

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Monosodium Glutamat

2.1.1. Definisi Monosodium Glutamat (MSG)

Monosodium Glutamat atau Mononatrium Glutamat adalah garam asam glutamat yang berperan pada rasa umami (gurih).¹⁴ Menurut Freeman pada tahun 2006 MSG adalah bentuk garam dari asam glutamat, di mana asam glutamat sendiri merupakan asam amino non-essensial yang menjadi bahan baku sintesis asam amino lain dan sebagai substrat untuk mensintesis glutathion.^{15,16}

Vetsin (MSG) berbentuk kristal halus dan berwarna putih dibuat melalui proses fermentasi dari bahan dasar pati (gandum) dan gula molasses (tetes tebu) yang diberi nama sebagai garam natrium dari asam glutamat atau lebih dikenal dengan nama monosodium glutamat.¹⁷ Asam glutamat merupakan bagian dari kerangka utama berbagai jenis molekul protein yang terdapat dalam makanan secara alami dan dalam jaringan tubuh manusia.¹⁸

2.1.2. Sejarah MSG

Pada tahun 1866, Ritthausen seorang peneliti berkebangsaan Jerman juga berhasil mengisolasi asam glutamat dan mengubahnya menjadi dalam bentuk monosodium glutamat (MSG), tetapi belum tahu kegunaannya sebagai penyedap rasa. Jepang memproduksi asam glutamat melalui ekstraksi dari bahan alamiah dan cara fermentasi *L-glutamic acid*.¹⁹

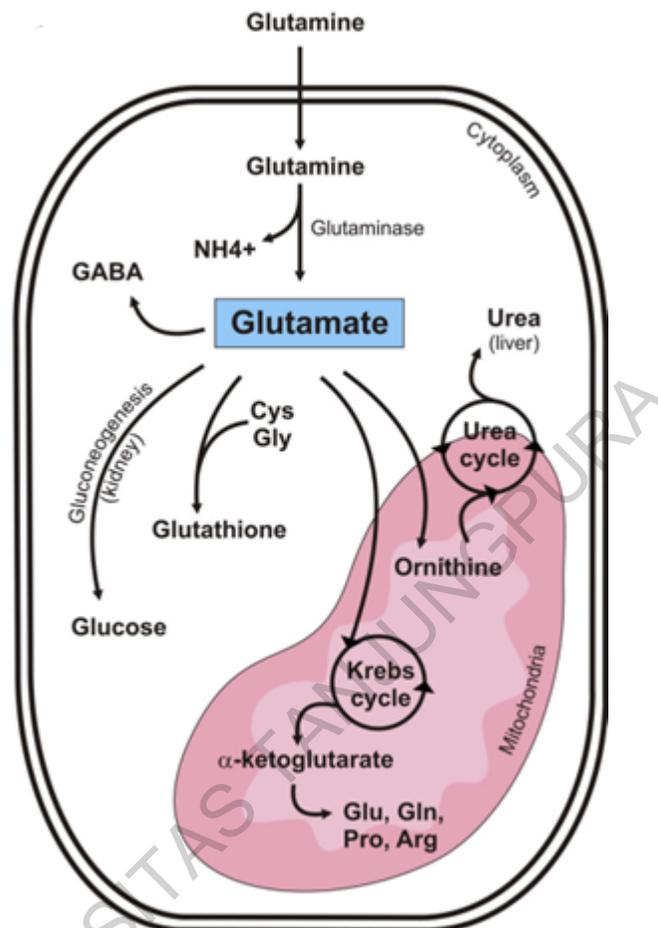
Pada tahun 1908, seorang professor dari Universitas Tokyo Jepang, Ikeda Kikunae, menamakan rasa lezat dari MSG tersebut dengan sebutan “umami” yang dalam bahasa Jepang berarti enak, gurih atau lezat. Temuan Ikeda ini kemudian dipasarkan oleh *Suzuki Chemical Company* dengan merk dagang Ajinomoto. Karena rasa lezat yang ditimbulkannya pada makanan hampir tidak dapat diciptakan oleh makanan lain, sehingga MSG mendapat julukan “*The sixth flavour*” dan menjadi

sangat cepat populer di Jepang, Asia dan bahkan di Amerika dan Eropa.¹⁹ Sejak tahun 1963, Jepang bersama Korea memelopori produksi massal MSG yang kemudian berkembang ke seluruh dunia, termasuk Indonesia.²⁰

2.1.3. Metabolisme MSG

MSG merupakan suatu senyawa yang terdiri atas beberapa unsur pokok di antaranya glutamat 78,2%, ion Na^+ 12,2%, H_2O 9,6%. Glutamat adalah asam amino non esensial yang berarti bahwa jika diperlukan badan kita dapat membuat sendiri glutamat dari sumber protein lain.⁴ MSG yang larut ke dalam air atau saliva akan cepat berdisosiasi menjadi garam bebas dan glutamat (bentuk anion dari asam glutamat). Ion glutamat akan membuka gerbang Ca^{2+} pada kuncup perasa (taste bud) sehingga menimbulkan depolarisasi reseptor yang berlanjut dengan potensial aksi yang sampai ke otak dan diproyeksikan sebagai sensasi lezat.²²

Hampir semua bentuk glutamat pada makanan baik dalam bentuk bebas maupun yang terkandung dalam protein akan dimetabolisme dalam mukosa usus. Konsumsi glutamat bebas akan meningkatkan kadar glutamat dalam plasma darah.⁶ Dalam sirkulasi darah, MSG akan berdisosiasi menjadi natrium (Na^+) dan *L-glutamate*. *L-glutamate* akan melewati mesotelial sel peritoneal dan tiba di peredaran darah.⁸ Glutamat akan dimetabolisme secara cepat oleh usus dan hati. Glutamat mengalami proses deaminasi, suatu reaksi oksidatif yang dikatalisis oleh enzim glutamat dehidrogenase menjadi α -ketoglutarat, NH_3 (ammonia), dan ion H^+ . Amonia kemudian akan diekskresikan terutama sebagai urea melalui ginjal.⁶



Gambar 2.1. Farmakokinetik asam glutamat. Asam glutamat adalah prekursor dari neurotransmitter GABA dan glutathion, serta terlibat dalam beberapa jalur biokimia untuk produksi energi dan metabolisme nitrogen.²³

Glutamin/glutamat adalah pendonor utama NH_3 di ginjal. NH_3 dipecah dari glutamin oleh enzim *phosphate-dependent glutaminase*. NH_3 diekspor ke lumen tubulus koligentes untuk bergabung dengan ion H^+ membentuk NH_4^+ . H^+ diperoleh dari disosiasi asam karbonat menjadi HCO_3^- dan H^+ . HCO_3^- berperan penting untuk pemeliharaan pH darah. Oleh karena itu, metabolisme glutamat di ginjal ini sangat penting sebagai *buffer* asam-basa pada plasma.²²

