



*Original Article*

## Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamat peroral terhadap Degenerasi Neuron Piramidal CA1 Hipokampus pada Tikus Wistar

Halomoan Simon, Hexanto Muhartomo, Dwi Pudjonarko

Bagian/SMF Ilmu Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

### Abstrak

**Latar belakang :** Monosodium glutamat (MSG) adalah garam sodium dari asam amino asam glutamat digunakan luas di masyarakat sebagai penyedap rasa. Pemakaian MSG dalam dosis tepat relatif aman. Penggunaan MSG dalam dosis tinggi dan berlangsung lama menyebabkan gangguan neuroendokrin dan degenerasi neuron, sehingga muncul pertanyaan seberapa jauh MSG peroral berpengaruh terhadap degenerasi neuron piramidal di regio CA1 hipokampus. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan pengaruh pemberian MSG peroral terhadap degenerasi neuron piramidal di regio CA1 hipokampus pada tikus Wistar.

**Metode:** Penelitian eksperimental laboratorik dengan 30 tikus Wistar jantan usia 8 minggu, berat 200 gram dibagi menjadi 5 kelompok (1 kelompok kontrol, 4 kelompok perlakuan) diberikan MSG secara oral dosis 5 mg/grBB/hr dan 10 mg/grBB/hr selama 4 minggu. Setelah 2 minggu dan 4 minggu perlakuan dilakukan pemeriksaan patologi anatomi di jaringan hipokampus dan rerata jumlah sel piramidal yang berdegenerasi pada CA1 hipokampus dianalisa dengan Uji ANOVA dilanjutkan *Post Hoc*, *Kruskal Wallis Test* dilanjutkan *Mann-Whitney Test*, uji *Paired T-Test* dan *Wilcoxon Signed Ranks Test*. Analisa data menggunakan program SPSS versi 17.0.

**Hasil:** Ada perbedaan bermakna pada rerata jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi di regio CA1 hipokampus antara kelompok penelitian setelah 2 minggu dan 4 minggu perlakuan ( $p=0,0001$ ).

**Simpulan:** Pemberian MSG per oral dosis 5 mg/grBB/hr dan 10 mg/grBB/hr selama 2 minggu dan 4 minggu terbukti berpengaruh terhadap rerata jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi di region CA1 hipokampus tikus Wistar.

**Kata kunci:** *Monosodium glutamat*, degenerasi neuron piramidal CA1 hipokampus.

### Effect of Monosodium Glutamate Given Orally on Degeneration of Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons in Wistar Rat

#### Abstract

**Background :** Monosodium glutamate (MSG), a sodium salt of glutamic acid amino, is used widely in society as a flavor. The usage of MSG in proper dose is relatively safe, but long term usage of high dose MSG causes neuroendocrine disorders and neuron degenerations, leading to the question how far the oral MSG affect pyramidal neuron degeneration in the CA1 region of the hippocampus. The purpose of the study was to prove the effect of oral MSG administration to pyramidal neurons degeneration in CA1 region of the hippocampus in Wistar rats.

**Methods :** A Laboratory experimental study with 30 male Wistar rats aged 8 weeks, weighting 200 grams divided into 5 groups (1 control group, treatment groups 4) given orally MSG dose of 5 mg/gBW/day and 10 mg/gBW/day for 4 weeks. After 2 weeks and 4 weeks of exposure, anatomic pathology examination of hippocampal tissue and the mean number of pyramidal neurons degeneration in the CA1 hippocampal were analyzed by ANOVA test followed by *Post Hoc*, *Kruskal Wallis test* followed by *Mann-Whitney Test*, *Paired T-Test* and *Wilcoxon Signed ranks Test*. Data analysis using SPSS version 17.0

**Results :** There were significant differences in the mean number of pyramidal neurons degeneration in the CA1 region of the hippocampus between the study groups, after 2 weeks and 4 weeks of treatment ( $p=0.0001$ ).

**Conclusion :** Oral administration of MSG, dose of 5 mg/gBW/day and 10 mg/gBW/day in the treatment group for 2 weeks and 4 weeks of exposure is proven to affect the average number of pyramidal neurons degeneration in the hippocampal CA1 region of Wistar rats.

