

Pengaruh pemberian Monosodium glutamat peroral terhadap gambaran histopatologi jantung pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar

Mulyati Sri Rahayu, Yuziani, Cut Sidrah Nadira

Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh - Lhokseumawe
Email: cut.sidrah@unimal.ac.id

Abstrak. Monosodium glutamat (MSG) diketahui mempunyai pengaruh yang cukup besar bagi kesehatan jika dikonsumsi secara berlebihan. Pemberian MSG dalam dosis tertentu dapat menyebabkan stres oksidatif yang berujung pada kerusakan seluler. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian MSG peroral terhadap gambaran histopatologis jantung pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar. Penelitian ini merupakan *true experimental laboratory* dengan rancangan *Post test control group design* dengan sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang dibagi dalam 4 kelompok. Sampel diberi larutan MSG dengan 3 dosis berbeda selama 21 hari. Organ jantung kemudian diambil, ditimbang dan dibuatkan preparat histologi dengan pewarnaan Hematoxilin-Eosin. Data persentase nekrosis sel dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan *Mann-Whitney Post-Hoc Test*. Hasil penelitian menunjukkan rerata persentase kerusakan histologi jantung pada masing-masing kelompok K, P1, P2 dan P3 berturut-turut sebesar 10,27%, 15,93%, 23,91 % dan 27,68 %, dengan *p value* 0,000 untuk uji *Kruskal Wallis* dan *p value* 0,004 untuk *Mann Whitney* baik antara kelompok kontrol dengan kelompok P1, P2, maupun P3. Kesimpulan: pemberian MSG peroral pada ketiga kelompok perlakuan secara bermakna mempengaruhi tingkat kerusakan histologi jantung tikus putih (*Rattus novegicus*) jantan galur wistar.

Kata kunci: Monosodium glutamat, stres oksidatif, berat jantung, histopatologi jantung, nekrosis jantung

Abstract. Monosodium glutamate (MSG) is known to have a considerable effect on health if excessively consumed. Administering MSG in certain doses can cause oxidative stress which leads to cellular damage. This study aims to determine the MSG oral administration effect on the histopathological features of male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain's heart. This research is a true experimental laboratory with a post-test control group design. The samples were divided into 4 groups and given MSG solution with 3 different doses for 21 days. The heart organs were then harvested, weighed and processed into histological preparations by Hematoxylin-Eosin staining. The percentage of cell necrosis data were analyzed using the Kruskal-Wallis test and followed by the Mann-Whitney Post-Hoc Test. The result showed that mean percentage of heart histological damage in each group K, P1, P2 and P3 were 10.27%, 15.93%, 23.91% and 27.68% respectively, with a *p value* of 0.000 for the Kruskal Wallis test and *p value*. 0.004 for Mann Whitney both between the control group and the P1, P2, and P3 groups. Conclusion: The administration of MSG orally to the three treatment groups of male white rats (*Rattus novegicus*) Wistar strain significantly affected the histological damage level of the heart.

Keywords: Monosodium glutamate, oxydative stress, heart weight, cardiac histopathology, cardiac necrosis

Pendahuluan

Monosodium glutamate (MSG) digunakan sebagai penambah rasa dengan tujuan meningkatkan rasa manis dan asin, serta mengurangi rasa asam dan pahit.¹ L-glutamat mengikat reseptor sel perasa di organ pengecap dan menimbulkan rasa umami yang merupakan rasa khas yang diberikan oleh MSG.^{1,2} Penggunaan MSG dalam makanan meningkat akibat dari meningkatnya popularitas makanan cepat saji. *Food and Agriculture Organization* (FAO) dan *World Health Organization* (WHO) menetapkan MSG sebagai zat penambah rasa pada makanan dengan *acceptable daily intake* (ADI) yaitu sebesar 0-120 mg/kg.¹

Metabolisme asam glutamat di dalam jaringan terjadi melalui proses deaminasi oksidatif atau melalui transaminasi dengan piruvat yang menghasilkan *oxaloacetic acid* dengan bantuan α -ketoglutarat. Metabolisme glutamat penting terhadap proses dekarboksilasi menjadi *gamma-aminobutyrate* (GABA) dan amidasi terhadap glutamin.² Glutamat pada MSG berperan mengaktivasi reseptor glutamat yang membantu dalam masuknya Ca^{2+} .³

