

THE EFFECT OF ADMINISTRATION THE HIGHRISE DOSAGE OF MONOSODIUM GLUTAMATE TOWARDS THE LEVEL OF SERUM UREA-CREATININE ON WISTAR RATS

Hayatin Nisa, Arfi Syamsun, Ima Arum Lestari
Faculty of Medicine, Mataram University

Abstract

Background: Many cases of Monosodium Glutamate (MSG) consumption were found. Many food producers, even restaurant and household add MSG on the food produced. Safety use of MSG is still being debated. Some have claimed that the use of MSG is safe within certain limits, but the results of several studies in animals found that MSG affects the body's organs. MSG that accumulates in the body will interfere, especially the urinary system (kidneys), liver, brain, hematopoietic system, cardiovascular, central nervous system, and reproductive system. The aim of this study was to detect the effect of MSG in highrise dosage towards the level of serum urea-creatinine on Wistar Rats (*Rattus norvegicus*).

Methods: The research used a simple experimental design which is called the post-test only control group design. This research was conducted on five sample groups: one group as a control, and four others as the treatment. The control group was not given MSG, but a quadeest, while the treatment groups were given MSG solution orally in a gradable dose. MSG solution dose that was given in treatment group 1 (P1) were 400 mg/100gBB, while the MSG dose for treatment 2 group (P2) were 800 mg/100gBB, treatment 3 group (P3) were 1200 mg/100gBB, and treatment 4 (P4) were 1600 mg/100gBB that were divided into 2 doses. After 14 days, mice anesthetized with diethyl ether, then decapitation and its blood was taken by intracardiac to determine serum urea-creatinine level on Wistar Rats.

Result: There was significant effect of administration MSG on serum urea-creatinine levels on Wistar Rats ($p < 0.05$). The result of this study also showed that higher doses of MSG were given, higher mean levels of serum urea produced, while serum creatinine levels remained relatively constant for each group.

Conclusion: There was significant effect of giving MSG on serum urea-creatinine levels on Wistar Rats statistically ($p < 0.05$).

Keywords: MSG, 14 days, Highrise Dosage, Urea, Creatinine.

Pendahuluan

Konsumsi Monosodium Glutamat (MSG) atau yang lebih dikenal dengan vetsin atau ajinomoto banyak kita temukan¹. Banyak produsen makanan menambahkan MSG pada makanan yang mereka produksi, bahkan restoran dan rumah tangga sekalipun menambahkan MSG agar makanan yang dikonsumsi terasa lebih nikmat^{2,3}. Ini yang menjadikan konsumsi MSG meningkat di seluruh dunia dan menjadi bahan penambah rasa yang banyak dipakai di Asia Tenggara, tidak terkecuali di Indonesia⁴. Setidaknya sampai tahun 1997, setiap tahun produksi MSG Indonesia mencapai 254.900 ton/tahun dengan konsumsi mengalami kenaikan rata-rata sekitar 24,1% per tahun⁴.

Pendapat antara aman atau tidaknya MSG juga masih diperdebatkan^{4,5}.

Organisasi dunia seperti *Food and Drug Administration* (FDA) dan *Federation of American Societies for Experimental Biology* (FASEB) menyebutkan secara umum MSG aman dikonsumsi. Merunut dari pernyataan tersebut, di Indonesia Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) menyatakan MSG termasuk ke dalam bahan makanan yang aman dikonsumsi^{4,6}. Tetapi sejauh ini, belum banyak penelitian langsung terhadap manusia yang membuktikan bahwa penggunaan MSG aman⁴. Sementara penelitian pada hewan coba mendapatkan bahwa MSG berefek pada organ tubuh¹. Salah satunya terhadap ginjal^{1,7,8}.