**Keywords:** *Monosodium glutamate*, degeneration of hippocampal CA1 pyramidal neurons

## PENDAHULUAN

Monosodium glutamat (MSG) adalah salah satu bahan penyedap masakan dan banyak digunakan untuk merangsang selera makan yang ditambahkan ke dalam masakan baik sebagai garam monosodium murni atau sebagai komponen dari campuran asam amino yang dihasilkan dari proses hidrolisis enzimatis protein.<sup>1</sup> MSG merupakan garam natrium dari asam glutamat dan merupakan bentuk dari glutamat.<sup>2</sup> Penggunaannya tanpa peringatan apapun dalam setiap label dan tanpa takaran untuk mendapatkan cita rasa yang lezat,<sup>2</sup> juga dipakai untuk jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan adanya akumulasi glutamat sehingga menimbulkan eksitotoksin dan menyebabkan eksitotoksisitas glutamat terutama pada area otak seperti korteks serebri, striatum, hipokampus, hipotalamus, thalamus, otak kecil, sistem penglihatan dan sistem pendengaran.<sup>3</sup> *Excitotoxicity* glutamat juga memicu terjadinya proses degenerasi sel yaitu suatu proses yang terkait erat dengan fisiologi mitokondria dan salah satunya menunjukkan gambaran baik apoptosis dan nekrotik sel termasuk pada neuron piramidal di CA1 hipokampus.<sup>1,3,4</sup>

Glutamat pada kadar yang sesuai merupakan neurotransmitter yang penting untuk proses komunikasi antar sel-sel saraf (neuron) otak.<sup>5</sup> Glutamat dalam dosis tinggi menyebabkan gangguan neuroendokrin dan degenerasi Neuron.<sup>6</sup> Sejumlah studi menunjukkan pemberian MSG dosis tunggal secara subkutan antara 0,5–4 mg/gramBB pada tikus jenis albino swiss usia 2–9 hari menyebabkan kematian pada tikus tersebut dan dari pemeriksaan histologis ditemukan adanya kerusakan pada nukleus arkuata hipotalamus, edema intraseluler dan nekrosis pada jaringan saraf. Lesi akut juga ditemukan di otak tikus dewasa yang diberikan MSG dosis tinggi antara 5–7 mg/gramBB secara subkutan.<sup>7</sup>

Hipokampus merupakan daerah pada otak yang terlibat atau berperan penting dalam proses belajar dan ingatan (*learning and memory*). Hipokampus juga terlibat dalam akuisisi dan retensi informasi spasial. Pada formatio hipokampus banyak ditemukan reseptor NMDA, khususnya pada lempeng CA1. Kemampuan glutamat untuk membunuh neuron (bersifat eksitotoksin) dihubungkan secara prinsip oleh adanya interaksi dengan reseptor NMDA yang memicu terjadinya peningkatan  $Ca^{2+}$  intraseluler sehingga terjadi kerusakan membran sel saraf (neuron), sitoskeleton dan DNA yang akhirnya mengakibatkan kematian neuron tersebut termasuk neuron piramidal. Neuron piramidal sendiri ditemukan pada sebagian besar struktur otak depan mamalia, termasuk korteks serebri, hipokampus dan amigdala. Gangguan pada daerah hipokampus termasuk daerah CA1 akan menyebabkan gangguan pada memori.<sup>11</sup> Gangguan lebih berat terjadi jika melibatkan lesi pada nukleus amigdala.<sup>7,8</sup>

Efek akumulasi glutamat karena pemakaian MSG untuk jangka waktu lama dan penggunaannya tanpa peringatan apapun dalam setiap labelnya dikhawatirkan dapat menyebabkan *Excitotoxicity* glutamat sehingga memicu terjadinya proses degenerasi sel.<sup>2-4</sup> Studi ini dilakukan untuk membuktikan adanya pengaruh pemberian MSG peroral terhadap degenerasi neuron piramidal di CA1 hipokampus pada tikus Wistar.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan acak sederhana *Control Group Design* pada 5 kelompok hewan coba tikus Wistar jantan dan dilakukan pemberian MSG peroral dosis 5 mg/gramBB/hr dan 10 mg/gramBB/hr diselingi pemberian pakan standar BR-2 selama 2 minggu dan 4 minggu, kemudian dilakukan penilaian jumlah rerata neuron piramidal yang mengalami degenerasi di regio CA1 hipokampus setelah 2 minggu dan 4 minggu perlakuan.

Penelitian berlangsung pada bulan Juli–Agustus 2012. Pemeliharaan hewan coba dan pemberian MSG peroral dilakukan di laboratorium Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang. Pemeriksaan sediaan histopatologis jaringan otak (hipokampus) di laboratorium Patologi Anatomi FK UNDIP. Kriteria Inklusi: tikus Wistar jantan usia 8 minggu dengan bobot badan 200 Gram dan aktifitas dan tingkah laku normal. Kriteria eksklusi: tikus Wistar yang mengalami stress (mutisme, agresif). Kriteria *drop out*: tikus yang menderita sakit (diare) selama penelitian, bobot badan tikus yang menurun hingga kurang dari 200 Gram, tikus mati selama masa penelitian.

