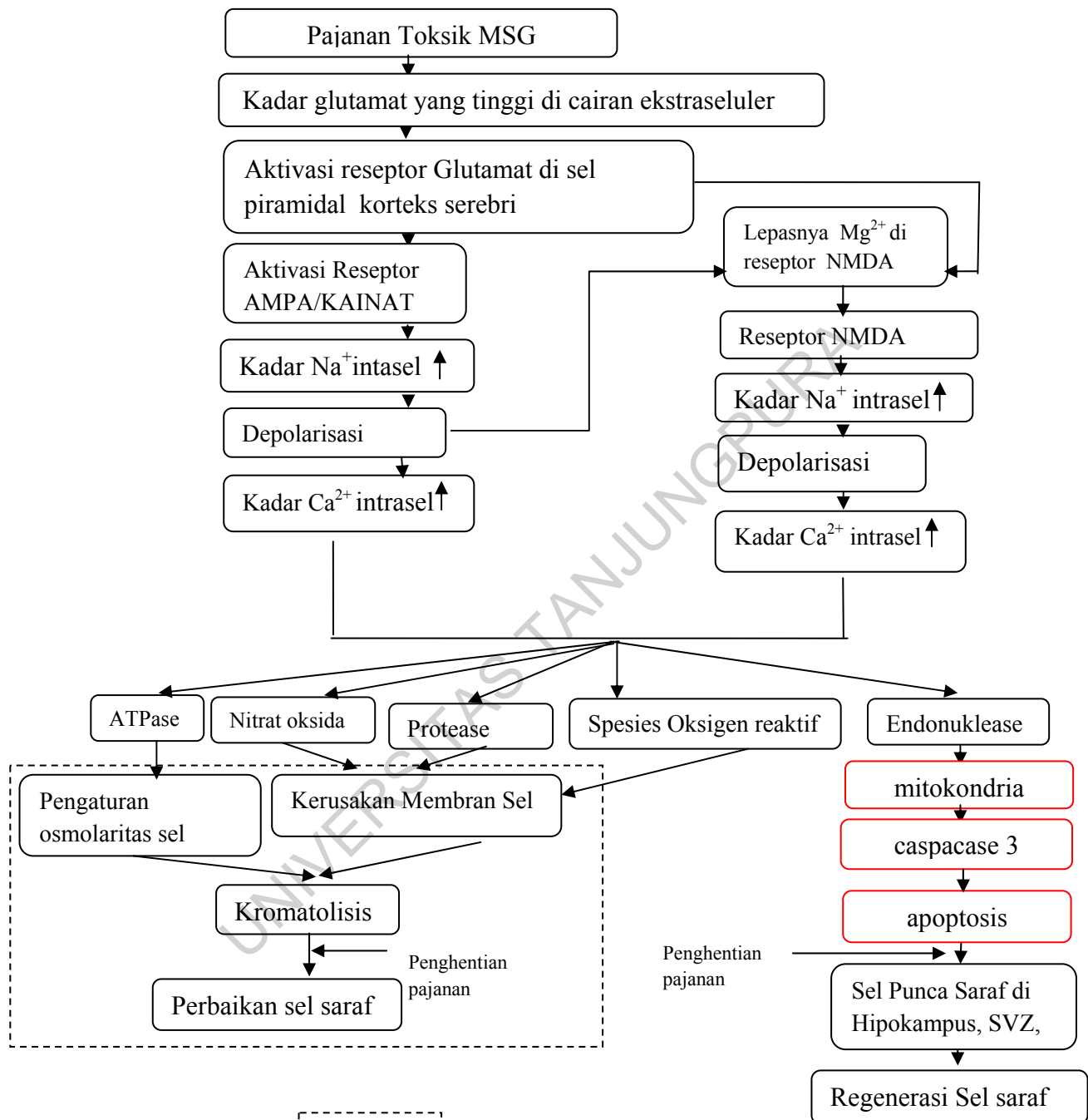
molekul yang dapat memacu pertumbuhan, maupun penghambat pertumbuhan melalui ikatan antara molekul dengan reseptornya.