Pemberian MSG secara parenteral akan memberikan reaksi yang berbeda dengan pemberian MSG per oral karena pada pemberian secara parenteral, MSG

tidak melalui usus dan vena portal. Sedangkan pada pemberian per oral, MSG akan melalui usus ke sirkulasi portal dan hati.²⁴ Hati mempunyai kesanggupan untuk metabolisme asam glutamat ke metabolit lain. Oleh karena itu, apabila pemberian glutamat melebihi kemampuan kapasitas hati untuk metabolismenya, maka dapat menyebabkan peningkatan glutamat plasma. Tubuh manusia membuat sekitar 50 gram glutamat bebas setiap hari. Sebagian besar glutamat dalam makanan dengan cepat dimetabolisme dan digunakan sebagai sumber energi.⁴

2.1.4. Efek Biologis MSG

Banyak efek yang dapat ditimbulkan oleh MSG apabila dikonsumsi secara berlebihan, diantaranya *Chinese Restaurant Syndrome*, meliputi: rasa terbakar di dada, bagian belakang leher, dan lengan bawah, kebas-kebas pada bagian belakang leher yang menjalar ke lengan dan punggung; perasaan geli, sakit kepala, mual, jantung berdebar-debar, sulit bernapas, mengantuk, hangat dan kelemahan di wajah, punggung atas, leher dan lengan.²⁵ Injeksi MSG pada mencit selama 7 hari dapat meningkatkan *Mean Arterial Blood Pressure* (MAP) dan mengurangi variabilitas denyut jantung, terdapat respon bradikardi, efek simpatetik dan vagus pada mencit.²⁶

Penelitian – penelitian terkait MSG pada hewan coba juga menyatakan bahwa MSG memiliki efek yang negatif terhadap beberapa organ. Pemberian MSG sebanyak 4 mg/gram berat badan kepada bayi tikus menimbulkan neurodegenerasi berupa jumlah neuron lebih sedikit dan rami dendrit (jaringan antar sel syaraf otak) lebih renggang. Kerusakan ini terjadi perlahan sejak umur 21 hari dan memuncak pada umur 60 hari. Sementara bila disuntikkan kepada tikus dewasa, dosis yang sama menimbulkan gangguan pada neuron dan daya ingat. Hal ini dikarenakan terjadi kerusakan pada nukleus arkuatus di hipotalamus.²⁷

Pemberian MSG dosis tinggi intravena pada hewan coba dalam periode neonatal atau infant juga terbukti menyebabkan nekrosis pada neuron hipotalamus, nukleus arkuata hipotalamus, kemandulan pada tikus jantan dan betina, berkurangnya

berat hipofisis anterior, adrenal, tiroid, uterus, ovarium, dan testis, terjadi pula kerusakan fungsi reproduksi dan berkurangnya jumlah anak.⁶

Penelitian terhadap mencit yang sedang hamil juga menyebutkan bahwa MSG bersifat embriotoksik dan teratogenik.¹⁷ Penelitian lainnya juga membuktikan bahwa pemberian MSG pada tikus percobaan meningkatkan perkembangan diabetes tipe II dan menyebabkan perubahan kadar amin pada beberapa jaringan berubah secara signifikan.²⁸

Penelitian yang dilakukan terhadap tikus wistar jantan dewasa yang diberikan MSG dengan dosis 4 gr/kg berat badan secara intraperitoneal selama 15 hari (kelompok jangka pendek) dan 30 hari (kelompok jangka panjang) memperlihatkan berkurangnya berat testis, jumlah sperma, kadar asam askorbat dalam testis dan meningkatnya jumlah sperma yang bentuknya abnormal. Pada kelompok jangka panjang memperlihatkan penurunan jumlah sperma bentuknya normal dan peningkatan jumlah sperma dengan ekor abnormal secara bermakna ketika dibandingkan dengan kelompok jangka pendek. Kadar asam askorbat dalam testis menurun secara bermakna pada kelompok jangka panjang ketika dibandingkan dengan kelompok jangka pendek.²⁹

2.2. Ginjal

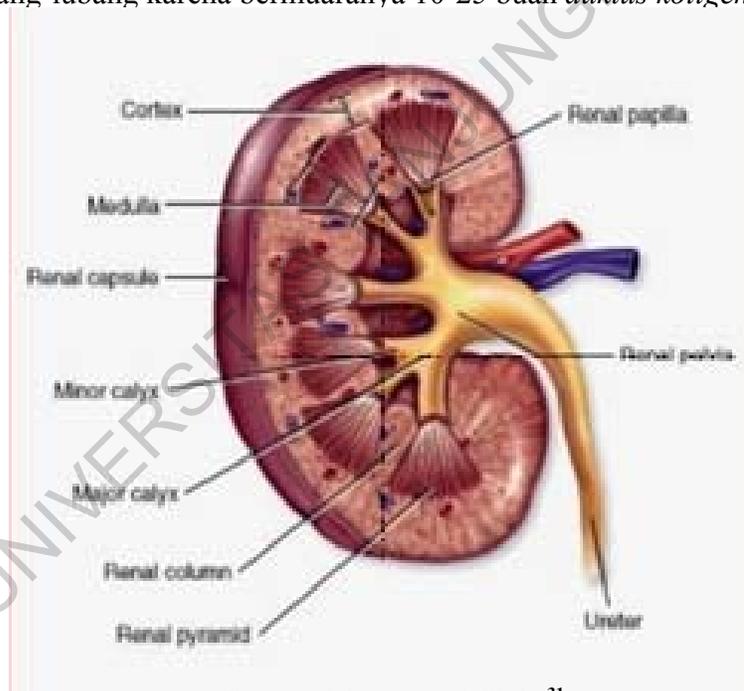
2.2.1. Anatomi Ginjal

Sistem urinarius terdiri dari dua ginjal (ren), dua ureter yang menuju ke satu kandung kemih (vesica urinaria), dan satu uretra.¹¹ Ginjal berbentuk seperti kacang merah, dengan panjang antara 10-12cm, dan tebal 3,5-5cm, terletak retroperitoneal di bagian posterior abdomen bagian atas, pada masing-masing vertebra lumbal atas. Ginjal dibungkus oleh simpai jaringan fibrosa yang tipis yang dapat dilepaskan dengan mudah dari parenkim di bawahnya, suatu petunjuk bahwa tidak terdapat septa.³⁰

Ginjal terdiri atas korteks di bagian luar dan medula di bagian dalam di mana medula terdiri atas banyak piramid ginjal berbentuk kerucut. Batas setiap piramid

menghadap ke korteks dan membentuk batas kortikomedularis. Apeks setiap piramid yang bula meluar ke arah pelvis ginjal untuk membentuk papila renalis. Sebagian korteks juga meluas ke masing-masing sisi piramid ginjal untuk membentuk kolumna renalis.¹¹