Peningkatan beberapa senyawa dalam aktivitas seluler menyebabkan peningkatan senyawa ROS didalam sel dan menginisiasi terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif akan menyebabkan pembengkakan sel dan berujung pada kerusakan seluler. Pemberian MSG dapat menyebabkan

peningkatan kadar Ca^{2+} intrasel. Kadar Ca^{2+} intraseluler yang berlebihan memicu aktivasi sintase NO dan protein kinase yang selanjutnya menstimulasi pembentukan radikal bebas dan mengakibatkan terjadinya kerusakan sel.³ Kadar Ca^{2+} intraseluler juga berperan dalam regulasi kontraktilitas otot jantung. Peningkatan kadar Ca^{2+} intraseluler otot jantung selama fase sistolik dikaitkan dengan peningkatan kekuatan kontraksi otot jantung.⁴

Konsumsi MSG yang berlebihan dapat menimbulkan kerusakan pada beberapa bagian tubuh seperti jantung, kulit, sistem pernapasan, pencernaan, penglihatan, serta sistem saraf. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Mondal yang menemukan bahwa terjadi peningkatan massa jantung yang signifikan pada tikus yang diberikan MSG.⁵ Penelitian pemberian MSG pada tikus sebanyak 4 mg/ gr berat badan dapat menyebabkan stres oksidatif sehingga dapat bertindak sebagai faktor predisposisi yang menginisiasi terjadinya aterosklerosis. Selain itu, pemberian MSG akan mengganggu metabolisme lipid sehingga menimbulkan risiko hipertensi dan penyakit jantung. Otot jantung bisa mengalami kerusakan akibat terjadinya aterosklerosis pembuluh darah jantung dan dapat mengakibatkan iskemi sampai infark otot jantung.⁶

Keamanan penggunaan MSG masih menjadi kontroversi baik secara lokal maupun global dan sebagian konsumen mempertanyakan kembali efikasi dan keamanan MSG. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian MSG peroral terhadap gambaran histopatologis jantung pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar.

Metode penelitian

Penelitian ini merupakan *true experimental laboratory* dengan rancangan *Post test control group design* yang telah menerima persetujuan etik dari Komite etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala. Sampel terbagi dalam 4 kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang masing-masing terdiri dari 8 ekor tikus. Kelompok sampel yang menerima perlakuan akan diberikan larutan MSG per oral dengan cara sonde lambung dengan dosis 0,378 mg/grBB/hari; 0,756 mg/grBB/hari dan 1,512 mg/grBB/hari selama 21 hari. Pengamatan preparat selanjutnya dilakukan pada 5 lapang pandang dengan pembesaran 400x.

Penentuan tingkat kerusakan histologi jantung dilakukan berdasarkan kriteria derajat perubahan struktur histopatologis sel otot jantung yang diajukan Dharmawan (2010) seperti yang disajikan pada tabel berikut

Tabel1. Kriteria derajat perubahan struktur histopatologis sel otot jantung⁷

Jenis Kerusakan	Nilai
Tidak ada kerusakan	0
Kerusakan ringan, yaitu jika ada inti piknotik diantara sel-sel normal atau sel piknotik < 25% dari seluruh lapangan pandang	1
Kerusakan sedang, yaitu jika inti piknotik 25-50% dari seluruh lapangan pandang	2
Kerusakan berat, yaitu jika inti piknotik > 50% dari seluruh lapangan pandang dan kerusakan lain yang lebih berat	3

Keterangan : inti piknotik ditandai dengan inti sel yang mati akan mengkerut, memadat dan

Selanjutnya persentase kematian sel akan dihitung menggunakan rumus:

$$\text{Kematian sel (\%)} = \frac{\text{jumlah sel piknotik}}{\text{jumlah sel keseluruhan}} \times 100\%$$

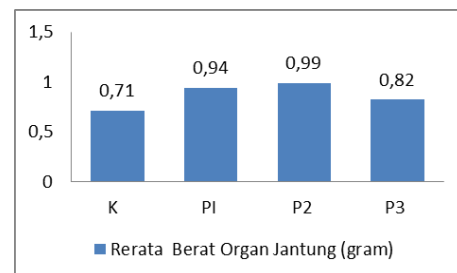
Data yang diperoleh akan diolah dengan *software computer* menggunakan uji Kruskal-Wallis dengan derajat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Adanya perbedaan bermakna antar kelompok selanjutnya akan diketahui dengan melakukan uji *Mann-Whitney Post Hoc Test*.