Ginjal merupakan organ yang berfungsi untuk mengekskresikan metabolisme dari MSG. Konsumsi MSG akan memberikan efek pada ginjal^{1,7,8}. Dari penelitian Inuwa

dkk. (2011) mendapatkan bahwa penggunaan MSG akan menyebabkan kenaikan pada kadar ureum kreatinin. Sejalan dengan penelitian tersebut, hasil penelitian Marwa dan Manal di Mesir (2011) juga mendapatkan terjadi peningkatan kadar serum kreatinin, BUN, serta terjadi perubahan histopatologis pada jaringan ginjal. Ada beberapa pendapat mengenai efek toksisitas MSG terhadap ginjal, diantaranya, MSG menyebabkan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS).

Meskipun beberapa pihak menyatakan bahwa MSG aman untuk dikonsumsi dalam batas tertentu¹. Namun, akurasi penggunaan MSG pada individu sehari-hari sulit untuk diperoleh sehingga penelitian tentang efek toksik kumulatif MSG sebaiknya menjadi perhatian dan perlu untuk dilakukan¹.

Penelitian pendahuluan yang peneliti lakukan sebelumnya memperlihatkan bahwa tikus yang diberikan larutan MSG dosis letal mati dalam waktu kurang dari 1 hari sementara tikus yang diberikan larutan MSG dosis letal dengan dosis terbagi mati dalam waktu 21 hari. Berdasarkan kesenjangan dari penelitian sebelumnya dan penelitian pendahuluan tersebut, maka pada penelitian ini, peneliti akan memberikan perlakuan berupa pemberian larutan MSG dosis bertingkat ($\frac{1}{4}$ LD₅₀, $\frac{1}{2}$ LD₅₀, $\frac{3}{4}$ LD₅₀, dan 1 LD₅₀), dosis terbagi, 2 kali sehari selama 14 hari pada Tikus Wistar untuk menilai pengaruh pemberian MSG terhadap kadar ureum kreatinin.

Metode Dan Cara Kerja

Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental melalui percobaan laboratorium. Rancangan percobaannya

disusun secara Rancangan Acak Kelompok (RAK) dengan pengambilan data setelah perlakuan (*Post Test Only Control Group Design*).

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dengan jumlah sampel 30 ekor Tikus Wistar jantan dengan berat badan 150-250 gram. Melakukan adaptasi terhadap 30 ekor Tikus Wistar jantan selama 7 hari di laboratorium dengan kandang tunggal dan diberi pakan standar serta minum secukupnya. Pada hari ke-8, Tikus Wistar dibagi menjadi 5 kelompok, 1 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri dari 6 ekor Tikus Wistar yang dipilih secara acak. Masing-masing Tikus Wistar pada setiap kelompok diberi tanda dengan asam pikrat pada daerah yang berbeda yaitu kepala, punggung, perut, ekor, dan kaki, kemudian menimbang berat badan masing-masing tikus.

Selanjutnya memberikan perlakuan dimana kelompok kontrol hanya diberikan aquades, sementara kelompok perlakuan diberikan MSG dengan dosis bertingkat yaitu kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan MSG sebanyak $\frac{1}{4}$ LD₅₀ MSG (LD₅₀ MSG 16,6 g/KgBB) atau 400mg/100gBB, kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan MSG sebanyak $\frac{1}{2}$ LD₅₀ MSG atau 800mg/100gBB, kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan MSG sebanyak $\frac{3}{4}$ LD₅₀ MSG atau 1200mg/100gBB dan kelompok perlakuan 4 (P4) yang diberikan MSG sebanyak dosis LD₅₀ MSG atau 1600mg/100gBB. MSG diberikan per oral dengan menggunakan sonde pada mulut tikus sesuai dosis yang sudah ditentukan. Hal ini dilakukan selama 14 hari. Pada hari ke-15 dilakukan pembiusan

pada tikus dengan menggunakan obat bius golongan eter. Hal ini dilakukan untuk memudahkan dalam proses pengambilan darah yang akan dilakukan pada organ jantung Tikus Wistar. Setelah pengambilan darah menggunakan spuit lalu sampel darah dimasukkan ke dalam tabung V dan dilakukan *sentrifuge* kemudian dibawa ke Laboratorium Hepatika sebagai tempat pengukuran kadar ureum-kreatinin serum darah Tikus Wistar yang diukur dengan

menggunakan metode enzimatik *cobass c 111system*. Data pemeriksaan dicatat dalam formulir untuk kemudian dianalisa.