Tikus penelitian dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus dimasukkan dalam 5 kandang berbeda hingga penelitian berakhir. Kelompok I (P1) adalah tikus kontrol (tidak mendapat MSG), kelompok II (P2) adalah tikus yang mendapat MSG oral dosis 5 mg/gramBB/hr selama 2 minggu dan kelompok III (P3) adalah tikus yang mendapat MSG oral dosis 10 mg/gramBB/hr selama 2 minggu, kelompok IV (P4) adalah tikus yang mendapat MSG oral dosis 5 mg/gramBB/hr selama 4 minggu dan kelompok V (P5) adalah tikus yang mendapat MSG oral dosis 10 mg/gramBB/hr selama 4 minggu. Kelompok II–V diberikan MSG secara peroral satu kali sehari selama perlakuan dan masing-masing tikus diselingi pemberian pakan standar BR-2. Setelah perlakuan (2 minggu dan 4 minggu) dilakukan pemeriksaan patologi anatomi jaringan hipokampusnya.

Penilaian sampel sediaan jaringan otak (hipokampus) berdasarkan perhitungan jumlah neuron piramidal di daerah CA1 hipokampus yang berdegenerasi (inti neuron piramidal yang piknotik). Menggunakan mikroskop merek *Olympus* tipe CX 31

dengan pembesaran 40x dan 400x, serta menggunakan mikrometer berskala 0,47 millimeter. Pemeriksaan dilakukan 2 ahli Patologi Anatomi Bagian Patologi Anatomi Laboratorium sentral Fakultas Kedokteran UNDIP serta dihitung *agreement testnya*.<sup>9-11</sup>

Analisis statistik menggunakan Uji ANOVA dilanjutkan *Post Hoc*, *Kruskal Wallis Test* dilanjutkan *Mann-Whitney Test*, uji *Paired T-Test* dan *Wilcoxon Signed Ranks Test*. Analisa data menggunakan program SPSS versi 17.0. Penelitian mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran FK UNDIP/RSDK nomer 267/EC/FK/RSDK/2012.

## HASIL PENELITIAN

### 1. Penilaian Patologi Anatomi terhadap Jumlah Neuron Piramidal yang Berdegenerasi di Regio CA1 Hipokampus.

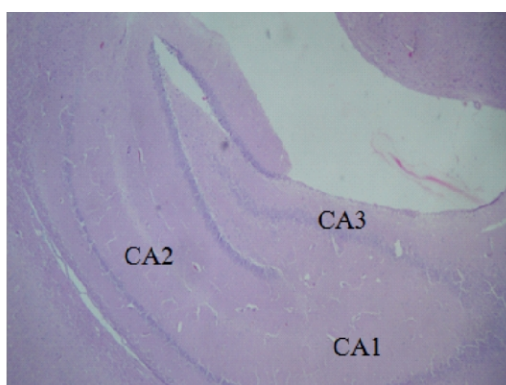
Adanya degenerasi neuron piramidal CA1 hipokampus berupa inti neuron yang piknotik pada ketiga kelompok penelitian merupakan penilaian pemeriksaan patologi anatomi jaringan CA1 hipokampus tikus Wistar setelah 2 minggu dan 4 minggu perlakuan. Degenerasi yang

terjadi pada neuron piramidal didapatkan dalam jumlah yang berbeda dan makin meningkat jumlahnya sesuai dengan besar dosis MSG dan lamanya paparan MSG terhadap jaringan CA1 hipokampus tikus Wistar tersebut.

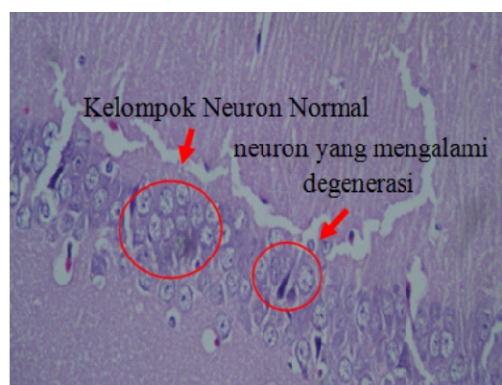
### 2. Jumlah Neuron Piramidal yang Berdegenerasi di Regio CA1 Hipokampus Tikus Wistar pada berbagai dosis MSG

Hasil analisis statistik dengan *One Anova Way* terhadap jumlah neuron piramidal CA1 hipokampus yang degenerasi pada tiap kelompok penelitian menunjukkan perbedaan bermakna ( $p < 0,0001$ ) baik selama 2 minggu dan 4 minggu perlakuan.

Hasil analisis *post hoc test Bonferroni* selama 2 minggu perlakuan didapatkan perbedaan bermakna pada jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi baik antara kelompok kontrol dengan kelompok yang diberi MSG dosis 5 mg/grBB/hr ( $p = 0,0001$ ), kelompok kontrol dengan kelompok yang diberi MSG dosis 10 mg/grBB/hr ( $p = 0,0001$ ) serta antara kelompok pemberian MSG dosis 5 mg/grBB/hr dan kelompok dengan pemberian MSG dosis 10 mg/grBB/hr ( $p = 0,0001$ ).