Hasil penelitian

Pada penelitian ini kelompok kontrol tidak diberikan MSG melainkan hanya *aquadest*, selanjutnya untuk kelompok perlakuan 1 diberikan dosis MSG di dalam rentang dosis *acceptable daily intake* (ADI) yang sudah ditetapkan oleh WHO/FDA yaitu 60 mg/kgBB dan dikonversikan ke dalam dosis hewan coba menjadi 0,378 mg/grBB. Kelompok perlakuan 2 diberikan dosis maksimal ADI yaitu 120 mg/kgBB dan dikonversikan ke dalam dosis hewan coba menjadi 0,756 mg/grBB. Sedangkan untuk kelompok perlakuan 3, MSG diberikan dua kali dosis maksimal ADI yaitu 240 mg/kgBB yang dikonversikan ke dalam dosis hewan coba menjadi 1,512 mg/grBB.

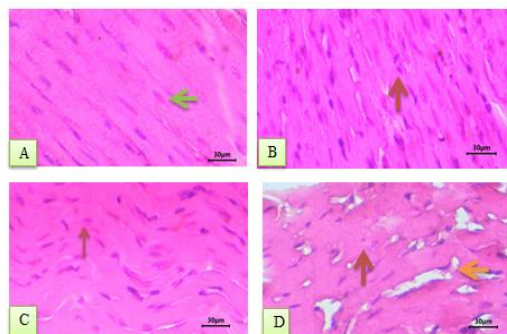
Pengambilan data penelitian didahului oleh penentuan berat organ jantung tikus *Rattus norvegicus* setiap kelompok. Data rata-rata berat organ jantung dari kelompok kontrol (K), perlakuan dosis 0,378 mg/grBB (P1), perlakuan dosis 0,756 mg/grBB (P2), dan dosis 1,512 mg/grBB (P3), ditampilkan pada grafik gambar 1.

Grafik tersebut menunjukkan rerata berat jantung yang paling rendah dimiliki oleh kelompok kontrol yang hanya diberikan akuades; peningkatan rerata berat jantung terjadi pada kelompok P1 dan P2 seiring dengan peningkatan dosis, akan tetapi rerata berat jantung turun pada kelompok P3.



Gambar 1. Grafik Rerata Berat Organ Jantung

Pengamatan mikroskopis jantung selanjutnya dilakukan dengan melihat perubahan struktur histologi jantung tikus dengan pewarnaan HE pada perbesaran 40 x 10. Gambaran histologi jantung tikus diperlihatkan pada Gambar 2.

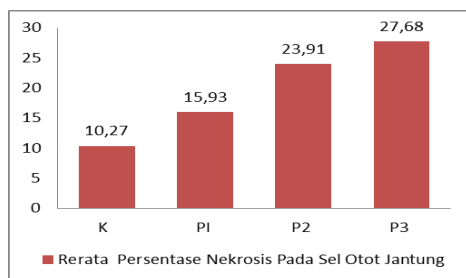


Gambar 2. A. Kelompok kontrol. B. Kelompok P1. C. Kelompok P2. D. Kelompok P3. Inti sel normal (panah hijau), inti sel piknotik (panah merah), focal disruption (panah kuning)

Gambar 2 menunjukkan sel otot jantung dengan sitoplasma berwarna merah dan inti sel berwarna biru. Perubahan struktur histologi jantung ditandai dengan inti sel piknotik yang memiliki karakteristik inti sel memadat dan lebih berwarna basa. Adanya inti sel piknotik pada gambaran histologi jantung merupakan tahap awal dari kerusakan sel.

Rerata persentase nekrosis sel jantung yang dihitung berdasarkan kriteria derajat perubahan struktur histopatologis sel otot jantung yang diajukan Dharmawan (2010), pada kelompok kontrol; perlakuan yang diberikan MSG dosis 0,378 mg/grbb/hari; 0,756 mg/grbb/hari dan 1,512 mg/grbb/hari diperlihatkan pada gambar 3.

Gambar 3 menunjukkan persentase nekrosis jantung pada kelompok kontrol memiliki rerata persentase nekrosis sel paling rendah, yaitu 10,27%, sedangkan kelompok yang diberikan MSG dengan dosis tertinggi mengalami nekrosis yang paling tinggi dengan persentase 27,68%.



Gambar 3. Grafik Rerata Persentase Nekrosis Pada Sel Otot Jantung

Terhadap data ini selanjutnya dilakukan analisis Kruskal-Wallis dan post-hoc Mann-Whitney dan hasilnya diperlihatkan oleh tabel 2.