Pada sisi medial terdapat cekungan, *hilus*, tempat keluar masuk pembuluh darah dan keluarnya saluran keluar, *ureter*. Bagian atas ureter melebar mengisi hilus ginjal. Bagian *pelvis* terbagi menjadi mangkuk besar dan kecil, yaitu *kaliks* mayor dan minor; biasanya terdapat 2 kaliks mayor dan 8-12 kaliks minor. Setiap kaliks minor meliputi tonjolan jaringan ginjal berbentuk kerucut yang disebut *papilla* ginjal yang berlubang-lubang karena bermuaranya 10-25 buah *duktus koligentes*.³⁰



Gambar 2.2. Anatomi Ginjal³¹

2.2.2. Histologi Ginjal

Unit fungsional setiap ginjal adalah tubulus uriniferus. Setiap tubulus ini terdiri atas 2 bagian, yaitu *nefron* yang panjangnya kira – kira 30 – 40 mm dan *duktus koligentes* yang panjangnya hampir 20 mm. Nefron berfungsi mensekresi urin dan

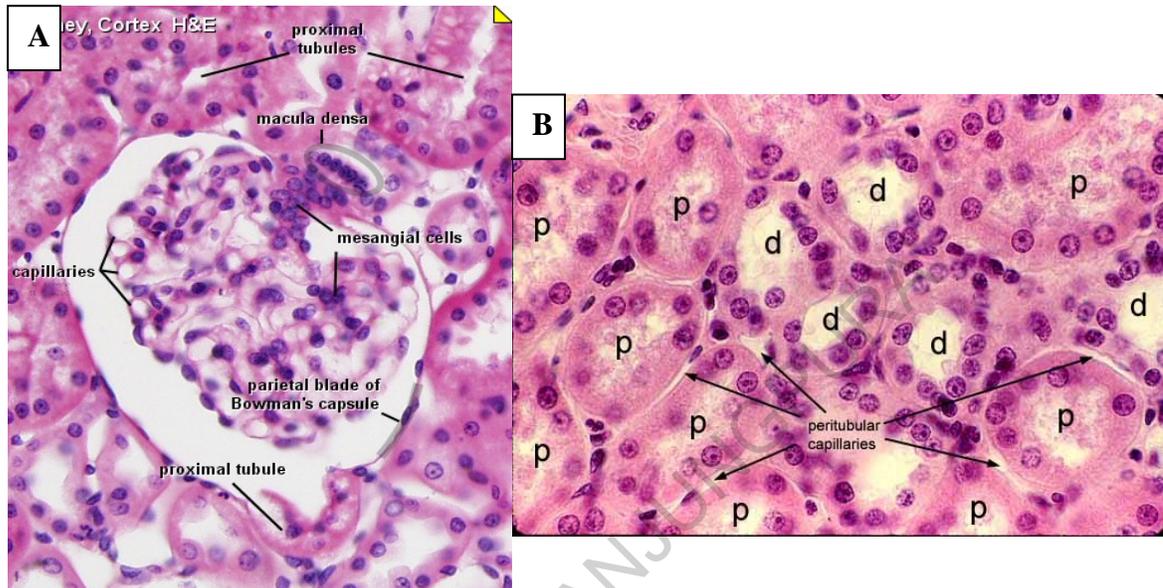
duktus koligentes merupakan saluran keluar yang mengalirkan urin ke pelvis ginjal.^{11,30}

Setiap korteks ginjal memiliki jutaan nefron atau lebih. Terdapat dua jenis nefron. Nefron kortikal yang terletak di korteks ginjal dan nefron jukstamedularis yang terdapat di dekat perbatasan korteks dan medula ginjal. Meskipun semua nefron berperan dalam pembentukan urin, tapi nefron jukstamedularis memiliki fungsi yang sedikit berbeda, yaitu membuat kondisi hipertonik di interstisium medula ginjal yang menyebabkan produksi urin yang pekat (pemekatan urin).¹¹

Nefron terdiri atas dua komponen, yaitu korpuskulum ginjal dan tubulus ginjal. Korpuskulum ginjal terdiri atas suatu kumpulan kapiler yang disebut glomerulus yang dikelilingi oleh kapsula glomerularis (Kapsula Bowman). Kapsula Bowman ini memiliki dua lapis epitel. *Stratum viscerale* atau lapisan dalam terdiri atas sel epitel khusus bercabang, yaitu podosit. Podosit berbatasan dan membungkus kapiler glomerulus. *Stratum parietale* atau lapisan luarnya terdiri atas epitel selapis gepeng.¹¹

Korpuskulum ginjal merupakan segmen awal setiap nefron. Ukuran diameter korpuskulum ginjal bervariasi dari 150 – 250 mikron atau mikrometer (μm).³⁰ Darah akan masuk melalui arteriol aferen yang berada di polus vascularis korpuskulum ginjal. Lalu darah disaring di korpuskulum ginjal melalui endotel kapiler di glomerulus.¹¹ Endotel di kapiler glomerulus berpori (berfenestra) dan sangat permeabel terhadap banyak substansi di dalam darah, kecuali elemen darah yang terbentuk atau protein plasma. Karena itu, filtrat glomerulus bukanlah urin melainkan ultrafiltrat yang mirip dengan plasma, tetapi tidak mengandung protein.³⁰ Kemudian filtrat masuk ke *spatium capsulare* yang terletak diantara *stratum parietale* dan *viscerale* kapsula bowman. Sedangkan darah yang mengandung substansi yang tidak dapat tersaring akan kembali melawati polus vascularis untuk keluar dari korpuskulum ginjal menuju peredaran darah. Di ujung berlawanan dari korpuskulum ginjal yaitu polus urinarius. Filtrat yang dihasilkan oleh glomerulus yang masuk ke

spatium capsulare meninggalkan korpuskulum ginjal menuju polus urinarius, tempat tubulus kontortus proksimal berawal.¹¹



Gambar 2.3. Gambaran Histologi Ginjal. Gambar A menunjukkan korpuskulum ginjal dan gambar B menunjukkan tubulus proksimal (p) dan tubulus distal (d). Perbesaran lensa objektif 40x; Pewarnaan HE.³²