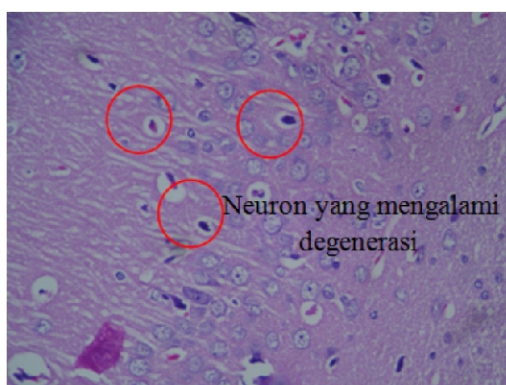


Pembesaran 40 x

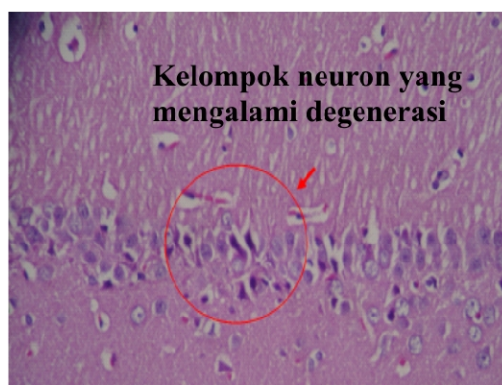


Pembesaran 40 x

**Gambar 1.** Hasil PA jaringan CA1 hipokampus kelompok kontrol.



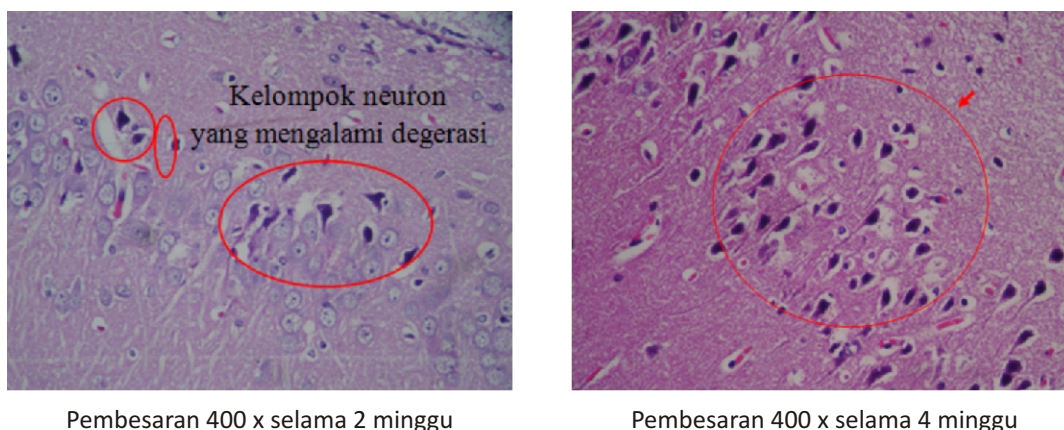
Pembesaran 400 x selama 2 minggu



Pembesaran 400 x selama 4 minggu

**Gambar 2.** Kelompok pemberian MSG dosis 5 mg/grBB/hr.





Pembesaran 400 x selama 2 minggu

Pembesaran 400 x selama 4 minggu

**Gambar 3.** Kelompok pemberian MSG dosis 10 mg/grBB/hr.

**TABEL 1**

**Analisis rerata jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi di regio CA1 hipokampus tiap kelompok penelitian selama 2 minggu.**

	<b>Kontrol</b> <b>Rerata ± SB</b>	<b>MSG dosis</b> <b>5 mg/kgBB/hr</b> <b>Rerata ± SB</b>	<b>MSG dosis</b> <b>10 mg/kgBB/hr</b> <b>Rerata ± SB</b>	<b>p*</b>
Jumlah neuron piramidal CA1 hipokampus yang berdegenerasi	9,8 ± 0,34	11,9 ± 0,53	13,8 ± 0,75	<0,0001*

\* Uji One Anova Way

\* Signifikan  $p < 0,05$

**TABEL 2**

**Analisis rerata jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi di regio CA1 hipokampus tiap kelompok penelitian selama 4 minggu.**

	<b>Kontrol</b> <b>Rerata ± SB</b>	<b>MSG dosis</b> <b>5 mg/kgBB/hr</b> <b>Rerata ± SB</b>	<b>MSG dosis</b> <b>10 mg/kgBB/hr</b> <b>Rerata ± SB</b>	<b>p*</b>
Jumlah neuron piramidal CA1 hipokampus yang berdegenerasi	9,8 ± 0,34	20,4 ± 3,19	24,6 ± 2,32	<0,0001*

\* Uji Kruskal Wallis

\* Signifikan  $p < 0,05$

**TABEL 3**

**Hasil analisis uji beda jumlah neuron piramidal pada CA1 hipokampus yang mengalami degenerasi tiap kelompok perlakuan selama 2 minggu.**