Tabel 2. Hasil analisis Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney Post-Hoc Test terhadap rerata persentase nekrosis jantung setelah diberikan MSG selama 21 hari

Kelompok	n	rerata± SD (%)	p
K	6	10.27 ± 2.25	0.00
P1	6	15.93 ± 0.73	
P2	6	23.91 ± 4.24	
P3	6	27.68 ± 2.83	

Uji Kruskal-Wallis $p < 0,05$ untuk setiap kelompok. Uji post hoc Mann-Whitney: $p = 0,004$ untuk K vs P1, P2 dan P3; maupun P1 vs P2 dan P3, sedangkan $p = 0,078$ untuk P2 vs P3

Hasil uji Kruskal Wallis didapatkan p value 0,000 yang artinya terdapat perbedaan rata-rata persentase nekrosis jantung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar antar kelompok perlakuan.

Hasil Mann Whitney baik antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, maupun perlakuan 3 menghasilkan p value 0,004 yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada rata-rata persentase nekrosis jantung tikus putih antara kelompok kontrol dengan setiap kelompok perlakuan.

Pembahasan

Konsumsi MSG yang berlebihan dapat menimbulkan kerusakan pada beberapa bagian tubuh salah satunya adalah jantung. Jantung mudah mengalami kerusakan akibat senyawa-senyawa kimia, karena mitokondria yang terdapat dalam otot jantung dengan jumlah yang relatif besar sering menjadi sasaran kardiotoxikitas.⁸ Mondal menemukan bahwa terjadi peningkatan massa jantung yang signifikan pada tikus yang diberikan MSG.⁹ Peningkatan rerata berat jantung pada kelompok perlakuan juga terjadi pada penelitian ini, dimana rerata berat jantung baik pada kelompok P1, P2 maupun P3 lebih besar dibandingkan kelompok kontrol.

Glutamat pada MSG berperan mengaktivasi reseptor glutamat yang membantu dalam masuknya Ca^{2+} . Pemberian MSG dapat menyebabkan peningkatan kadar Ca^{2+} intrasel.³ Kadar Ca^{2+} intraseluler berperan dalam regulasi kontraktilitas otot jantung. Peningkatan kadar Ca^{2+} intraseluler otot jantung selama fase sistolik dikaitkan dengan peningkatan kekuatan kontraksi otot jantung⁴, akan tetapi kadar Ca^{2+} intraseluler yang berlebihan memicu aktivasi sintase NO dan protein kinase yang selanjutnya menstimulasi pembentukan radikal bebas dan mengakibatkan terjadinya kerusakan sel.³

Pemberian MSG juga mengganggu metabolisme lipid sehingga menimbulkan risiko hipertensi dan penyakit jantung. Otot jantung bisa mengalami kerusakan akibat terjadinya aterosklerosis pembuluh darah jantung dan dapat mengakibatkan iskemi sampai infark otot jantung.⁶

Pemberian MSG dalam dosis tinggi dapat menyebabkan cedera pada sel otot jantung yang berujung pada nekrosis sel. Kondisi ini akan mengakibatkan peningkatan beban kerja pada sel-sel otot jantung yang masih sehat.¹⁰ Sampai

dengan batas tertentu, penebalan otot jantung merupakan cerminan kompensasi otot terhadap peningkatan kerja jantung. Jantung menebal dan lebih kaku dari normal terjadi karena kontraksi yang berlebihan.¹¹ Peningkatan berat jantung atau dikenal dengan hipertrofi jantung juga dapat terjadi sebagai respons terhadap peningkatan stres pada jantung, penyebab paling umum terkait dengan peningkatan tekanan darah dalam tubuh yang menyebabkan jantung bekerja ekstra dalam memompa darah dan melawan peningkatan tekanan sehingga menyebabkan ventrikel menebal dari waktu ke waktu.¹² Jika peningkatan beban kerja ini terus berlanjut, maka kompensasi tersebut pun mencapai batasnya, akan terjadi gangguan fungsi diastolik, dan kemudian diikuti oleh gangguan fungsi sistolik.¹⁰

Kelompok P3 dengan dosis MSG tertinggi justru terjadi penurunan rerata berat jantung dibandingkan kelompok P1 dan P2. Penurunan rerata berat organ jantung pada kelompok P3 dikaitkan dengan semakin meningkatnya jumlah nekrosis sel otot jantung karena dosis MSG yang tinggi.