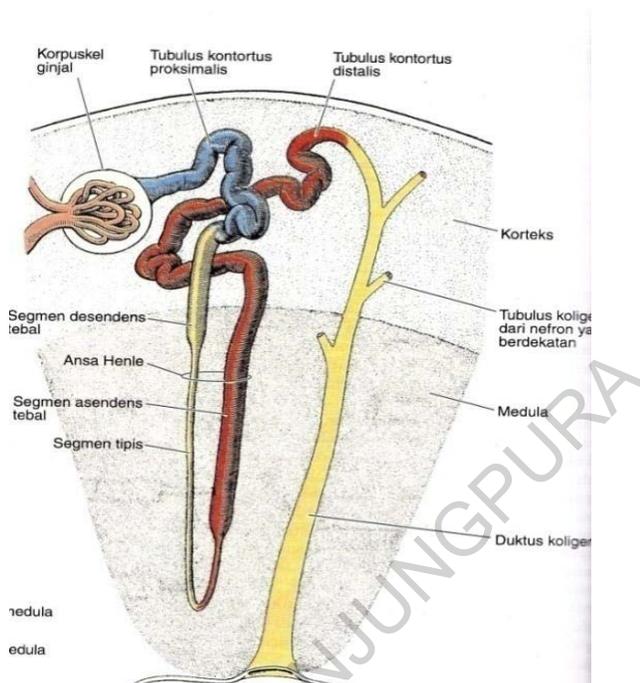
Filtrat glomerulus keluar dari korpuskulum ginjal mula-mula masuk ke tubulus ginjal yang terbentang dari kapsula bowman hingga tubulus koligentes. Bagian tubulus ginjal yang pertama dilewati sangat berkelok atau melengkung dan oleh karena itu disebut tubulus kontortus proksimal. Tubulus ini tidak hanya terletak di korteks, tetapi juga di medula untuk membentuk suatu lengkung yang disebut ansa Henle.¹¹

Panjang tubulus kontortus proksimal sekitar 14 mm dengan diameter 50-60 μm . Fungsi tubulus kontortus proksimal adalah reabsorpsi filtrat glomerulus dengan proses aktif melalui pompa natrium ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$) yaitu mengabsorpsi seluruh glukosa, asam amino, lebih kurang 85% NaCl dan air dari filtrat, selain fosfat dan kalsium. Epitel yang melapisi tubulus ini adalah selapis kuboid atau silindris yang menunjang dalam mekanisme absorpsi dan ekskresi. Sel-sel epitel ini memiliki sitoplasma asidofilik yang disebabkan oleh adanya mitokondria panjang dalam

jumlah besar. Apeks sel epitel memiliki banyak mikrovili dengan panjang sekitar 1 μm , yang membentuk suatu *brush border*.³³

Setelah melewati tubulus proksimal, filtrat akan melewati tubulus kontortus distal. Tubulus kontortus distal lebih pendek dan tidak begitu berkelok dibandingkan tubulus kontortus proksimal. Karena tubulus kontortus proksimal lebih panjang daripada tubulus kontortus distal, tubulus ini lebih sering terlihat di dekat korpuskulum ginjal dan korteks ginjal.¹¹ Tubulus ini dilapisi oleh sel epitel selapis kuboid dan berbeda dengan tubulus proksimal karena tidak mempunyai sel *brush border*, tidak mempunyai kanalikuli apikal dan ukuran sel lebih kecil. Karena sel tubulus distal lebih gepeng dan lebih kecil daripada tubulus proksimal, maka lebih banyak terdapat inti sel pada dinding tubulus kontortus distal dibanding tubulus proksimal.³³

Filtrat glomerulus kemudian mengalir dari tubulus kontortus distal menuju tubulus koligentes. Tubulus koligentes bukan merupakan bagian nefron. Sejumlah tubulus koligentes pendek bergabung membentuk beberapa duktus koligentes yang lebih besar. Duktus koligentes yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid terpulspucat. Duktus koligentes mengalirkan isinya ke dalam kaliks minor.¹¹



Gambar 2.4. Bagian-Bagian Korteks Ginjal³³

2.2.3. Fisiologi Ginjal

Ginjal memainkan peranan penting dalam tubuh, tidak hanya dengan menyaring darah dan mengeluarkan sisa-sisa produk, tapi juga dengan menyeimbangkan elektrolit dalam tubuh, mengontrol tekanan darah, dan menstimulasi produksi dari sel-sel darah merah (eritropoiesis). Ginjal mempunyai kemampuan untuk memonitor jumlah cairan tubuh, konsentrasi dari elektrolit-elektrolit seperti sodium dan potassium, dan keseimbangan asam-basa dari tubuh. Ginjal menyaring produk-produk sisa dari metabolisme tubuh, seperti urea dari metabolisme protein dan asam urat dari uraian DNA.³⁴

Ginjal menerima darah yang harus disaring dari arteri yang masuk melalui polus urinariusnya. Ketika darah mengalir menuju ginjal, sensor-sensor dalam ginjal memutuskan berapa banyak air yang dikeluarkan sebagai urin, bersama dengan konsentrasi apa dari elektrolit-elektrolit.³⁴ Glomerulus ginjal akan menfiltrasi zat-zat yang berbahaya dari darah dan mengubahnya menjadi urin. Urin lalu akan

dikumpulkan dan dialirkan ke ureter. Dari ureter, urin akan ditampung terlebih dahulu di kandung kemih sebelum dieksresikan.³⁵

Sebagai organ yang menjaga kestabilan cairan dan asam basa tubuh, maka ginjal berperan pula sebagai organ yang mendeteksi toksisitas dalam tubuh selain hati. Zat-zat asing yang masuk dalam peredaran darah, seluruhnya akan difiltrasi oleh ginjal dalam glomerulus dan direabsorpsi melalui tubulus ginjal. Hal ini membuat ginjal mudah mengalami gangguan apabila ada zat toksik yang masuk ke dalam tubuh. Ginjal menjadi salah satu parameter penting untuk mengetahui berbahaya atau tidaknya suatu zat/vaksin yang diujikan.³⁵

Karena fungsinya untuk mengekskresikan sisa metabolisme dan senyawa asing misalnya obat, bahan tambahan makanan, pestisida dan bahan eksogen yang masuk ke dalam tubuh maka konsumsi MSG yang berlebihan dan berlangsung lama berpotensi dapat merusak organ ginjal. Di dalam tubuh, MSG diubah menjadi natrium dan *L- glutamate*, ketika *L- glutamat* dalam konsentrasi yang tinggi memasuki arteri renal maka ginjal berusaha untuk mengekskresikannya. *L- glutamate* masuk ke dalam korpuskulum ginjal melalui *arteriole afferent*, kemudian akan diabsorpsi, difiltrasi dan melintasi membran lalu merusak sel. Tubulus proksimal lebih rentan terhadap kerusakan dibandingkan dengan tubulus distal.³⁶ Hal ini disebabkan transport tubuler dari anion dan kation organik dan logam berat terutama terjadi pada tubulus kontortus proksimal. Selain itu, tubulus kontortus proksimal juga mempunyai epitelium yang mudah bocor bila dibandingkan dengan tubulus kontortus distal yang relatif rapat dan mempunyai ketahanan elektrik tinggi, maka diduga tubulus kontortus proksimal akan mengalami kerusakan yang lebih berat apabila dibandingkan dengan tubulus kontortus distal.³⁷

2.2.4. Patologi Ginjal

Ketika sel mengalami stres fisiologis atau patologis sel bisa beradaptasi mencapai kondisi baru dan mempertahankan kelangsungan hidupnya. Dalam batas

tertentu bersifat reversibel dan sel akan kembali ke kondisi semula. Stres yang berat atau menetap menyebabkan cedera ireversibel dan sel yang terkena menjadi mati.³⁸

