

Gambaran Histopatologi dan Kemampuan regenerasi Korteks Ginjal Tikus Putih

Jantan Dewasa setelah Penghentian Paparan Monosodium Glutamat

Esty Feira Yuliana¹, Muhammad In'am Ilmiawan², Mistika Zakiah³, Nawangsari³

¹ Program Studi Kedokteran, FK UNTAN

² Departemen Biologi dan Patobiologi, Program Studi Kedokteran, FK UNTAN

³ Departemen Histologi Medik, Program Studi Kedokteran, FK UNTAN

Abstrak

Latar Belakang. Monosodium glutamat (MSG) merupakan bahan tambahan pada berbagai jenis makanan. Ginjal berperan penting dalam mempertahankan homeostasis dengan mengatur konsentrasi berbagai konstituen plasma dan mengeliminasi semua sampah metabolik. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa terjadi kerusakan akibat MSG pada korteks ginjal, disertai adanya kemampuan korteks ginjal untuk beregenerasi. **Metode.** Penelitian ini merupakan studi *in vivo* dengan pendekatan eksperimental murni. Kelompok kontrol (K) 1,2,3 diberikan aquades selama 28 hari; kelompok perlakuan satu (P1) 1,2,3 diberikan MSG dosis 4g/KgBB/hari selama 28 hari; kelompok perlakuan (P2) 1,2,3 diberikan MSG dosis 6 g/KgBB/hari selama 28 hari kemudian paparan dihentikan dan dibiarkan selama 1 hari, 28 hari dan 56 hari. Berikutnya dilakukan pembuatan preparat organ ginjal dengan pewarnaan *Haematoxylin-Eosin*. Variabel yang diukur adalah jumlah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal, diamati dengan perbesaran lensa objektif 40x. Data dianalisa dengan menggunakan uji *One-Way ANOVA* dengan uji *Post-Hoc LSD*, serta uji *Kruskal-Wallis* dan uji *Mann Whitney*. **Hasil.** Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada penghentian paparan MSG hari ke-1 antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB dan 6 g/KgBB menunjukkan kerusakan pada korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal. Serta tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$) pada penghentian paparan MSG hari ke-56 antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB dan 6 g/KgBB menunjukkan terjadi regenerasi pada korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal. **Kesimpulan.** Penghentian paparan MSG dosis 4 g/KgBB dan 6 g/KgBB pada hari ke-56 menunjukkan adanya regenerasi pada korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal.

Kata Kunci: Monosodium Glutamat (MSG), korteks ginjal, regenerasi

Background. Monosodium glutamate (MSG) is a food additive. Renal has important roles to maintain homeostasis by regulating the concentration of plasma constituents and eliminating all metabolites. Previous studies had found that there were damaged to renal after MSG exposure, but it has the ability to regenerate. **Method.** This research was an *in vivo* study with true experimental approach. The control groups (K) 1, 2, 3 were given aquadest for 28 days; the first treatment groups (P1) 1, 2, 3 were given MSG of 4 g/KgBW/day for 28 days; the second treatment groups (P2) 1, 2, 3 were given MSG of 6 g/KgBW/day; and then the MSG exposure were ceased (regeneration) for 1 day, 28 days and 56 days. Then, the organs were prepared with *Haematoxylin-Eosin* stain. The variables under measurement were renal corpuscles and proximal tubular which observed with 40x objective lens. Data was analyzed using *One-Way ANOVA* test, continued with *Post-Hoc* test *LSD*, also using *Kruskal-Wallis* test and *Mann Whitney* test. **Result.** There were a significant difference ($p < 0,05$) of the damage shown on renal corpuscles and proximal tubular after MSG exposure had been ceased for 1 day among the control group, the 4 g/KgBW/day and 6 g/KgBW/day treatment group. There were no significant difference ($p > 0,05$) shown on the regeneration of renal corpuscles and proximal tubular after MSG exposure had been ceased for 56 days among the control group, the 4 g/KgBW/day and 6 g/KgBW/day treatment groups. **Conclusion.** Cessation of MSG exposure with 4 g/KgBW and 6 g/KgBW dosage after 56 days shown the regeneration of renal corpuscles and proximal tubular.