Hasil Dan Pembahasan

Pengaruh pemberian MSG dosis bertingkat terhadap kadar ureum serum darah Tikus Wistar

Pengaruh dosis MSG terhadap kadar ureum serum darah Tikus Wistar, dapat dijelaskan dalam tabel berikut:

Tabel 1. Pengaruh dosis MSG terhadap Kadar Ureum Serum Darah Tikus Wistar

Besar dosis MSG	Kadar ureum serum
	Rerata (Simpang Baku)
K (Aquades (0))	32,17 (3,061)
P1 (400 mg)	44,83 (6,210)
P2 (800 mg)	60 (2,530)
P3 (1200 mg)	50,17 (12,937)
P4 (1600 mg)	67,17 (4,491)
<i>p</i> *	0,000

*Uji Kruskal-wallis

Tabel 2. Uji *Post Hoc* Perbedaan Kadar Ureum Serum antara Kelompok Kontrol dan Kelompok

	Perlakuan				
	K	P1	P2	P3	P4
K	-	-	-	-	-
P1	<i>p</i> =0,00 4	-	-	-	-
P2	<i>p</i> =0,00 4	<i>p</i> =0,00 4	-	-	-
P3	<i>p</i> =0,01 3	<i>p</i> =0,52 1	<i>p</i> =0,1 09	-	-
P4	<i>p</i> =0,00 4	<i>p</i> =0,00 4	<i>p</i> =0,0 15	<i>p</i> =0,01 6	-

*Uji Mann-Whitney

Dari data di atas didapatkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan kadar ureum serum darah Tikus Wistar antara kelompok yang bermakna.

Sementara korelasi dosis MSG dengan kadar ureum serum Tikus Wistar, dapat dijelaskan dalam tabel berikut:

Tabel 3 Korelasi Dosis MSG dengan Kadar Ureum Serum Tikus Wistar

Besar dosis MSG	Kadar ureum serum
	Rerata (Simpang Baku)
K (Aquades (0))	32,17 (3,061)
P1 (400 mg)	44,83 (6,210)
P2 (800 mg)	60 (2,530)
P3 (1200 mg)	50,17 (12,937)
P4 (1600 mg)	67,17 (4,491)
Rho	0,784
p*	0,000

*Uji Spearman

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara dosis pemberian MSG dengan kadar ureum serum darah Tikus Wistar, dimana didapatkan bahwa semakin tinggi dosis MSG yang diberikan maka semakin tinggi pula kadar ureum serum darah Tikus Wistar.

Pengaruh pemberian MSG dosis bertingkat terhadap kadar kreatinin serum darah Tikus Wistar

Pengaruh dosis MSG terhadap kadar kreatinin serum darah Tikus Wistar, penjelasannya dapat dilihat dalam tabel berikut:

Tabel 4 Pengaruh dosis MSG terhadap kadar kreatinin serum darah Tikus Wistar

Besar dosis MSG	Kadar kreatinin serum
	Median (minimum-maksimum)
K (Aquades (0))	0,30 (0,3-0,4)
P1 (400 mg)	0,30 (0,2-0,4)
P2 (800 mg)	0,40 (0,3-0,5)
P3 (1200 mg)	0,20 (0,2-0,3)
P4 (1600 mg)	0,20 (0,2-0,3)
p*	0,007

*Uji Kruskal-wallis

Tabel 5 Uji Post Hoc Perbedaan Kadar Kreatinin Serum antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan

	K	P1	P2	P3	P4
K	-	-	-	-	-
P1	$p=0,59$ 8	-	-	-	-
P2	$p=0,07$ 1	$p=0,05$ 8	-	-	-
P3	$p=0,17$ 6	$p=0,59$ 8	$p=0,02$ 0	-	-
P4	$p=0,01$ 8	$p=0,07$ 5	$p=0,00$ 8	$p=0,09$ 3	-