Respon terhadap peradangan pada ginjal biasanya dimulai dengan infiltrasi makrofag, proliferasi fibroblas, deposisi ECM (*extracellular matrix*) dan terjadi dalam tiga tahap. Tahap pertama yaitu fase induksi, dimana sel epitel tubulus mengeluarkan kemokin sehingga menyebabkan infiltrasi sel mononuklear (leukosit) dan mengeluarkan *pro-fibrogenetic cytokines* untuk mengaktifkan proliferasi fibroblas. Tahap kedua adalah sintesis matriks yang terus-menerus mengeluarkan dan mendeposisi *pro-fibrogenetic cytokines*. Tahap ketiga adalah *Post-inflammatory phase* yaitu penghentian stimulus inflamasi, memulai proliferasi miofibroblas dan terjadi transformasi *epithelial-mesenchymal*.³⁹

Nekrosis (jejas ireversibel) adalah perubahan morfologik yang mengikuti kematian sel pada jaringan atau organ hidup. Sel yang mengalami nekrotik berwarna seperti kaca (*glassy*), membran sel pecah-pecah. Perubahan inti sel nekrotik adalah kariopiknosis (inti kecil, padat), kariolisis (inti pucat, larut) dan kariorheksis (inti pecah menjadi beberapa gumpalan).³⁹

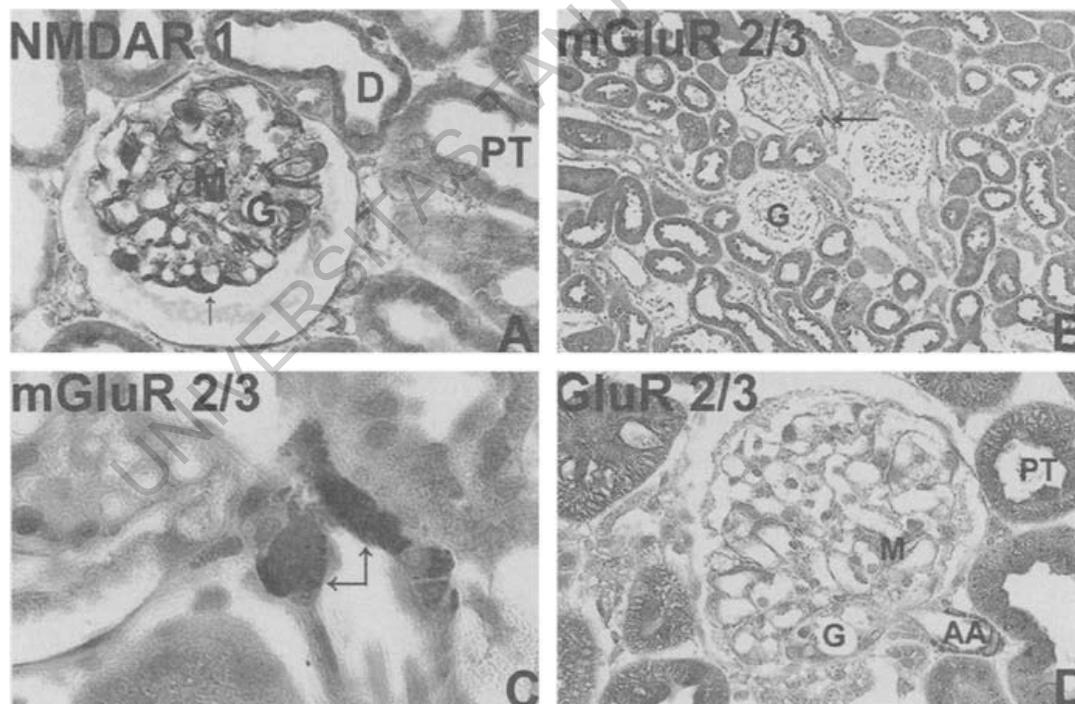
Nekrosis tubular akut (NTA) adalah kumpulan tanda dan gejala dari kegagalan ginjal yang disebabkan oleh iskemik atau toksik. Kerusakan tubulus proksimal ginjal akibat zat nefrotoksik terlihat adanya penyempitan tubulus proksimal, nekrosis sel epitel tubulus proksimal dan adanya *hyaline cast* di tubulus. NTA merupakan penyebab terpenting dari gagal ginjal akut. Dengan gejala klinis oliguria yang dilanjutkan diuresis. Adanya kerusakan pada daerah tubulus menyebabkan retensi cairan, sehingga terjadi uremia, hiperkalemia, peningkatan kreatinin dan *blood urea nitrogen*.³⁹

2.2.5. Reseptor Glutamat Pada Ginjal

Reseptor glutamat di dalam tubuh terdiri dari 2 jenis, ionotropik dan metabotropik. Reseptor glutamat ionotropik (iGluRs) merupakan reseptor glutamat yang bekerja sebagai kanal ion bergerbang glutamat (*glutamate-gated ion channels*)

dan meregulasi respon cepat ketika aktivasi, sementara mGluRs merupakan reseptor yang bekerja melalui sistem pembawa pesan kedua protein G setelah teraktivasi. Reseptor jenis ionotropik (terkait kanal ion) ada tiga sub tipe, yaitu *N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)*, *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor (AMPA)* dan *kainite receptor (KA)*. Reseptor NMDA terdiri dari NMDAR1 dan NMDAR 2A-D, sedangkan reseptor AMPA terdiri atas GluR 1-4, dan reseptor KA terdiri dari GluR 5-7 & KA 1-2.^{8,9,12}

Beberapa penelitian menemukan bahwa terdapat NMDAR1 tersebar luas di beberapa bagian ginjal seperti glomerulus, tubulus proksimal dan tubulus distal, sedangkan mGluR2/3 dan GluR 2/3 ditemukan di apparatus jukstaglomerular (JGA) dan tubulus proksimal ginjal. Reseptor glutamat ini diduga berperan dalam homeostasis air dan elektrolit.^{9,12}



Gambar 2.5. Reseptor Glutamat di Ginjal. Gambar ini merupakan gambar ginjal tikus yang diproses menggunakan immunohistokimia. (A) Immunostaining dengan anti-NMDAR1 terlihat di tubulus distal, tubulus proksimal dan glomerulus, terutama pada podosit (ditunjuk anak panah). (B) mGluR 2/3 terlihat di bagian tubulus kontortus proksimal dan JGA (tanda panah). (C) Perbesaran yang lebih besar pada JGA menunjukkan m-GluR 2/3 berada pada sel granular di dinding arteriol aferen. (D) letak GluR 2/3 tersebar serupa dengan mGluR 2/3.⁹