Keywords: Monosodium Glutamate (MSG), renal cortex, regeneration

PENDAHULUAN

Monosodium Glutamat (MSG) adalah bahan tambahan pada berbagai jenis makanan yang digunakan sebagai penguat rasa karena kandungannya yang memiliki kemampuan untuk memberikan rasa gurih dan kelezatan. Monosodium Glutamat (MSG) telah lama digunakan di berbagai negara yang mana sebagian besar dapat ditemukan dalam masakan Asia.^{1,2}

Konsumsi MSG berkembang di seluruh dunia dengan asupan harian rata-rata diperkirakan 3-4 g/hari.^{3,4} *Food and Drugs Administration* (FDA) telah menetapkan bahwa MSG aman untuk populasi pada umumnya, tetapi penggunaannya dibatasi sebanyak 120 mg/kgBB/hari. Penggunaan MSG menyebar ke seluruh dunia dikarenakan harganya yang tergolong murah, bahkan tambahan makanan tersebut digunakan secara berlebihan melebihi takaran normalnya. Terdapat survei yang dilakukan menyatakan bahwa penduduk Indonesia rata-rata mengkonsumsi MSG

sebanyak 0,5 g/hari.^{5,6} Berdasarkan hasil riset yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2014, konsumsi MSG di Indonesia mencapai 50,3% dari total jumlah penduduk Indonesia. Berdasarkan penggunaan bumbu masak, konsumsi MSG di Provinsi Kalimantan Barat mencapai 80,4% yang mana angka ini cukup tinggi dibandingkan dengan penggunaan bumbu masak lainnya seperti bumbu kering, bumbu instan dan bahan tambahan.⁷

Monosodium Glutamat (MSG) yang memiliki kandungan asam glutamat dapat terikat maupun bebas di dalam tubuh manusia.^{8,9} Beberapa penelitian yang dilakukan pada hewan telah menunjukkan bahwa MSG bersifat toksik bagi berbagai organ diantaranya yaitu ginjal. Adapun penelitian yang melaporkan bahwa MSG dapat menyebabkan stress oksidatif, disfungsi ginjal dan batu ginjal.^{1,2,10} Ginjal berperan penting dalam mempertahankan homeostasis dengan mengatur konsentrasi berbagai konstituen plasma dengan

mengeliminasi semua sampah metabolik. Nefron terdapat di setiap korteks ginjal, korpuskulum ginjal dan tubulus ginjal yang merupakan komponen pada nefron memiliki peran penting dalam fungsi filtrasi dan reabsorpsi.^{11,12}

Sebagian besar penelitian melaporkan mengenai kerusakan yang terjadi akibat pajanan MSG, namun perlu diketahui bahwa ginjal memiliki kemampuan regenerasi dalam mengatasi kerusakan tersebut.^{13,14} Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti mengenai kemampuan regenerasi dari struktur histologis korteks ginjal agar dapat kembali normal apabila dilakukan penghentian pajanan MSG dengan dosis melanjutkan penelitian sebelumnya dan lebih lamanya waktu penghentian pajanan.

METODE

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa galur *Wistar* sebanyak 27 ekor berumur 7 minggu dengan berat badan

150-250 g. Hewan coba diaklimatisasi terlebih dahulu selama 1 minggu dengan pemberian makanan dengan pakan standar dan minum *ad libitum*. Sampel dibagi secara acak menjadi 9 kelompok. Hewan coba terdiri dari 9 kelompok dengan 27 tikus. Kelompok kontrol (K) diberikan aquades 1,5 mL, kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan MSG dengan dosis 4 g/kgBB dan kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan MSG dengan dosis 6 g/kgBB selama 28 hari perlakuan dan dimatikan pada hari ke-1, ke-28, dan ke-56 setelah penghentian pajanan.