<b>Variabel</b>	<b>MSG Dosis 5</b> <b>mg/grBB/hr</b>	<b>MSG Dosis 10</b> <b>mg/grBB/hr</b>
Kontrol	< 0,0001	< 0,0001
MSG Dosis 5 mg/grBB/hari	–	< 0,0001

Post Hoc Test Bonferoni

\* Signifikan  $p < 0,05$

**TABEL 4**

**Hasil analisis uji beda jumlah neuron piramidal pada CA1 hipokampus yang mengalami degenerasi tiap kelompok perlakuan selama 4 minggu**

<b>Variabel</b>	<b>MSG Dosis 5</b> <b>mg/grBB/hr</b>	<b>MSG Dosis 10</b> <b>mg/grBB/hr</b>
Kontrol	0,004*	0,004*
MSG Dosis 5 mg/grBB/hari	–	0,025*

Mann Whitney Test

\* Signifikan  $p < 0,05$

**TABEL 5**

**Perbedaan rerata jumlah neuron piramidal yang mengalami degenerasi pada CA1 hipokampus antara 2 minggu dan 4 minggu pada kelompok perlakuan**

Variabel	2 minggu Rerata ± SB	4 minggu Rerata ± SB	p
MSG 5 mg/grBB/hari	11,8 ± 0,53	20,4 ± 3,19	0,028 <sup>*a</sup>
MSG 10 mg/grBB/hari	13,8 ± 0,75	24,6 ± 2,32	< 0,001 <sup>*b</sup>

\* Signifikan  $p < 0,05$

a Wilcoxon Signed Ranks Test

b Paired Samples Test

Hasil analisis uji beda selama 4 minggu perlakuan juga didapatkan perbedaan bermakna pada jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi, baik antara kelompok kontrol dengan kelompok yang diberi MSG dosis 5 mg/grBB/hr ( $p=0,004$ ), kelompok kontrol dengan kelompok yang diberi MSG dosis 10 mg/grBB/hr ( $p=0,004$ ) serta antara kelompok pemberian MSG dosis 5 mg/grBB/hr dan kelompok dengan pemberian MSG dosis 10 mg/grBB/hr ( $p=0,025$ ).

Analisa statistik untuk menilai perbedaan rerata jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi pada CA1 hipokampus antara 2 minggu dan 4 minggu perlakuan pada kelompok yang diberi MSG, didapatkan hasil yang bermakna yaitu untuk kelompok dengan pemberian MSG dosis 5 mg/mgBB/hr ( $p=0,028$ ) dan untuk kelompok dengan pemberian MSG dosis 10 mg/mgBB/hr ( $p<0,001$ ).

Hasil analisis selisih uji beda (*Delta*) terhadap jumlah neuron piramidal yang mengalami degenerasi di regio CA1 hipokampus tikus Wistar antara 2 minggu dan 4 minggu pada masing-masing kelompok perlakuan didapatkan hasil yang bermakna secara statistik dengan ( $p=0.037$ ).

Hasil analisis test kesesuaian (*agreement test*) terhadap 2 ahli patologi anatomi didapatkan nilai koefisien korelasi (*Cronbach Alpha*) yang konsisten (uji kesesuaian/*agreement test* pemeriksaan patologi anatomi) sebesar 88,4% dengan ( $p=0,0001$ ).

### PEMBAHASAN

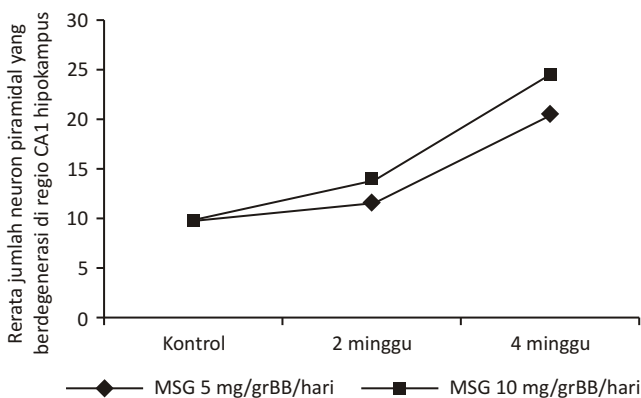
Pemberian dosis MSG yang cukup tinggi dan lamanya paparan dikhawatirkan dapat menyebabkan terjadi proses degenerasi pada neuron piramidal, khususnya di region CA1 hipokampus melalui mekanisme *excitotoxicity glutamate*.<sup>1,3,4</sup> Penulis melakukan penilaian di daerah CA1 hipokampus dikarenakan daerah tersebut merupakan salah satu daerah yang terbesar dan paling mudah diidentifikasi disamping CA3. Neuron utama di daerah CA (*Cornu Ammonis*) merupakan neuron piramidal dan merupakan 90% dari semua neuron di