2.2.6. Efek MSG terhadap Ginjal

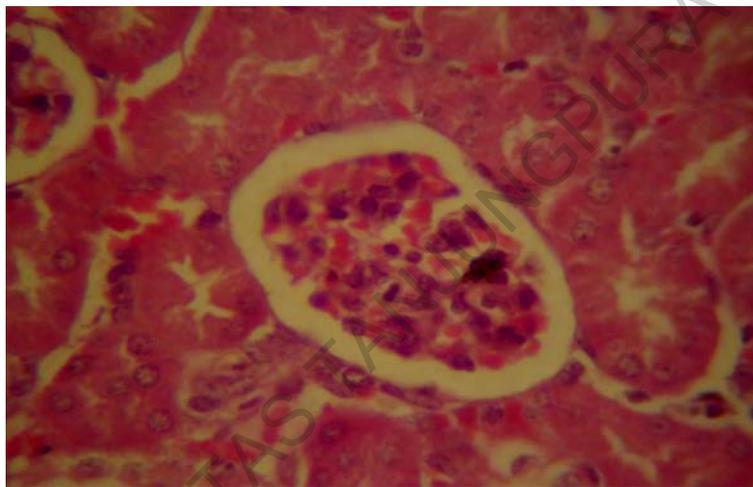
Bila konsentrasi glutamat tinggi di dalam sirkulasi darah, maka dapat mengaktifkan secara berlebihan NMDA, AMPA, dan reseptor metabotropik (mGluR) yang ada di ginjal. Aktivasi AMPA membuat sel mengalami depolarisasi sehingga memicu saluran NMDA yang sebelumnya tertutup ikut terbuka yang memungkinkan Ca^{2+} dapat masuk. Depolarisasi juga membuka kanal *voltage-gated* Ca^{2+} untuk berkontribusi dalam masuknya Ca^{2+} ke dalam sel. Selain itu, mGluR juga menyebabkan pelepasan Ca^{2+} intraseluler dari retikulum endoplasma. Mitokondria dan retikulum endoplasma sendiri merupakan tempat penyimpanan Ca^{2+} dan berperan dalam menjaga kadar Ca^{2+} dalam keadaan normal. Bila penyimpanan Ca^{2+} dalam kedua tempat tersebut telah melampaui titik tertentu dapat mengganggu fungsi mitokondria dan mengurangi sintesis ATP. Hal ini dapat mengurangi energi yang tersedia untuk kelangsungan hidup sel sehingga hasil akhirnya berujung pada kematian sel.^{40,41}

Selain itu, glutamat memicu peningkatan malondialdehid (MDA) ginjal secara signifikan dan berkurangnya *glutathione* (GSH) ginjal dan asam L-askorbat. GSH dan asam L-askorbat sangatlah penting dalam memproteksi sel dari ancaman radikal bebas. Glutamat mengganggu keseimbangan sistein, prekursor GSH, dan memicu deplesi level GSH intrasel sehingga mengurangi kemampuan proteksi sel terhadap stres oksidatif. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat menginduksi peroksidasi lipid, menonaktifkan enzim seluler, depolimerisasi polisakarida, menginduksi kerusakan DNA dan kromosom hingga berakhir pada kerusakan sel.^{8,42}

Beberapa penelitian mengenai efek MSG terhadap ginjal juga menunjukkan terjadinya kerusakan dan penurunan fungsi pada organ tersebut. Penelitian terhadap fungsi dan gambaran mikroskopik ginjal setelah terpajan MSG menunjukkan terjadi penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR), menurunnya *glutathione* (GSH) di ginjal, aktivitas *glutathione reductase* dan *superoxide dismutase* (SOD) meningkat, dan ditemukan perubahan mikroskopik sel-sel ginjal meliputi perubahan degeneratif

dari tubulus proksimal dengan sitoplasma bervakuol, terdapat pula inflamasi fokal pada interstisial glomerulus dan penebalan pada membran glomerulus.⁴³

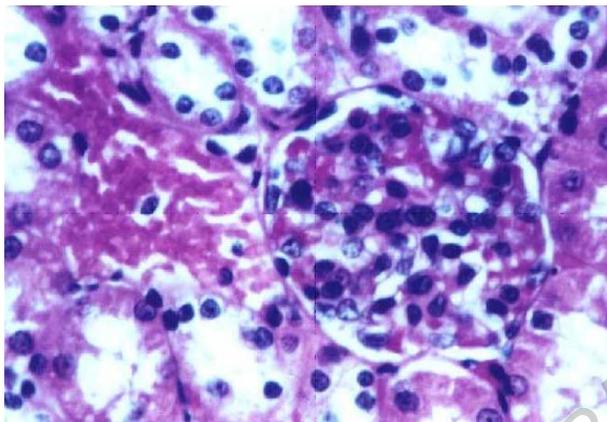
Penelitian lain juga menyimpulkan bahwa pemberian MSG dengan 6 mg/g berat badan memicu degenerasi dan atrofi pada kapsula renal.¹⁰ Penelitian dengan MSG dosis rendah subkronik pun menunjukkan perubahan mikroskopik sel-sel ginjal, seperti dilatasi rongga kapsula Bowman, kontraksi glomerulus, dan terjadi hiperselularitas pada glomerulus ginjal (gambar 2.6).⁴⁴



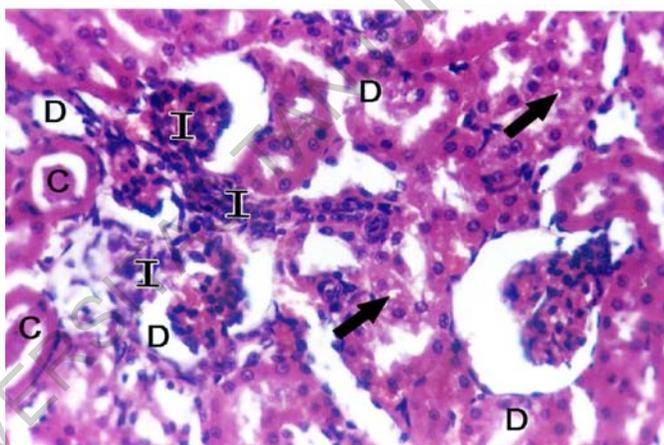
Gambar 2.6. Pelebaran kapsula bowman karena kontraksi glomerulus dan meningkatnya sel-sel inflamasi di glomerulus, sedangkan tubulus proksimal dan distal dalam batas normal.⁴⁴

Penelitian lainnya mengenai pemberian MSG dosis 3 mg/gram berat badan secara oral selama 45 hari menyebabkan distensi pada kapiler glomerulus oleh lemak, glomerulus mengecil dan terjadi penebalan hialin difus pada kapiler endotel. Selain itu, pada tubulus kontortus proksimal terjadi *swelling* pada epitelnya (gambar 2.7)⁴⁵

