

Pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah Manggis (*Garcinia Mangostana.L*) terhadap perubahan makroskopis, mikroskopis pada ginjal mencit jantan (*Mus musculus.L*) strain DDW yang di papari *Monosodium glutamate* (MSG) dibandingkan dengan vitamin E

Lestari Mukti¹, Betty², Datten Bangun²

¹) Alumni Magister Ilmu Biomedik FK USU, Staf RSUD Idi Kab. Aceh Timur

²) Dosen Fakultas Kedokteran USU

Email : Lestari.Mukti43@yahoo.com

Abstract

This experiment aimed to know the effectiveness ethanolic extract of Mangosteen rind (EEKM) (*Garcinia Mangostana L*) as antioxidants in mice given MSG on macroscopic and microscopic features in the kidney. Mice divided into 5 groups, first group (P0) was a control group, (P1): was given MSG 8mg/g bw/day on 1-21 days and 22-35 days no treatment. (P2): was given MSG 8mg/g bw/day on 1-21 days and 22-35 days given (EEKM) 600mg/kg bw/day, (P3): was given MSG 8mg/g bw/day on 1-21 days and on 22-35 days of vitamin E 0.2mg/g bw/day, and (P4): only given EEKM as much as 600mg/kg bw/day for 14 days. The results showed MSG in the given dose produced macroscopic damage to the kidney although not significant ($p>0.05$), but microscopically significant ($p<0.05$) and with EEKM could be repaired significantly ($p<0,05$). In this experiments, it was found out that the EEKM could repair the microscopic damage in the kidney induced by MSG.

Keywords:

Mangosteen ethanolic extract, mice kidney, MSG, vitamin E.

Pendahuluan

Radikal bebas adalah molekul yang kehilangan elektron, sehingga molekul tersebut menjadi tidak stabil dan selalu berusaha mengambil elektron dari molekul atau sel lain dan mempunyai banyak bentuk seperti radikal hidroksil, peroksil, anion superoxide dan lain-lain (Murray, et al., 2003). Radikal bebas berasal dari hasil metabolisme tubuh dan faktor eksternal seperti asap rokok, hasil penyinaran ultra violet, zat kimiawi dalam makanan dan polutan lain. Apabila radikal bebas terdapat dalam jumlah yang berlebihan maka akan terjadi stres oksidatif dimana terjadi ketidak seimbangan antara jumlah radikal bebas terhadap oksidan intra sel dan apabila berlangsung terlalu lama dapat menimbulkan kerusakan mulai dari tingkat molekul DNA, protein, lipid, sampai dengan kerusakan pada tingkat selular, jaringan, dan organ yang menyebabkan disfungsi, jejas sel (*cell injury*), degenerasi, penurunan fungsi, dan akhirnya dapat memicu terjadinya penyakit degeneratif dan memperpendek umur biologis atau penuaan serta kematian sel (Wresdiyati, 2006).

Monosodium Glutamat (MSG) ditemukan pada tahun 1908 oleh Kikunae Ikeda merupakan bahan kimiawi yang sering ditambahkan di dalam makanan yang berfungsi sebagai penyedap makanan. MSG mengandung komposisi 78% asam glutamat dan 22% natrium dan air (Inuwa, et al., 2011).

Taiwan adalah negara yang paling tinggi mengkonsumsi MSG yaitu 3 gram per-kapita per-hari, sedangkan di negara Amerika merupakan negara yang paling rendah mengkonsumsi

MSG yaitu hanya sekitar 0,5 gram per-kapita per-hari. Angka rata-rata konsumsi MSG di Indonesia sekitar 0,6 g/hari, *Food Additive Asosiatian (FAO)* dan *WHO* mengelompokkan MSG sebagai *Food Additive* (zat tambahan makanan) dengan *Acceptable Daily Intake (ADI)* sebesar 120 mg/kg BB/hari (Elpiana, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Vinodini, *et al.* (2010), menyatakan bahwa pemberian MSG 4 g/kgBB secara intra peritoneal dapat menyebabkan menurunnya fungsi ginjal dan menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid sehingga menimbulkan stres oksidatif. Thomas, *et al.* (2009), menyebutkan MSG juga dapat menginduksi stres oksidatif pada eritrosit, hepar, ginjal, jantung dan otak.

Didalam tubuh manusia, obat dan bahan kimia dimetabolisme oleh hepar dan ginjal, tetapi fungsi utama dari ginjal adalah ekskresi. Ginjal merupakan organ yang cukup rentan terkena dampak keracunan karena ginjal alat ekskresi produk metabolisme yang bersifat toksik, oleh karena itu sangat berguna untuk memeriksa efek MSG pada ginjal (Eweka, *et al.*, 2007). Selain itu ginjal memetabolisme banyak zat toksin sehingga konsentrasi toksin menjadi ratusan kali lebih besar pada ginjal dibanding organ lain (Abass, *et al.*, 2011).