Sediaan histologis korteks ginjal potongan melintang diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran lensa objektif 40x untuk korpuskulum ginjal dan perbesaran 40x untuk tubulus proksimal. Selanjutnya, dilakukan perhitungan jumlah seluruh korpuskulum ginjal normal dari 20 korpuskulum ginjal dan jumlah seluruh tubulus proksimal normal dari 100 tubulus proksimal di daerah korteks ginjal yang mana kemudian dihitung reratanya.

Hasil data yang diperoleh diolah dengan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) 20 for Mac. Data diuji dengan menggunakan uji *One-Way ANOVA* dengan uji *Post-Hoc* LSD, serta uji *Kruskal-Wallis* dan uji *Mann Whitney*.

HASIL

Pengamatan gambaran histologi korteks ginjal dilakukan dengan mikroskop cahaya perbesaran lensa objektif 40x. Rerata korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal lebih sedikit dijumpai pada hari ke-1 pasca perlakuan pada kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB dan dosis 6 g/KgBB dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pelaporan rerata korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal pada hari ke-28 pasca perlakuan pada kelompok kontrol lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB dan dosis 6 g/KgBB.

Kelompok perlakuan dosis 6 g/KgBB memiliki rerata jumlah

korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal lebih sedikit dibandingkan pada kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB. Hari ke-56 pasca pajanan menunjukkan bahwa korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal pada kelompok kontrol lebih banyak dijumpai dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis 6 g/KgBB. Adapun rerata jumlah korpuskulum ginjal normal pada perlakuan dosis 4 g/KgBB ditemukan sama dengan kelompok kontrol, sedangkan rerata jumlah tubulus proksimal normal tampak lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Berdasarkan analisis data, uji normalitas data dan homogenitas varian didapatkan data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan variasi data normal ($p = 0,766$). Oleh karena itu, maka data dikelola dengan uji *One-Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* LSD. Apabila diamati dari keseluruhan hari perlakuan, dapat diketahui bahwa semakin lama penghentian pajanan maka semakin banyak pula jumlah korpuskulum ginjal

yang ditemukan baik pada kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB maupun dosis 6 g/KgBB.

Penghentian pajanan pada hari pertama, menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB ($p=0,000$) dan dosis 6 g/KgBB ($p=0,000$). Hari ke-28 penghentian pajanan MSG diketahui bahwa adanya regenerasi tetapi belum mencapai seperti pada kelompok kontrol yang mana ditunjukkan secara statistik terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB ($p=0,048$) dan dosis 6 g/KgBB ($p=0,011$). Kemudian jika dilihat pada hari ke-56 diketahui bahwa tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB ($p=1,000$) dan kelompok perlakuan dosis 6 g/KgBB ($p=0,388$), diketahui secara statistik terjadi regenerasi pada dosis 4 g/KgBB dan 6 g/KgBB. Berdasarkan hari perlakuan, diketahui pada kelompok perlakuan dosis

4 g/KgBB pada hari ke-1 ditemukan bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata jumlah korpuskulum ginjal normal secara statistik dibandingkan dengan penghentian pajanan pada hari ke-28 ($p=0,000$) dan hari ke-56 ($p=0,000$) dengan dosis yang sama. Selanjutnya, pada kelompok perlakuan dosis 6 g/KgBB pada hari ke-1 ditemukan bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata jumlah korpuskulum ginjal normal secara statistik dibandingkan dengan penghentian pajanan pada hari ke-28 ($p=0,000$) dan hari ke-56 ($p=0,000$) dengan dosis yang sama.

Data mengenai rerata jumlah tubulus proksimal normal diolah dengan uji *Kruskal-Wallis* kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* karena diketahui data tidak normal dan tidak homogen ($p<0,05$). Apabila ditinjau dari keseluruhan hari perlakuan, dapat diketahui bahwa adanya perbedaan rerata jumlah tubulus proksimal normal yang bermakna pada kelompok penelitian ($p=0,005$). Jika diamati dari keseluruhan hari perlakuan, dapat diketahui bahwa

semakin lama penghentian pajanan MSG paka semakin banyak pula jumlah tubulus proksimal normal kelompok perlakuan baik pada kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB maupun dosis 6 g/KgBB.