Selain itu, penelitian lainnya dengan pemberian MSG sebanyak 830 mg/kg berat badan tikus memberikan gambaran bahwa terjadi inflamasi dibuktikan dengan adanya sebaran sel radang, dilatasi tubular, *hyaline cast* pada tubulus, dan terdapat pula sel tubulus bervakuol (gambar 2.8).⁸

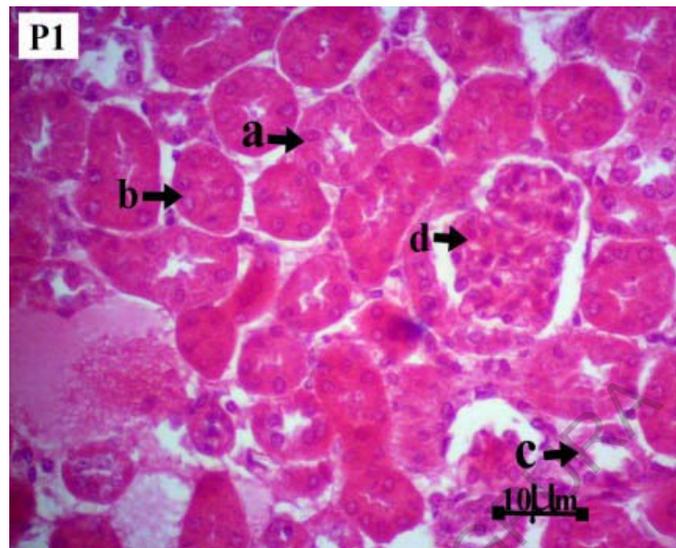


Gambar 2.7. Gambar di samping menunjukkan glomerulus yang hiperemis dengan *swelling* pada epitelnya disertai dengan hilangnya *brush border* tubulus kontortus proksimal.⁴⁵



Gambar 2.8. Gambaran ginjal yang menunjukkan terdapat infiltrat inflamasi (I), dilatasi tubular (D), *hyaline cast* pada tubulus (C), dan terdapat pula sel tubulus bervakuol (tanda panah)⁸

Pada hasil pengamatan lainnya mengenai efek pemberian MSG dengan dosis 4 mg/gram berat badan menunjukkan perubahan abnormal pada struktur histologis tubulus proksimal ginjal di mana ditemukan adanya perubahan pada tubulus proksimal berupa penyempitan lumen bahkan menutup dikarenakan terjadi pembengkakan pada sel-sel penyusun epitel tubulus tersebut (gambar 2.9).⁴⁶



Gambar 2.9. Tubulus proksimal tampak normal (a), *Cloudy swelling* pada epitel tubulus kontortus proksimal (b), tubulus distal normal (c), hiperselularitas pada glomerulus (d)⁴⁶

2.2.7. Pemulihan Sel-Sel Ginjal

2.2.7.1. *Repair* Ginjal⁴⁷

Jejas yang berat atau menetap yang disertai dengan kerusakan pada sel parenkim dan stroma menimbulkan keadaan yang pemulihannya tidak dapat dilaksanakan melalui proliferasi sel parenkim saja. Pemulihan tersebut akan ditunjang dengan penggantian dengan sel parenkim nonregeneratif oleh jaringan ikat (fibrosis). Ada empat komponen umum proses ini, yaitu:

- a. Angiogenesis, merupakan proses saat pembuluh darah yang telah ada sebelumnya akan mengeluarkan tunas kapiler untuk menghasilkan kapiler baru. Angiogenesis merupakan suatu proses penting dalam penyembuhan lokasi jejas dan dalam pengembangan sirkulasi kolateral pada lokasi iskemik.
- b. Fibrosis (Pembentukan Jaringan Parut). Kolagen sebagai produk dari fibroblas akan mengisi kerangka jaringan granulasi dan matriks ekstraseluler (ECM). Hal ini dikendalikan oleh banyak faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh endotel dan sel-sel radang. Pada akhirnya, jaringan granulasi tersebut akan berkembang

menjadi suatu jaringan parut yang sebagian besar terdiri atas fibroblas inaktif berbentuk kumparan, kolagen padat, dan fragmen jaringan elastis.

- c. *Remodeling* jaringan fibrosa. Remodeling ini bertujuan untuk menyeimbangkan degradasi ECM dengan sintesisnya. Degradasi kolagen dan komponen ECM lainnya oleh suatu kelompok metaloproteinase. Enzim ini dihasilkan oleh berbagai macam sel (fibroblas, makrofag, neutrofil, sel sinovial, dan beberapa sel epitel), serta sintesis dan sekresinya diatur oleh faktor pertumbuhan, sitokin, fagositosis. Enzim ini meliputi kolagenase interstisial, yang memecah kolagen fibril tipe I, II, III, gelatinase yang memecah kolagen amorf dan fibronektin, dan stromelisin yang dapat mengkatabolisasi berbagai unsur pokok ECM, seperti proteoglikan, laminin, fibronektin, dan kolagen amorf.

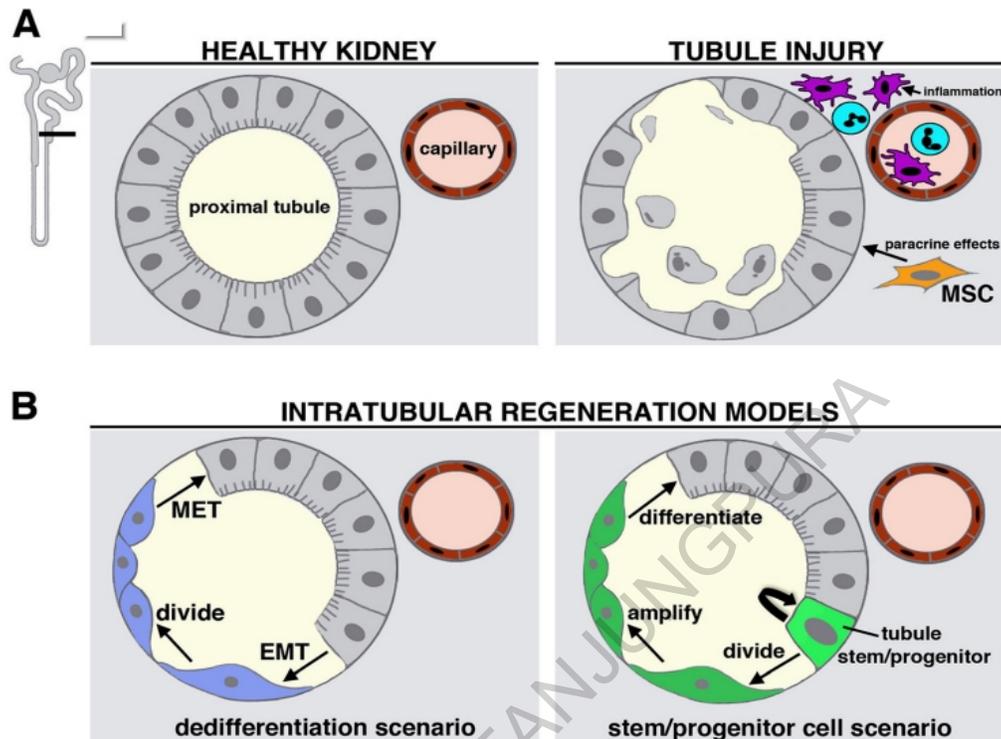
2.2.7.2. Regenerasi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang memiliki kemampuan regenerasi yang cepat. Beberapa studi menunjukkan bahwa proses regenerasi terjadi di glomerulus pada ginjal yang mengalami glomerulonefritis. Proliferasi sel endotel glomerulus terjadi pada hari pertama dan puncaknya pada hari ke-5 pertumbuhan kapiler glomerulus ini terjadi tidak hanya dari proses regenerasi kapiler dari glomerulus yang mengalami kerusakan tapi pertumbuhan tersebut terjadi pula pada polus vaskularis glomerulus pada hari ke-7. Sebagian besar struktur glomerulus akan kembali ke bentuk semula pada minggu ke 4-6.⁴⁸ Selain itu, terdapat pula suatu studi yang menunjukkan bahwa terjadi proses regenerasi pada bagian tubulus proksimal yang diinduksi dengan gentamisin. Regenerasi tubulus ini mencapai puncaknya pada hari ke-7. Regenerasi tubulus juga didampingi hiperplasia interstisial ringan.⁴⁹