**TABEL 6**

**Hasil analisis selisih uji beda rerata jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi di regio CA1 hipokampus antara 2 minggu dan 4 minggu pada masing-masing kelompok penelitian.**

Variabel	Rerata ± SB	p
MSG Dosis 5 mg/grBB/hari	8,5 ± 3,18	0,037*
MSG Dosis 10 mg/grBB/hari	10,8 ± 1,81	

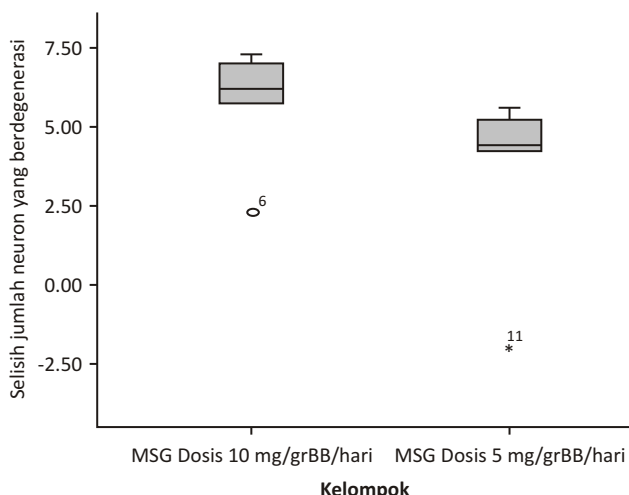
\* Signifikan  $p < 0,05$  Mann Whitney Test



**Gambar 4.** Perbedaan rerata jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi di CA1 hipokampus antara 2 minggu dan 4 minggu pada kelompok perlakuan.

daerah CA formasio hipokampal. Neuron *output* dari hipokampus adalah neuron piramidal CA1 dan akson mereka merupakan glutamatergik.<sup>12</sup>

Proses degenerasi tersebut ditandai dengan adanya inti neuron yang piknotik (menyusut), menjadi padat, batasnya tidak teratur dan berwarna gelap (pada pengecatan hematoxilin eosin bersifat lebih eosinofilik).<sup>13-15</sup> Sejumlah faktor dan proses yang berkontribusi terhadap proses degenerasi sel saraf termasuk peningkatan stres oksidatif, kerusakan sel akibat radikal bebas, gangguan fungsi mitokondria,



**Gambar 5.** Selisih uji beda rerata jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi di regio CA1 hipokampus pada tiap kelompok perlakuan.

*excitotoxicity glutamate*, faktor imunologi dan mekanisme inflamasi.<sup>14,16,17</sup>

Uji statistik terhadap rerata jumlah neuron piramidal yang mengalami proses degenerasi (proses apoptosis atau nekrosis) di regio CA1 hipokampus pada masing-masing kelompok penelitian selama 2 minggu dan 4 minggu ditemukan ada perbedaan bermakna pada semua kelompok penelitian dan antara kelompok penelitian. Hasil ini menandakan bahwa telah terjadi suatu kondisi *excitotoxicity glutamate* akibat pemberian MSG peroral baik dosis 5 mg/grBB/hr maupun 10 mg/grBB/hr selama 2 minggu dan 4 minggu pada neuron khususnya neuron piramidal di regio CA1 hipokampus yang mengakibatkan stimulasi yang berlebihan terhadap reseptor NMDA. Over stimulasi tersebut dapat menyebabkan perubahan pada gradien ionik yang menginduksi proses *excitotoxicity* sehingga terjadi proses degenerasi neuronal dan memicu berbagai kaskade neurotoksik, termasuk *uncoupling* transfer elektron mitokondria dari sintesis ATP dan overstimulasi dari enzim seperti *phospholipase*, *protease*, *phosphatase* dan *endonuclease* yang pada akhirnya menghasilkan kerusakan membran sel, sitoskeleton dan DNA sehingga mengakibatkan kematian sel, termasuk kematian sel saraf otak.<sup>16-18</sup>

Terdapat hipotesis mengenai kematian sel saraf sebagai akibat dari mekanisme depolarisasi neurotoksik glutamat yang dikenal sebagai "*Excitotoxic Hypothesis Of Neuronal Death*". Penelitian yang dilakukan mengenai pengaruh eksogen monosodium glutamat terhadap jaringan otak hipotalamus pada bayi tikus, bayi monyet, ditemukan proses pembengkakan (*rapid swelling*) dari sel neuronal body dan dendrit diikuti dengan perubahan degeneratif organel intraseluler dan kromatin nukleus.<sup>17,19,20</sup>