Penghentian pajanan pada hari pertama, menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB ($p=0,049$) dan dosis 6 g/KgBB ($p=0,049$). Selain itu, pada hari ke-28 penghentian pajanan MSG diketahui bahwa adanya regenerasi tetapi belum mencapai seperti pada kelompok kontrol yang mana ditunjukkan secara statistik terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB ($p=0,049$) dan dosis 6 g/KgBB ($p=0,049$).

Adapun pada hari ke-56 penghentian pajanan MSG diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dosis 4 g/kgBB ($p=0,275$) dan kelompok perlakuan dosis 6 g/kgBB

($p=0,513$), diketahui secara statistik terjadi regenerasi pada dosis 4 g/KgBB dan 6 g/KgBB. Berdasarkan hari perlakuan, diketahui pada kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB pada hari ke-1 ditemukan bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata jumlah tubulus proksimal normal secara statistik dibandingkan dengan penghentian pajanan pada hari ke-28 ($p=0,049$) dan hari ke-56 ($p=0,049$) dengan dosis yang sama. Selanjutnya, pada kelompok perlakuan dosis 6 g/KgBB pada hari ke-1 ditemukan bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata jumlah tubulus proksimal normal secara statistik dibandingkan dengan penghentian pajanan pada hari ke-28 ($p=0,049$) dan hari ke-56 ($p=0,049$) dengan dosis yang sama.

PEMBAHASAN

Pemberian pajanan MSG dengan dosis 4 g/KgBB dan 6 g/KgBB dilakukan selama 28 hari pada penelitian ini. Dosis 4 g/KgBB dan 6 g/KgBB pada tikus dengan berat badan 150 g, setara dengan 648 mg/kgBB dan 972 mg/KgBB pada

manusia dengan berat badan 60 Kg.¹⁵ Dosis tersebut diketahui telah melewati batas aman yang telah ditetapkan oleh FDA yaitu sebanyak 120 mg/KgBB/hari pada manusia.⁵

Setelah dilakukannya pemberian MSG dengan dosis berlebih, ditemukan adanya kerusakan pada korteks ginjal yang ditandai dengan kerusakan struktur korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal. Hal ini sejalan dengan penelitian Candra (2014) yang mengamati bahwa pemberian MSG sebesar 5 mg/gBB selama 28 hari mengakibatkan terjadinya kerusakan tubulus proksimal berupa nekrosis epitel tubulus proksimal.¹⁶ Selain itu, penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Onalopo (2013) bahwa pajanan MSG dengan dosis 1 mg/gBB selama 28 hari menunjukkan nekrosis pada sel epitel kapsula Bowman dan penyempitan ruang Bowman akibat hiperselularitas dari sel-sel mesangium glomerulus.¹⁷ Penelitian ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zulfiani (2013) bahwa pajanan MSG

dengan dosis 4 mg/gBB selama 30 hari menyebabkan penyempitan bahkan penutupan lumen tubulus proksimal.¹⁴ Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh S. Z. Al-Agha yang menyebutkan bahwa pajanan MSG sebesar 3 mg/gBB per oral selama 45 hari menyebabkan terjadinya vakuolisasi pada sitoplasma sel epitel tubulus dengan pembengkakan dan hilangnya *brush border* tubulus kontortus proksimal, dilatasi lumen tubulus proksimal, serta terjadinya hiperemia dengan pembengkakan lapisan epitelium pada glomerulus.¹⁸