Untuk mencegah atau mengurangi penyakit kronis karena radikal bebas diperlukan antioksidan. Antioksidan ada dua jenis yaitu antioksidan eksogen seperti vitamin C, vitamin E (vitamin larut dalam lemak yang bekerja sebagai antioksidan dengan cara memutus rantai sehingga dapat melindungi sel dari peroksidasi lipid) dan antioksidan endogen meliputi *catalase*, *glutathione peroksidase* dan *superoxide dismutase* (Wresdiyati, *et al.*, 2006; Tawfik, *et al.*, 2012).

Selain vitamin C dan vitamin E, beberapa *flavonoid* yang terdapat pada tumbuh-tumbuhan terbukti berkhasiat sebagai antioksidan. Salah satunya adalah kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*, Linn), *family Clusiaceae (Guttiferae)* (Akao, *et al.*, 2008) yang telah banyak digunakan dalam pengobatan di Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Srilanka, Philipina dan Thailand untuk mengatasi diare, penyembuhan luka infeksi, nyeri perut, peradangan serta berbagai penyakit (Chaivisuthangkura, *et al.*, 2008).

Penelitian fitokimia menunjukkan bahwa kulit buah manggis kaya akan senyawa *xanthones* yang mempunyai berbagai aktivitas biologi seperti antioksidan, anti bakteri, anti jamur, anti tumor, anti agregasi platelet dan anti trombotik. (Shan, *et al.*, 2011; Akao, *et al.*, 2008 dan Sato, *et al.*, 2004). Ekstrak kulit buah manggis banyak mengandung senyawa-senyawa yang diduga berpotensi sebagai antioksidan tetapi yang menunjukkan aktivitas poten adalah *8- hidroksikudraxanton*, *gartanin*, *alpha mangostin*, *gamma mangostin* dan *smeathxanton A* (Jung, *et al.*, 2006). Penelitian oleh Weecharansan, *et al.* (2006), menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis yang diperiksa dengan metoda *2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)* mempunyai aktivitas antioksidan dengan mekanisme penangkapan radikal bebas, penelitian lain yang dilakukan oleh Moongkarndi, *et al.* (2004) menyebutkan bahwa ekstrak kulit buah manggis merupakan antioksidan kuat yang bekerja dengan cara menghambat secara signifikan produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)* intraseluler.

Metode

Hewan Coba

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus.L*), *Strain DDW (Double Distsch Webster)* dewasa, jenis kelamin jantan, sehat dan aktif, umur \pm 8-12 minggu, mempunyai berat badan berkisar 25-30g, belum pernah digunakan untuk penelitian dan diperoleh dari Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara.

Kelompok Perlakuan

Tabel 1. Kelompok perlakuan pada hewan coba.

Kelompok	Perlakuan
I (P0)	Kontrol (<i>aquadest</i>)
II (P1)	MSG 8mg/g bb (selama 21 hari)
III (P2)	MSG (selama 21 hari) + Ekstrak Manggis 600mg /kg bb (14 hari)
IV (P3)	MSG (selama 21 hari) + Vitamin E 0,2mg/g bb (14 hari)
V (P4)	Ekstrak Manggis 600mg /kg bb (14 hari)

Nekropsi

Setelah 35 hari perlakuan semua hewan coba dikorbankan dengan cara *neck dislocation*, selanjutnya organ ginjal diambil, dibersihkan dengan NaCl 0,9% dan difiksasi dengan larutan formalin buffer 10%.

Prosedur pembuatan preparat histologi ginjal mencit dan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*

Prosedur pembuatan preparat histologi ginjal mencit dan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* dilakukan sesuai standar prosedur Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran USU.

Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis

Kulit buah manggis yang digunakan pada penelitian ini di peroleh dari perkebunan penduduk daerah Pantai Gemi, Stabat, Sumatera Utara. Kulit buah dibersihkan dari pengotor dikupas kulit terluar dan diperoleh berat *pericarp* sebesar 10 kg. Selanjutnya dikeringkan selama 7 hari dalam oven dengan temperatur $\pm 40^{\circ}\text{C}$. Simplisia yang telah kering dihaluskan menjadi serbuk lalu di ekstraksi menggunakan etanol 96%. Selanjutnya ekstrak etanol cair yang didapat dikentalkan dengan *rotary evaporator* (BPOM, 2010).

Pengamatan Makroskopik

Pengamatan perubahan makroskopik meliputi (berat, warna dan konsistensi ginjal), Kriteria abnormal bila ditemukan:

- a. Perubahan berat ginjal
- b. Perubahan warna
- c. Perubahan konsistensi

Derajat kerusakan ginjal dinilai dengan skor (0 - 3) dimana : 0 Tidak terdapat kelainan. 1 (ringan) =Jika ditemukan 1 dari tiga kriteria di atas. 2 (sedang) Jika ditemukan 2 dari tiga kriteria diatas. 3 (berat) Jika ditemukan ketiga kriteria di atas (Anggraini, 2008).