Mekanisme regenerasi yang terjadi pada ginjal masih berupa hipotesis. Teori yang pertama dinamakan dediferensiasi sel. Teori ini menjelaskan bahwa sel-sel tubulus yang masih bertahan dari kerusakan berperan sebagai *epithelial mesenchymal transition* (EMT). EMT ini terbukti dapat mengalami proses diferensiasi ulang dan berproliferasi menjadi sel-sel epitel tubulus baru. Teori dediferensiasi ini berdasarkan

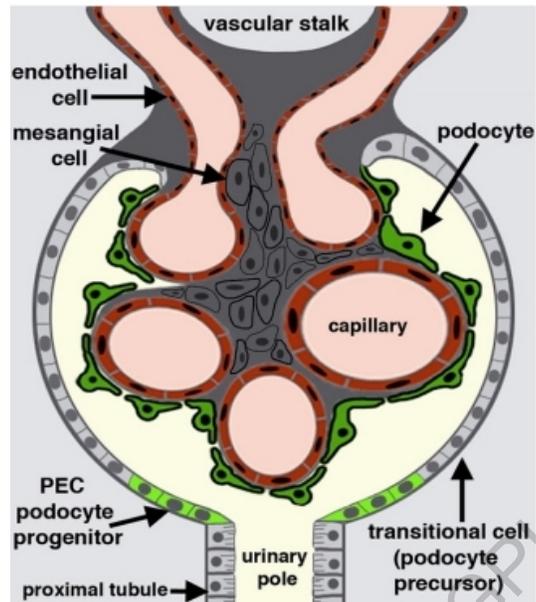
pada ditemukannya ekspresi gen-gen pertumbuhan termasuk faktor transkripsi *Paired box 2* (PAX2), *neural cell adhesion molecule* (NCAM), dan gen nefrogenik lainnya pada sel-sel tubulus yang masih bertahan ini.^{51,56} Selain itu, ditemukan pula kadar protein vimentin dan EGFP yang tinggi yakni protein-protein penginduksi mitosis yang diekspresikan dalam kadar yang sangat tinggi pada sel embrional ginjal fetus yang sedang berkembang.⁵¹

Teori kedua adalah adanya sel punca yang berperan dalam proses regenerasi ini. Sel punca ini berasal dari sumsum tulang yang disebut sebagai “rumah” dari sel-sel hematopoietik multipoten dan *mesenchymal stem cells* (MSC). Sel punca inilah yang akan bermigrasi ke tubulus yang rusak dan berdiferensiasi menjadi sel-sel tubulus baru. Selain itu, beberapa penelitian baru saja menemukan bahwa pada bagian ginjal juga terdapat sel-sel punca yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel baru. Sel punca ini mengekspresikan antigen unik dan dapat diidentifikasi dengan antibodi sebagai penandanya. Suatu penelitian berhasil mengisolasi sel tubulus yang dapat mengekspresikan antigen CD133 (penanda sel punca hematopoietik) dan Pax2 dari sampel korteks ginjal manusia. Sel CD133⁺Pax2⁺ ini dapat memperbaiki diri dan berdiferensiasi menjadi tubulus secara *in vitro*. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa sel CD133⁺CD24⁺ dapat berdiferensiasi menjadi sel epitelial ginjal yang menyusun struktur tubulus secara *in vitro*.⁵⁶ Sel-sel punca ini terletak di bagian polus urinarius, di daerah *tubuloglomerular junction* dan di papila renalis.^{50,51}



Gambar 2.10. Komposisi dari tubulus ginjal normal dan saat rusak. (A) (Kiri) Tampak ilustrasi tubulus normal dengan epitel yang intact. (Kanan) Setelah jejas, tubulus menunjukkan kehilangan sel epitel dan terdapat inflamasi lokal. MSC memicu efek parakrin sebagai sinyal perbaikan tubulus yang rusak. (B) Gambar ini merupakan model regenerasi intratubular pada *acute kidney injury*. (kiri) Dediferensiasi dari epitel tubulus yang matur dan (kanan) aktivasi dari sel progenitor/ sel punca ginjal.⁵⁶

Mekanisme regenerasi pada glomerulus diperankan oleh sel epitel parietal (PEC) yang terletak di polus urinarius yang merupakan persimpangan antara glomerulus dan tubulus. Hal ini terbukti karena diekspresikannya CD24+ dan CD133+ pada bagian tersebut. Ketika diisolasi dan ditumbuhkan pada kultur, PEC CD24+CD133+ ini menunjukkan kapasitas *colony-forming* yang tinggi dan berpotensi melakukan pembaruan diri. Hal ini dibuktikan dalam penelitian pada tikus dengan rhabdomyolysis yang diinduksi *acute kidney injury* (AKI), di mana pada penelitian ini terbukti PEC CD24+CD133+ ini berkontribusi dalam pengembalian fungsi ginjal dan perbaikan sel-selnya. PEC ini menghasilkan sel progenitor yang bermigrasi secara perlahan ke sekitar kapsula bowman dan akhirnya menggantikan podosit yang hilang atau rusak.^{51,56}



Gambar 2.11. Aktivitas PEC sebagai sel progenitor podosit. Pada ginjal yang normal (A), PEC terletak pada polus urinarius yang berfungsi untuk memproduksi prekursor podosit yang nantinya akan bermigrasi ke sekitar kapsula bowman untuk menggantikan podosit yang rusak.⁵⁶

UNIVERSITAS TANJUNGPURA