Kerusakan korteks ginjal akibat pemberian MSG dengan dosis berlebih selama 28 hari didasari akibat stres oksidatif. Stres oksidatif disebabkan oleh produksi berlebihan ataupun penurunan eliminasi radikal bebas pada sel-sel yang mana mayoritas radikal bebas tersebut merupakan *Reactive Oxygen Species* (ROS).^{19,20} *Reactive Oxygen Species* telah

terbukti terlibat dalam kerusakan pada korteks ginjal berupa perubahan struktural glomerulus, tubulus, dan tubulointerstitial melalui berbagai mekanisme berbeda seperti memicu peroksidasi lipid, modifikasi protein, dan kerusakan DNA yang mengarah pada kematian sel.^{21,22}

Adapun tiga mekanisme pembentukan ROS pada ginjal tikus yang diinduksi MSG per oral dengan dosis berlebih antara lain peningkatan aktivitas α -KGDH, peningkatan kadar kalsium intraseluler, dan penurunan kadar GSH. Glutamat pada pajanan MSG secara kronis dapat meningkatkan aktivitas α -KGDH yang merupakan pembangkit potensial ROS.¹⁹ Mekanisme kerusakan selanjutnya yaitu peningkatan kadar kalsium (Ca^{2+}) intraseluler oleh karena aktivasi dari reseptor NMDA. Hal tersebut menyebabkan terjadinya pengaktifan radikal bebas dan peroksidasi lipid kemudian menyebabkan kerusakan membran sel dan mengakibatkan struktur sel menjadi tidak normal dan merusak

fungsi sel.^{23,24} Sebagai respons terhadap radikal bebas, tubuh memiliki sistem enzimatik dan nonenzimatik untuk menonaktifkan radikal bebas meliputi superoksida dismutase (SOD), glutathione (GSH), katalase, dan antioksidan endogen lainnya. Hewan coba yang diinduksi MSG secara kronis diketahui akan mengalami inhibisi serapan antiporter sistein-glutamat kemudian berlanjut ke penurunan GSH sehingga dapat menyebabkan stres oksidatif yang dimediasi oleh ROS.^{25,26}

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, rerata jumlah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal pada kelompok perlakuan dengan dosis 4 g/KgBB dan dosis 6 g/KgBB pada hari ke-1 pasca penghentian pajanan lebih sedikit ditemukan dibandingkan dengan hari ke-28 dan hari ke-56 pasca penghentian pajanan. Perbedaan rerata jumlah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal ini disebabkan oleh tingginya kadar glutamat pada korteks ginjal

kelompok penghentian pajanan MSG hari pertama.

Selanjutnya, pengamatan dilakukan pada kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB dan dosis 6 g/KgBB pada hari ke-28 pasca penghentian pajanan. Diketahui hasil yang didapatkan yaitu terjadinya peningkatan rerata jumlah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal dibandingkan dengan kelompok perlakuan hari ke-1 pasca penghentian pajanan MSG. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Candra (2014) melaporkan bahwa terjadi regenerasi korteks ginjal setelah penghentian pajanan MSG dengan dosis 5 mg/gBB selama 28 hari ditandai adanya peningkatan rerata jumlah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal.¹⁶

Jika diamati pada kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB dan 6 g/KgBB hari ke-56 pasca penghentian pajanan MSG, didapatkan peningkatan rerata jumlah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal dibandingkan dengan kelompok perlakuan pasca penghentian pajanan hari

ke-1 dan hari ke-28. Adapun pada kelompok perlakuan dosis 4 g/KgBB dan 6 g/KgBB, didapatkan peningkatan rerata jumlah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal hingga mencapai seperti pada kelompok kontrol. Peningkatan rerata jumlah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal normal menunjukkan bahwa semenjak penghentian pajanan MSG dilakukan maka terjadi proses perbaikan pada korteks ginjal dan terus meningkat hingga dapat atau hampir mencapai kelompok kontrol. Adapun hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Handini (2013) menyatakan bahwa pemberian MSG dengan dosis 6 g/Kg BB menyebabkan kerusakan ginjal dengan adanya pemulihan setelah penghentian pajanan selama 2-4 minggu.²⁷