Ikatan antara molekul dan reseptornya ini dapat meningkatkan sinyal intraseluler, seperti  $Ca^{2+}$ , cAMP/cGMP. Selain itu, molekul proapoptosis dapat juga diatur untuk dapat mencegah kematian sel. Modulasi sistem imun, dapat bersifat meningkatkan regenerasi (TGF) ataupun mencegah dari regenerasi sel saraf.<sup>39</sup>

 <p>Intact</p> <p>Target cell</p>	<p>Strategi Regenerasi</p>
 <p>Injury</p> <p>Demyelination</p> <p>Conduction block</p>	<p>Pengeluaran faktor Neurotropik Penggantian seluler Pengaturan respon imun</p>
 <p>Axon retraction</p> <p>Presynaptic</p> <p>Retrograde</p> <p>Trans-synaptic</p> <p>Reactive gliosis</p>	<p>Penghilangan hambatan pertumbuhan Penjembatanan Pengarahan akson Pengeluaran faktor Neurotropik Manipulasi sinyal intraseluler Pengaturan respon imun</p>
 <p>Sprouting</p> <p>Abortive</p> <p>Aberrant</p>	<p>Pengeluaran faktor Neurotropik Penggantian seluler Manipulasi sinyal intraseluler</p>
 <p>Cell death</p>	<p>Penghilangan hambatan pertumbuhan Pengarahan akson Pengeluaran faktor Neurotropik Manipulasi sinyal intraseluler</p>

Gambar 2.8. Strategi Regenerasi Sel Saraf<sup>39</sup>

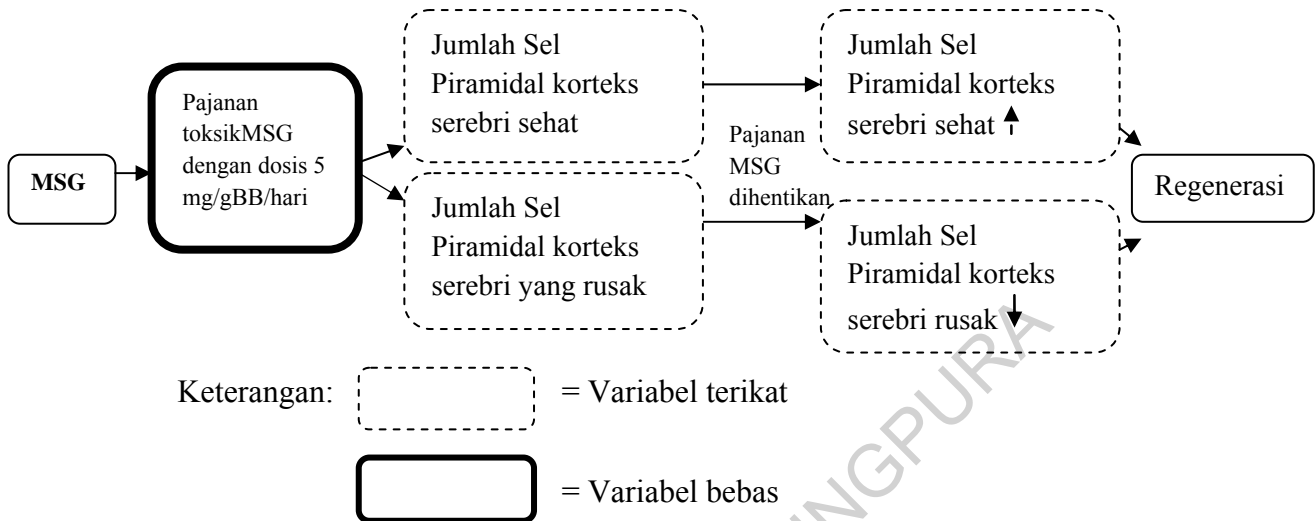
## 2.5. KERANGKA TEORI



Keterangan:   = Belum terjadinya kematian sel saraf

  = Telah terjadinya kematian sel saraf

## 2.6. KERANGKA KONSEP



## 2.7. HIPOTESIS

1. Terjadi kerusakan sel-sel piramidal di korteks serebri tikus akibat pajanan toksik MSG.
2. Terjadi perbaikan atau regenerasi sel-sel piramidal di korteks serebri tikus setelah pajanan toksik MSG dihentikan.