Gambaran histologi jantung tikus pada penelitian ini memperlihatkan adanya perubahan struktur histologi jantung yang ditandai dengan adanya inti sel piknotik yang memiliki karakteristik inti sel memadat dan lebih berwarna basa (Gambar 2). Umumnya perubahan yang terjadi dalam jaringan nekrotik melibatkan sitoplasma sel, namun perubahan inilah yang paling jelas menunjukkan kematian sel. Inti sel yang mati akan mengkerut, memadat, batasnya tidak teratur, dan berwarna basofilik dengan zat pewarna Hematoksin-Eosin (HE). Kondisi inti seperti ini disebut piknotik. Selanjutnya inti sel dapat hancur dan meninggalkan pecahan-pecahan kromatin yang tersebar di dalam sel. Proses ini disebut karioreksis. Akhirnya, pada beberapa keadaan, kromatin inti sel menjadi lisis dan tampak memudar pada pengecatan HE. Kondisi ini disebut kariolisis.¹³

Pada kelompok kontrol (K) serabut otot masih terlihat rapat dengan inti sel normal namun terdapat sel piknotik dengan persentase kerusakan 10,27%. Kelompok kontrol ini seharusnya terlihat normal tanpa ada kerusakan. Dijumpainya sel nekrosis pada kelompok kontrol dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain stress, ketidakseimbangan nutrisi yang diberikan pada hewan coba, agen fisik seperti trauma,¹⁴ penggunaan anastesi pada saat hendak dilakukannya euthanasia,¹⁵ dan fiksasi yang terlalu lama.^{16,17}

Gambaran histologi jantung tikus kelompok P1 memperlihatkan perubahan sel otot jantung yang ditandai dengan perubahan inti sel otot jantung normal menjadi piknotik yang disertai dengan adanya dilatasi kongesti pada pembuluh darah. Persentase kerusakan pada P1 yaitu sebesar 15,93%. Gambaran histologi jantung tikus kelompok P2 sama halnya dengan kelompok P1 juga memperlihatkan adanya perubahan struktur histologi dimana ditemukannya inti sel piknotik dengan persentase tingkat kerusakan sebesar

23,91 %. Persentase kerusakan histologi baik pada kelompok perlakuan P1 maupun P2 dikategorikan kedalam kerusakan ringan, dimana keseluruhan jumlah inti sel piknotik < 25%. Kerusakan yang paling besar dengan persentase kerusakan sebesar 27,68% terjadi pada kelompok P3, hal ini ditandai dengan terdapatnya inti sel piknotik pada setiap lapangan pandang dan terjadi nekrosis. Pada struktur histologi kelompok P3 juga ditemukan adanya focal disruption pada beberapa serabut otot jantung. Persentase kerusakan kelompok perlakuan P3 ini dikategorikan kedalam kerusakan sedang, dimana keseluruhan jumlah inti sel piknotik 25-50%.

Perbedaan rerata persentase nekrosis jantung setelah diberikan MSG selama 21 hari selanjutnya dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dan didapatkan *p value* 0,000. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan rata-rata persentase nekrosis jantung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar antar kelompok perlakuan.

Hasil *Mann Whitney* baik antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, maupun perlakuan 3 menghasilkan *p value* 0,004 yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada rata-rata persentase nekrosis jantung tikus putih setiap kelompok. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan MSG di atas dosis ADI yang telah ditetapkan WHO/FDA, dosis maksimal ADI ataupun masih di dalam rentang dosis ADI tetap memberikan pengaruh yang bermakna terhadap nekrosis sel otot jantung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar.

Institute of Food Technologists tahun 2019 dalam jurnal reviewnya menyebutkan dosis MSG antara 0,04-8 mg/gBB menunjukkan adanya kelainan histologi dan morfologi pada beberapa organ yang diantaranya adalah jantung.¹⁸ Penelitian lain juga dibuktikan oleh Cindy Larasati yang menjelaskan bahwa pemberian MSG pada dosis 50mg/25gBB, 100mg/25gBB dan 200mg/25gBB terhadap mencit, menunjukkan adanya perubahan yang signifikan pada struktur histologi jantung mencit.¹⁹

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian atau asupan MSG menyebabkan peningkatan kadar Ca^{2+} intraseluler yang berujung kerusakan sel serta terjadinya pembentukan ROS atau radikal bebas dalam jumlah yang berlebih, sedangkan antioksidan endogen tidak mampu mengatasi hal tersebut, sehingga menyebabkan timbulnya kerusakan seluler dan kematian pada sel jantung.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan yang telah diuraikan oleh peneliti, dapat diambil kesimpulan berupa: Pemberian MSG baik dalam rentang dosis *acceptable daily intake* (ADI) yang telah ditetapkan maupun dosis di atasnya

memberi pengaruh yang signifikan terhadap berat dan tingkat kerusakan histologis organ jantung dengan *p-value* 0.000; dan tingkat kerusakan histologis semakin tinggi dengan peningkatan dosis MSG (*p-value* 0.004)