Sel epitel tubulus yang mengalami kerusakan berupa nekrosis dapat mengalami regenerasi secara normal sebagai bentuk aktivitas mitotik pada sel epitel tubulus yang masih ada. Adapun regenerasi sel epitel total dapat terjadi jika

kerusakannya tidak sampai pada membran basalis.^{28,29} Selain itu, protein *B cell lymphoma-2* (Bcl-2) yang terdapat pada sel epitel tubulus proksimal diketahui telah terbukti dapat mencegah kematian atau apoptosis sel yang diakibatkan dari induksi ROS, meningkatkan regenerasi dan perbaikan ginjal melalui mekanisme autokrin dan/atau parakrin.^{30,31} Proses perbaikan atau regenerasi pada korteks ginjal juga disebabkan adanya sel-sel punca yang terdapat di bagian polus urinarius, daerah *tubuloglomerular junction*, dan kapsula Bowman. Sel-sel punca ini kemudian menginisiasi pergantian serta regenerasi dari sel glomerulus dan sel epitel tubulus. Kemampuan sel punca pada regenerasi korteks ginjal dijelaskan dalam penelitian Y. Li yang menyatakan bahwa sel epitel parietal (PEC) pada bagian polus urinarius terbukti menghasilkan sel punca yang bermigrasi secara perlahan ke sekitar kapsula Bowman dan akhirnya

menggantikan podosit yang hilang atau rusak.³²⁻³⁴

KESIMPULAN

Penghentian pajanan MSG dosis 4 g/KgBB dan 6 g/KgBB pada hari ke-56 menunjukkan adanya regenerasi pada korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, et al. Consensus meeting: monosodium glutamate an update. *European Journal of Clinical Nutrition*, Nature Publishing Group. 2006; 1-10.
2. Paul MV, Abhilash M, Varghese MV, Alex M, Harikumar NR. Protective effects of alpha-tocopherol against oxidative stress related to nephrotoxicity by monosodium glutamate in rats. *Toxicol Mech Methods*. 2012; 22:625-630.
3. He K, Du S, Xun P, Sharma S, Wang H, et al. Consumption of monosodium glutamate in relation to incidence of overweight in Chinese adults. *China Health and Nutrition Survey (CHNS)*. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93:1328-1336.
4. Insawang T, Selmi C, Cha'on U, Pethlert S, Yongvanit P, et al. Monosodium glutamate (MSG) intake is associated with the prevalence of metabolic syndrome in a rural Thai population. *Nutr Metab (Lond)*. 2012; 9:50.
5. Walker R, Lupien JR. The safety evaluation of monosodium glutamate. *J Nutr*. 2000; 130:1049S-1052S.
6. Prawirohardjono W, Dwiprahasto I, Astuti I, Hadiwandono S, Kristin E, et al. The administration to Indonesians of monosodium L-glutamate in Indonesian foods: an assessment of adverse reactions in a randomized double blind, crossover, placebo controlled study. *J Nutr*. 2000; 130(4):1074S-1076S.
7. Kementerian Kesehatan RI. Buku studi diet total: survei konsumsi makanan individu