Uji beda antara rerata jumlah neuron piramidal yang mengalami proses degenerasi pada masing-masing kelompok penelitian pada 2 minggu dan 4 minggu ditemukan ada perbedaan bermakna. Hasil ini sesuai dengan pernyataan yang menyebutkan bahwa makin besar dosis MSG dan makin lama paparan yang diberikan maka makin besar kemungkinan neuron terekspos dengan glutamat (*excitotoxicity glutamate*) dan bersifat kumulatif maka sel-sel termasuk neuron di hipokampus tersebut akan mudah mengalami proses degenerasi.<sup>17,20-22</sup> Neuron utama di daerah CA (Cornu Ammonis) adalah neuron piramidal dan terbanyak di CA1 yang aksonnya bersifat glutamatergik sehingga paling rentan terhadap efek eksitotoksik glutamat.<sup>12</sup>

Adanya proses degenerasi neuron piramidal di regio CA1 hipokampus pada kelompok kontrol (tanpa pemberian MSG) dapat disebabkan karena adanya faktor stress yang berkaitan dengan perlakuan fisik saat pemberian MSG secara perorale, saat menimbang hewan coba untuk melihat kondisi berat badannya, mengangkat hewan coba saat hendak diberi MSG dan interaksi antara hewan coba didalam kandang dimana dalam satu kandang ada 6 hewan coba.

Kondisi Stres kronik dapat menyebabkan penurunan kecepatan aliran darah dan reaktifitas vasomotor, sehingga metabolisme otak terganggu dan akan mempengaruhi neuron otak termasuk neuron piramidal di region CA1 hipokampus melalui kaskade iskemik.<sup>23-25</sup> Pada keadaan stress kelenjar adrenal secara cepat menghasilkan adrenalin dan melepaskan kortisol yang sering disebut hormon stress. Kortisol dalam jumlah cukup ternyata memiliki efek yang baik pada tubuh seperti meningkatkan letupan energi, meningkatkan fungsi memori, dan meningkatkan imunitas. Pada kondisi stres yang terjadi secara terus menerus hormon kortisol akan menetap dalam jumlah besar dan dapat merusak hipokampus. Kondisi stres kronik ini juga dapat dialami oleh tikus penelitian jenis *Wistar* sehingga menyebabkan terjadinya proses degenerasi neuron otak khususnya neuron piramidal di hipokampus dan pada akhirnya menyebabkan gangguan fungsi hipokampus dan memori.<sup>26,27</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah penulis hanya meneliti proses degenerasi neuron piramidal di regio di CA1 hipokampus saja dan tidak melibatkan regio CA3 hipokampus yang juga banyak mengandung neuron piramidal dan mudah diidentifikasi didalam melihat pengaruh *excitotoxicity glutamate* akibat pemberian MSG peroral pada tikus *Wistar* terhadap terhadap proses degenerasi neuronal tersebut, meskipun dalam kepustakaan ada disebutkan bahwa neuron output dari hipokampus adalah neuron piramidal CA1 dan akson mereka merupakan glutamatergik.<sup>12</sup>

## SIMPULAN

Pemberian monosodium glutamat peroral dosis 5 mg/grBB/hr dan 10 mg/grBB/hr selama 2 minggu dan 4 minggu terbukti berpengaruh terhadap jumlah neuron piramidal CA1 hipokampus yang berdegenerasi pada tikus Wistar.

Semakin besar dosis dan semakin lama paparan MSG peroral diberikan terbukti semakin bertambah jumlah neuron piramidal yang berdegenerasi di regio CA1 hipokampus tikus Wistar.

Perlunya penelitian yang lebih lanjut mencakup regio CA3 dan regio hipokampus lainnya untuk melihat pengaruh MSG peroral yang lebih luas terhadap proses degenerasi neuron piramidal pada hipokampus. Penelitian ini juga diharapkan dapat dijadikan referensi terhadap penelitian selanjutnya yang menggunakan MSG dan hubungannya dengan proses neurodegenerasi pada neuron piramidal di wilayah hipokampus atau bagian otak lainnya serta yang berhubungan dengan fungsi kognitif.

Mengingat telah terdapatnya proses degenerasi neuron piramidal di regio CA1 hipokampus pada pemberian MSG peroral dengan dosis dan lama paparan yang diteliti penulis maka hasil penelitian ini dapat dijadikan bahan pertimbangan dalam penggunaan MSG sehari-hari terutama dalam jangka waktu yang lama untuk mencegah efek eksitotoksik glutamat dan mengingat hipokampus berperan penting dalam proses belajar dan ingatan (*learning and memory*).