Daftar pustaka

1. James O, Yetunde A. 2011. Acute Low Dose Monosodium Glutamate Retards Novelty Induced Behaviours in Male Swiss Albino Mice. *J Neurosci Behav Heal*,3(4),51–6
2. Kurtanty D, Faqih D.M, Upa N.P. 2018. *Review Monosodium Glutamat.*(4th ed). Sukmawijaya AP (editor). Jakarta: Primer Koperasi Ikatan Dokter Indonesia
3. Taufik MS&Al-Badr N. 2012. Adverse effect of monosodium glutamate on liver and kidney functions in adult rats and potential protective effect of vitamins C and E. *Food and Nutrition Sciences*, 3 : 651-659.
4. Eisner, DA. Caldwell, JL. Kistamás, K. Trafford, AW. 2017. Calcium and excitation-contraction coupling in the heart. *Circ Res*. 121:181-195.
5. Mondal, Mukti., Tarafder. 2014. Monosodium Glutamate Induces Physiological Stress by Promoting Oxygen Deficiency, Cell Mediated Immunosuppression And Production Of Cardiovascular Risk Metabolites in Rat. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 27 (1) 328-231.
6. Singh K, Ahluwalia P. 2012. Studies on the Effect of monosodium glutamate on lipid peroxidation and certain antioxidant enzymes in cardiac tissue of alcoholic adult male mice. *J Cardiovasc Dis Res*, 3(1): 12–18.
7. Dharmawan, Teddy dan Santoso. 2010. Uji Toksisitas Akut Monocrotophos Dosis Bertingkat Per-Oral Dilihat dari Gambaran Histopatologis Otot Jantung BALB/C. Artikel Karya Tulis Ilmiah. Semarang,UNDIP. Diunduh dari : <http://eprints.undip.ac.id/23666/1/Ratri.pdf>
8. Lu, Frank C.2010. Toksikologi Dasar,Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Resiko Jakarta : UI Press.
9. Mondal M, Tarafder P, Sarkar K, Nath PP, Paul G. 2014. Monosodium Glutamate Induces Physiological Stress by Promoting Oxygen Deficiency, Cell Mediated Immunosuppression and Production of Cardiovascular Risk Metabolites in Rat. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 27(1):328-31.
10. Henri, 2011, Hipertrofi Ventrikel kiri. Anastesi Cardiology, Jurnal MKB. Volume 35. No.2
11. Putra, Huriah M, 2010. Homeopathy. Forum Sains Indonesia.
12. Kingsley OA, Jacks TW, Amaza DS, Peters TM, Otong ES. 2013. The Effect of Monosodium Glutamate (MSG) on the Gross Weight of the Heart of Albino Rats. *Sch J Appl Med Sci Sch J App Med Sci [Internet]*.1(2):44–7. Available from: www.saspublisher.com
13. Bhara, Makna L.A. 2009. Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat Peroral 30 Hari Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Tikus Wistar. Artikel ini Karya Tulis Ilmiah. Semarang : Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
14. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. 2010. Robbins & Cotran Dasar Patologis Penyakit. 7th ed. Rachman LY, Dany F, Rendy L, editors. Jakarta: EGC. 1536 p.
15. Dixit SG, Rani P, Anand A, Khatri K, Chauhan R, Bharihoke V. 2014. To study the effect of monosodium glutamate on histomorphometry of cortex of kidney in adult albino rats. *Ren Fail*.6049(2):266–70.
16. Waheed U, Ansari A. 2012. Histotechniques Laboratory Techniques in Histopathology: A Handbook for Medical Technologists. 4th ed. english: LAP LAMBERT Academic Publishing. 1–108 p.
17. Alwi MA. 2016. Fiksasi 2 Minggu Pada Gambaran Histologi Organ Ginjal, Hepar, dan Pankreas Tikus Sprague Dawley dengan Pewarnaan Hematoxylin-eosin. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta
18. Zangfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, et al. 2019. A Review of the Alleged Health Hazards of Monosodium Glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf*.
19. Larasati S, Rahman H, Wigati S. 2020. Gambaran Histologis Jantung pada Pemberian Monosodium Glutamate (MSG).5(2):259–70.