- Indonesia 2014. Jakarta: Lembaga Penerbitan Badan Litbangkes; 2014.
8. Sukmaningsih AA, Ermayanti IGAM, Wiratmini NI, Sudatri NW. Gangguan spermatogenesis setelah pemberian monosodium glutamat pada mencit (*Mus musculus* L). *Jurnal Biologi*. 2011; 49.
 9. Halpern BP. The use and utility of glutamates as flavoring agents in food: glutamate and flavor of foods. *J Nutr*. 2000; 130:910-14
 10. Sharma A, Prasongwattana V, Cha'on U, Selmi C, Hipkaho W, et al. Monosodium glutamate (MSG) consumption is associated with urolithiasis an urinary tract obstruction in rats. *PLoS One*. 2013.
 11. Sherwood L. Fisiologi manusia: dari sel ke sistem. Edisi 8. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2014.
 12. Eroschenko VP. diFiore's atlas of histology with functional correlations. 11th ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
 13. Gill S, Pulido O. Glutamate receptors in peripheral tissue: excitatory transmission outside the CNS. New York: Plenum Publishers; 2005.
 14. Zulfiani, Ilyas S, Hutahaean S. Pengaruh pemberian vitamin C dan E terhadap gambaran histologis ginjal mencit (*Mus musculus* L.) yang dipajankan monosodium glutamat (MSG). *Jurnal USU*. 2013; 3(1):1-6.
 15. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2016; 7:27–31.
 16. Candra A, Trianto HF, Ilmiawan MI. Gambaran histologis korteks ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa strain Wistar pasca penghentian pajanan monosodium glutamat peroral [skripsi]. Pontianak: Universitas Tanjungpura; 2014.
 17. Onaolapo AY, Onaolapo OJ, Mosaku TJ, Akanji OO, Abiodun O. A histological study of the hepatic and renal effects of subchronic low dose Oral monosodium glutamate in swiss albino mice. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2013; 3(2):294-306.
 18. Al-Agha SZ. Histological, histochemical and ultrastructural studies on the kidney of rats after administration of monosodium glutamate. *Journal of Al-Aqsa University*. 2007.
 19. Sharma A, Wongkham C, Prasongwattana V, Boonnate P, Thanan R, et al. Proteomic analysis of kidney in rats chronically exposed do monosodium glutamate. *PLoS One*. 2014; 9(12):e116233.
 20. Bashan N, Kosvan J, Kachko I, Ovadia H, Rudich A. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Rev*. 2009; 89(1):27-71.
 21. Sharma A. Monosodium glutamate induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: a mini review. *Sharma Journal of Biomedical Science*. 2015; 22:93.
 22. Vielhauer V, Anders HJ, Mack M, Cihak J, Strutz F, et al. Obstructive nephropathy in the mouse: progressive fibrosis correlates with tubulointerstitial chemokine expression and accumulation of CC chemokine receptor 2- and 5-positive leukocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(6):1173-1187.
 23. Willard SS, Koochekpour S. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways. *Int J Biol Sci*. 2013; 9(9):948-959.
 24. Lan JY, Skeberdis VA, Jover T, Grooms SY, Lin Y, et al. Protein kinase C modulates NMDA receptor trafficking and gating. *Nat Neurosci*. 2001; 4(4):382-390.
 25. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Buku ajar patologi. 7th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2014.
 26. Burdo J, Dargusch R, Schubert D. Distribution of the cystine/glutamate antiporter system xc- in the brain, kidney, and duodenum. *J Histochem Cytochem*. 2006; 54(5):549-557.
 27. Handini M, Siagian M, Jusuf AA. Pengaruh pajanan monosodium glutamat terhadap fungsi dan gambaran histologis ginjal tikus serta perubahannya pasca penghentian pajanan [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2013.
 28. Widyastuti P. Bahaya bahan kimia pada kesehatan manusia dan lingkungan. Jakarta: EGC; 2006.
 29. Marfu'ati N, Sarjadi, Winarto, Djamiatun K. Efek ekstrak kulit manggis terhadap ekspresi protein Bcl-2 dan jumlah sel mati tubulus ginjal tikus yang diinduksi formalin. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2014; 28(2):79-84.
 30. Gobe G, Zhang XJ, Willgoss DA, Schoch E, Hogg NA, et al. Relationship between expression of Bcl-2 genes and growth factors in ischemic acute renal failure in the rat. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000; 11(3):454-467.
 31. Flaquer M, Romagnani P, Cruzado JM. Growth factors and renal regeneration. *Nefrologia*. 2010; 30(4):385-393.
 32. Balogh P, Engelmann P. Transdifferentiation and regenerative medicine. *Pecs: University of Pecs*; 2011.
 33. Li Y, Wingert RA. Regenerative medicine for the kidney: stem cell prospects and challenges. *Clinical and Translational Medicine*. 2013; 2(11):1-16.
 34. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, Lazzeri E, Mazzinghi B, et al. Regeneration of

glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(2):322-332.