## DAFTAR PUSTAKA

- Abass MA, Abd El-Haleem MR. Evaluation of Monosodium Glutamate Induced Neurotoxicity and Nephrotoxicity in Adult Male Albino Rats. *Journal AM Science*. 2011;7(8): 264–276.
- Administration, U.S. Food and Drug 1995. FDA and Monosodium glutamate (MSG). FDA Back Gramounder.
- Blaylock R.L. Excitotoxins, Neurodegeneration and Neurodevelopmental. *The Medical Sentinel Journal* 2000.
- Olney JW. Glutamat-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus: An Electron Microscopic Study. *Journal Neuropath Exp Neur*. 1971;30(1): 75–90.
- Cekic S, Filipovic M, Pavlovic V, Ciric M, Nestic M, Jovic Z, et al. Histopathologic changes at the hypothalamic, adrenal and thymic nucleus arcuatus in rats treated with monosodium. *Acta Medica Mediana* 2005. 44: 35–42
- Moreno G, Perello M, Gaillardand RC and Spine E (2005): Orexin stimulates hypothalamic- pituitv- adrenal (HPA) axis function, but not food intake in the absence of full hypothalamic NPY- ergic activity. *Endocrine*, 26: 99–106.
- Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamat. *Science* 1969; 164(880):719–721.
- Sanyoto DD, Kamid A, Gunawan A. Pengaruh pemberian monosodium glutamat (MSG) subkutan terhadap memori spasial mencit mus musculus. *JPB*, 2003 Vol.5, No.3.
- Budisulistiyono T. Hubungan antara aterosklerosis yang dilatarbelakangi dislipidemia terhadap fungsi memori spasial tikus wistar [Tesis PPDS]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2006.
- Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta CV. Sagung Seto; 2008.
- Kraemer HC, Periyakoil VS, Noda A. Kappa coefficients in medical research. *Tutorial In Biostatistics* [internet]. 2004 [cited 2012 August 3]; 1:85–103. Available from: [http://media.johnwiley.com.au/product\\_data/excerpt/51/04700236/0470021-1.pdf](http://media.johnwiley.com.au/product_data/excerpt/51/04700236/0470021-1.pdf).
- Sweatt JD. *The Hippocampus Serves a Role in Multimodal Information Processing, and Memory Consolidation in Mechanism Of Memory*. California: Academic Press; 2003.
- Fakunle PB, Ajibade AJ, Oyewo EB, Alumu OA, Daramola AK. Neurohistological Degeneration of the Hippocampal Formation Following Chronic Simultaneous Administration of Ethanol and Acetaminophen in Adult Wistar Rats (*Rattus norvegicus*). *J Pharmacol Toxicol*. 2011;6(8):701–9.
- Alao OA, Ashaolu JO, Ghazal OK, Ukwenya VO. Histological and biochemical effects of monosodium glutamat on the frontal lobe of adult Wistar rats. *International Journal of Biomedical and Health Sciences*. 2010;4(4):197–203.
- Santa-Cruz LD, Ramirez-Jarquín UN, Tapia R. Role of Mitochondrial Dysfunction in Motor Neuron Degeneration in ALS. in : Maurer M, editor. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Croatia; 2012. p.197–210.
- Pagnussat AdS, Faccioni MC, Netto CA, Achaval M. An ultrastructural study of cell death in the CA1 pyramidal field of the hippocampus in rats submitted to transient global ischemia followed by reperfusion. *J. Anat*. 2007; 211: 589–99.
- Mark LP, Prost RW, Ulmer LJ, Smith MM, Daniels DL, Strottmann JM et al. Pictorial review of glutamat excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:1813–24.
- Zarate CB, Perez-Vega MI, Gonzalez-Burgos I. Neonatal Exposure To Monosodium L-Glutamate Induces Loss Of Neurons And Cytoarchitectural Alterations In Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons Of Adult Rats. *Brain Research*. 2002; 952: 275–81.
- Pittenger C, Bloch MH, Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: Neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacology & Therapeutics on Sciverse Science Direct*. 2011; 123(3):314–32.
- Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamat. *Science* 1969; 164(880):719–721.
- Samuel A. Evidence Of Msg-Induced Brain Damage And Endocrine Disorders, *The Animal Studies* 2009. Available from: [http://www.truthinlabeling.org/Proof\\_BrainLesions\\_CNS.html](http://www.truthinlabeling.org/Proof_BrainLesions_CNS.html).
- Blaylock R.L. Eksitotoksins: The Taste That Kills. *Health Press, Santa Fe, New Mexico*, 1997. 248–254.
- McVeigh C, Passmore P. Vascular dementia prevention and treatment. *Review Clinical Interventions in Aging*. 2006; 1(3): 229–35.
- De Jong GI, Stiensma CM, Plass JRM, Keijsers JN, de Latore JC, Luiten PGM. Cerebral hypoperfusion yields capillary damage in the hippocampal CA1 area that correlates with spatial memory impairment. *Neuroscience*. 1999; 91(1): 203–10.
- Tiemeier H, Bekker SLM, Hofman A, Kaudstaal PJ, Breteler MMB. Cerebral Haemodynamics and depression in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 73:34–9.
- Sandi C. Stress, Cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Neuroscience*. 2004; 5:917–30.
- McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev. Neuroscience*. 1999; 22: 105–22, 116.