*Uji Mann-Whitney

Dari data di atas didapatkan bahwa konsumsi MSG berpengaruh terhadap kadar kreatinin serum darah Tikus Wistar. Pengaruh ini terlihat pada beberapa kelompok, dimana didapatkan bahwa terdapat perbedaan kadar kreatinin pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 4 (P4), antara kelompok perlakuan 2 (P2) dengan kelompok perlakuan 3 (P3)

dan kelompok perlakuan 2 (P2) dengan kelompok perlakuan 4 (P4), sementara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan lainnya tidak bermakna secara signifikan.

Sementara korelasi dosis MSG dengan kadar kreatinin serum Tikus Wistar, penjelasannya dapat dilihat dalam tabel berikut:

Tabel 6 Korelasi Dosis MSG dengan Kadar Kreatinin Serum Tikus Wistar

Besar dosis MSG	Kadar kreatinin serum
	Median (minimum-maksimum)
K (Aquadex (0))	0,30 (0,3-0,4)
P1 (400 mg)	0,30 (0,2-0,4)
P2 (800 mg)	0,40 (0,3-0,5)
P3 (1200 mg)	0,20 (0,2-0,3)
P4 (1600 mg)	0,20 (0,2-0,3)
Rho	-0,339
p*	0,029

*Uji Spearman

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara dosis pemberian MSG dengan kadar kreatinin serum darah Tikus Wistar. Semakin tinggi dosis MSG yang diberikan semakin rendah kadar kreatinin dengan kekuatan korelasi yang lemah.

Pembahasan

Pengaruh pemberian MSG dosis bertingkat terhadap kadar ureum serum darah Tikus Wistar

Dari data di atas didapatkan bahwa terdapat perbedaan kadar ureum antara kelompok yang bermakna dan korelasi yang bermakna antara dosis MSG dengan kadar ureum. Hal ini kemungkinan terkait 2 hal, yakni peningkatan produksi dan atau penurunan ekskresi dari ureum.

Seperti yang kita ketahui, MSG akan berdisosiasi menjadi sodium (Na) dan L-glutamat. L-glutamat kemudian melintasi sel mesotelial peritoneal menuju aliran darah dan sebagian L-glutamat akan dikongjugasi menjadi glutamine^{1,10,11}. Enzim *L-glutamat dehidrogenase* memegang peranan sentral pada metabolisme nitrogen. Glutaminsintase mengkonversi amonia menjadi senyawa glutamine yang nontoksik untuk diangkut ke dalam hati. Kemudian enzim glutaminase hati melepaskan amonia dari glutamine untuk digunakan sebagai sintesis ureum¹⁰, sehingga dapat disimpulkan intake glutamat yang semakin tinggi tentunya akan meningkatkan produksi dari ureum. Sesuai dengan pernyataan, kadar ureum akan lebih banyak pada orang-orang dengan diet tinggi protein dan lebih kecil pada orang-orang dengan diet rendah protein¹².

Kemungkinan lainnya terkait dengan ekskresi ureum, artinya sudah terjadi penurunan fungsi ginjal sehingga ekskresi ureum terhambat. MSG dosis tinggi yang diberikan dalam jangka waktu yang cukup lama akan menyebabkan peningkatan efek toksik pada ginjal^{1,11}, dikarenakan MSG akan menyebabkan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS). Seperti yang telah banyak dibuktikan bahwa reseptor glutamat terdapat pula di luar SSP^{1,11}. Reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) (salah satu reseptor glutamat) telah ditemukan dalam jaringan ekstraneuronal, termasuk sel α pankreas, saluran urogenital pria bagian bawah, ginjal, limfosit dan *megakaryocyte*. Stimulasi yang berlebihan pada reseptor NMDA inilah yang akan menyebabkan peningkatan terbentuknya ROS¹. ROS merupakan molekul yang dapat merusak lipid, DNA, protein, kromosom, mitokondria, lisosom dan membran sel^{1,5,9}.

Kadar ureum normal dalam darah adalah sekitar 10-50 mg/dl (2,9 – 8,9 mmol/L), tetapi hal ini tergantung dari jumlah normal protein yang dimakan dan fungsi hati dalam pembentukan ureum. Bila ginjal rusak atau kurang baik fungsinya maka kadar ureum dalam darah dapat meningkat dan meracuni sel-sel tubuh^{10,12,13,14}. Namun, ureum serum merupakan parameter yang kurang spesifik dalam menilai kerusakan ginjal dibandingkan dengan kreatinin serum. Sehingga untuk melakukan *screening* dalam menilai kerusakan ginjal, kedua pemeriksaan ini baik ureum maupun kreatinin selalu dilakukan secara bersamaan^{10,12}.

Pengaruh pemberian MSG dosis bertingkat terhadap kadar kreatinin serum darah Tikus Wistar

Dari data di atas didapatkan bahwa konsumsi MSG berpengaruh terhadap kadar kreatinin serum darah Tikus Wistar. Pengaruh ini terlihat pada beberapa kelompok. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara dosis pemberian MSG dengan kadar kreatinin serum darah Tikus Wistar. Semakin tinggi dosis MSG yang diberikan semakin rendah kadar kreatinin dengan kekuatan korelasi yang lemah.

Beberapa penelitian sebelumnya juga mendapatkan perbedaan kadar kreatinin yang bermakna secara signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan MSG^{1,8}. MSG dosis tinggi yang diberikan dalam jangka waktu yang cukup lama akan menyebabkan peningkatan efek toksik pada ginjal^{1,11}, dikarenakan MSG akan menyebabkan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS)^{1,5,9}, sehingga hal ini menunjukkan bahwa MSG kecenderungan akan menyebabkan nefrotoksik apabila dikonsumsi dalam dosis yang tinggi⁷.

Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin serum adalah ukuran dan massa otot, serta fungsi hati dan ginjal dalam sintesis kreatinin^{10,12,15}. Ini terlihat pada kelompok perlakuan pemberian MSG, nilai kreatinin sedikit di bawah rata-rata yang menunjukkan bahwa sudah terjadi penurunan fungsi ginjal dalam sintesis kreatinin. Seperti yang disebut Koolman, J. dan Roehm, K. H. (2005), kreatin (*N-methylguanidoacetic acid*) tidak hanya berasal dari otot itu sendiri, tetapi disintesis dalam dua langkah pada ginjal dan hati. Awalnya, kelompok *guanidine* pada

arginin ditransfer ke glisin pada ginjal, menghasilkan *guanidino acetate*. Dalam hati, *N-methylation guanidino acetate* diubah menjadi kreatin yang dikatalis enzim *S-adenosylmethionine*, kemudian sebagian kreatin diubah menjadi kreatinin¹⁵. Hal ini membuktikan bahwa pemberian MSG dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal.

Kadar kreatinin yang cenderung konstan dibandingkan kadar BUN yang cepat peningkatannya merupakan parameter yang lebih spesifik dan sensitif dalam menentukan derajat kerusakan ginjal. Kreatinin serum ini kemudian meningkat dan tidak dipengaruhi oleh diet atau masukan cairan^{16,17}. Jumlah kreatinin yang dikeluarkan seseorang setiap hari lebih bergantung pada massa otot total daripada aktivitas otot atau tingkat metabolisme protein, walaupun keduanya juga menimbulkan efek^{16,17}.

Kreatinin serum merupakan parameter yang digunakan untuk menentukan kerusakan pada glomerulus baik itu kerusakan ginjal yang akut (*acute kidney injury*) ataupun kronis^{10,12}.

Penelitian ini juga mendapatkan bahwa terjadi peningkatan rasio antara BUN dan kreatinin, dengan nilai kreatinin yang normal yang mungkin disebabkan karena terjadi penurunan fungsi ginjal dengan intake protein yang berlebih. Rasio normal BUN/kreatinin adalah 10 : 1 sampai 20 : 1. Adapun beberapa perubahan rasio dan penyebab yang mendasarinya adalah sebagai berikut: Peningkatan rasio (>20:1), dengan nilai kreatinin yang normal, disebabkan karena (a) peningkatan BUN (prerenal azotemia), gagal jantung, depleksi garam, dehidrasi; (b) kerusakan jaringan; (c) perdarahan GIT, (d) penurunan fungsi ginjal

dengan intake protein yang berlebih, produksi atau kerusakan jaringan¹⁷.

Simpulan

Terdapat pengaruh pemberian MSG dengan kadar ureum kreatinin serum darah Tikus Wistar.

Daftar Pustaka

1. Abass, M. A. dan El-Haleem, M.R.A. Evaluation of Monosodium Glutamate Induced Neurotoxicity and Nephrotoxicity in Adult Male Albino Rats. *Journal of American Science* 2011; 7(8):264-276.
2. Muchsin, R. *Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamate terhadap Histologi Endometrium Mencit (Mus Musculus L)*; 2009.
3. U.S. Food and Drug Administration. *FDA and Monosodium Glutamat*(serial online) 1995. Tersedia dalam: <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/msg.html>.
4. Ardyanto, T. D. MSG dan Kesehatan: Sejarah, Efek dan Kontroversinya. Dalam *Inovasi* 2004; 1: 52-6.
5. Vinodini, N. A., Nayanatara, A. K., dkk. Study on Evaluation of Monosodium Glutamate Induce Oxidative Damage on Renal Tissue on Adult Wistar Rats. Dalam *Journal of Chinese Clinical Medicine* 2010; Volume 5 Number 3; 144-7
6. Kompas. *Keamanan Monosodium Glutamat* (serial online) 2011. Tersedia dalam: http://indonesia.glutamate.org/media/Keamanan_monosodium_glutamat.asp.
7. Inuwa, H.M, Aina, V.O, dkk. Determination of Nephrotoxicity and Hepatotoxicity of Monosodium Glutamate (MSG) Consumption. Dalam *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2011;2(3): 148-153.
8. Yousef, J.M. Study The Impacts of Monosodium Glutamate (MSG) and Extract of Green Tea (Theaceae Family) Leaves-Induced on Kidney Biochemical Functions in Rats. Dalam *International Journal of Academic Research* 2011; Vol. 3. No. 3.
9. Al – Agha, S. Histological, Histochemical and Ultrastructural Studies on the Kidney of Rats After Administration of Monosodium Glutamate 2010; 5.
10. Murray, R. K., dkk. *Harper's Illustrated biochemistry 2^{6th} Ed*.USA: McGraw-Hill Companies, Inc; 2003.
11. Attia, H. A.; Faddah, L. M. dan Yaqub, H. Trans-retinol Precursor and/or N-acetyl Cysteine Protects Against Monosodium Glutamate-induced Nephrotoxicity in Rats. Dalam *J. App. Sci. Res.*, 2008;4 (12): 2108-2119.
12. Price, S.A dan Wilson, L.M. *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit ed.6*. Jakarta: EGC; 2005.
13. Dugdale, D.C, dkk. *BUN* (serial online) 2009. Tersedia dalam: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003474.htm>
14. Dugdale, D.C., dkk. *Creatinin-Blood*. (serial online) 2009. Tersedia dalam: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003475.htm>.
15. Koolman, J dan Roehm, K. H. *Color Atlas of Biochemistry 2nd ed*. New York: Thieme Stuttgart; 1997.
16. Doloksaribu, B. *Pengaruh Proteksi Vitamin C Terhadap Kadar Ureum, Kreatinin, Dan Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit Yang Dipapar Plumbu (tesis pasca sarjana)*, 2008.
17. Fischbach, F. dan Dunning M. B. *A Manual of Laboratory and Diagnostic Test 8th ed*. Philadelphia: Lippincott williams and wilkins; 2009.