Pengamatan Mikroskopis

Pengamatan dilakukan dengan membagi preparat dalam 4 bagian, pada setiap bagian dilihat luasnya kerusakan sel berupa nekrosis pada glomerulus, tubulus proksimal, tubulus distal. Persentase luas kerusakan ginjal dari ke-4 bagian tersebut kemudian dijumlahkan dan dibagi empat. Kemudian tingkat kerusakan ginjal dinilai sebagai berikut: (Santoso, et al., 2006)

- | | |
|-----------------|---|
| Skor 1 (Normal) | = Bila tidak ditemukan kerusakan ginjal |
| Skor 2 (Ringan) | = Bila luas kerusakan ginjal seluas < 25% |
| Skor 3 (Sedang) | = Bila kerusakan ginjal seluas 26-50% |
| Skor 4 (Berat) | = Bila kerusakan ginjal seluas > 50%. |

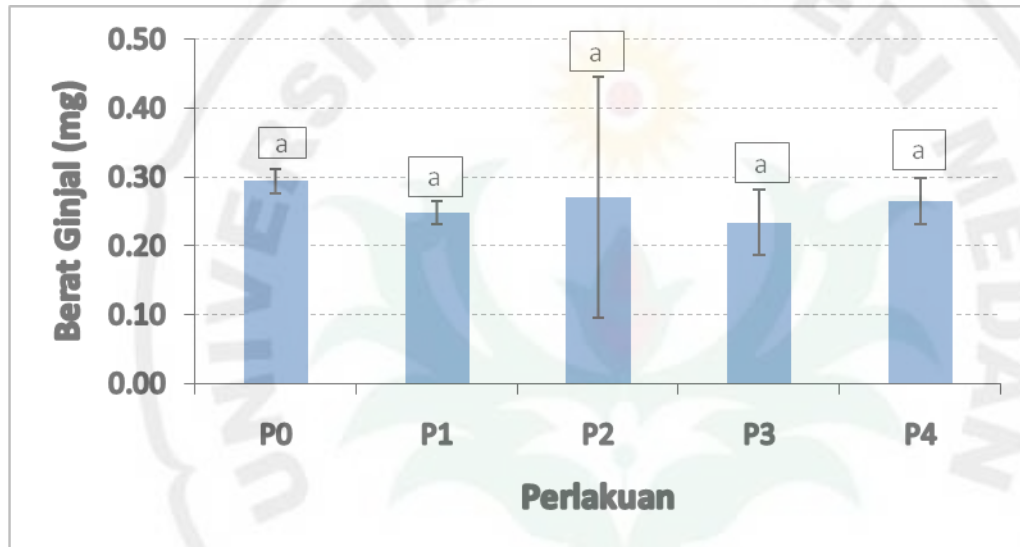
Analisis Data

Semua data yang diperoleh dianalisis dengan uji ANOVA dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* dan dianalisis dengan menggunakan SPSS versi 18,0. Dalam penelitian ini, hanya rata-rata perbedaan $p \leq 0.05$ yang dianggap bermakna (signifikan).

Hasil dan Pembahasan

1. Pemeriksaan makroskopis ginjal

Data hasil pengukuran berat ginjal setelah perlakuan dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1 Berat Ginjal (g) mencit (*Mus musculus* L.) setelah pemberian MSG dan EEKM. $p > 0,05$. Keterangan: P0 = kontrol, P1 = MSG, P2 = MSG + EEKM, P3 = MSG + Vitamin E, P4 = EEKM.

Uji *Anova* terhadap berat ginjal mencit memperlihatkan adanya perbedaan yang tidak bermakna di antara kelompok perlakuan ($p > 0,05$). Pada penelitian ini, berat ginjal mencit pada kelompok kontrol (P0) (0,29 gram \pm 0,02). Berat ginjal mencit yang paling ringan terdapat pada kelompok (P3) (0,23 gram \pm 0,05).

Dengan uji statistik tidak menunjukkan perbedaan di antara setiap kelompok perlakuan, namun berat ginjal pada kelompok (P1) (0,25 gram \pm 0,02) lebih ringan dibandingkan dengan kelompok kontrol (P0) (0,29 gram \pm 0,02). Berat ginjal kelompok mencit (P2) mempunyai berat ginjal (0,27 gram \pm 0,17) yang melebihi berat ginjal kelompok mencit (P3) (0,23 gram \pm 0,05). Sedangkan berat ginjal kelompok P4 yang hanya mendapat ekstrak kulit manggis (0,26 gram \pm 0,03).

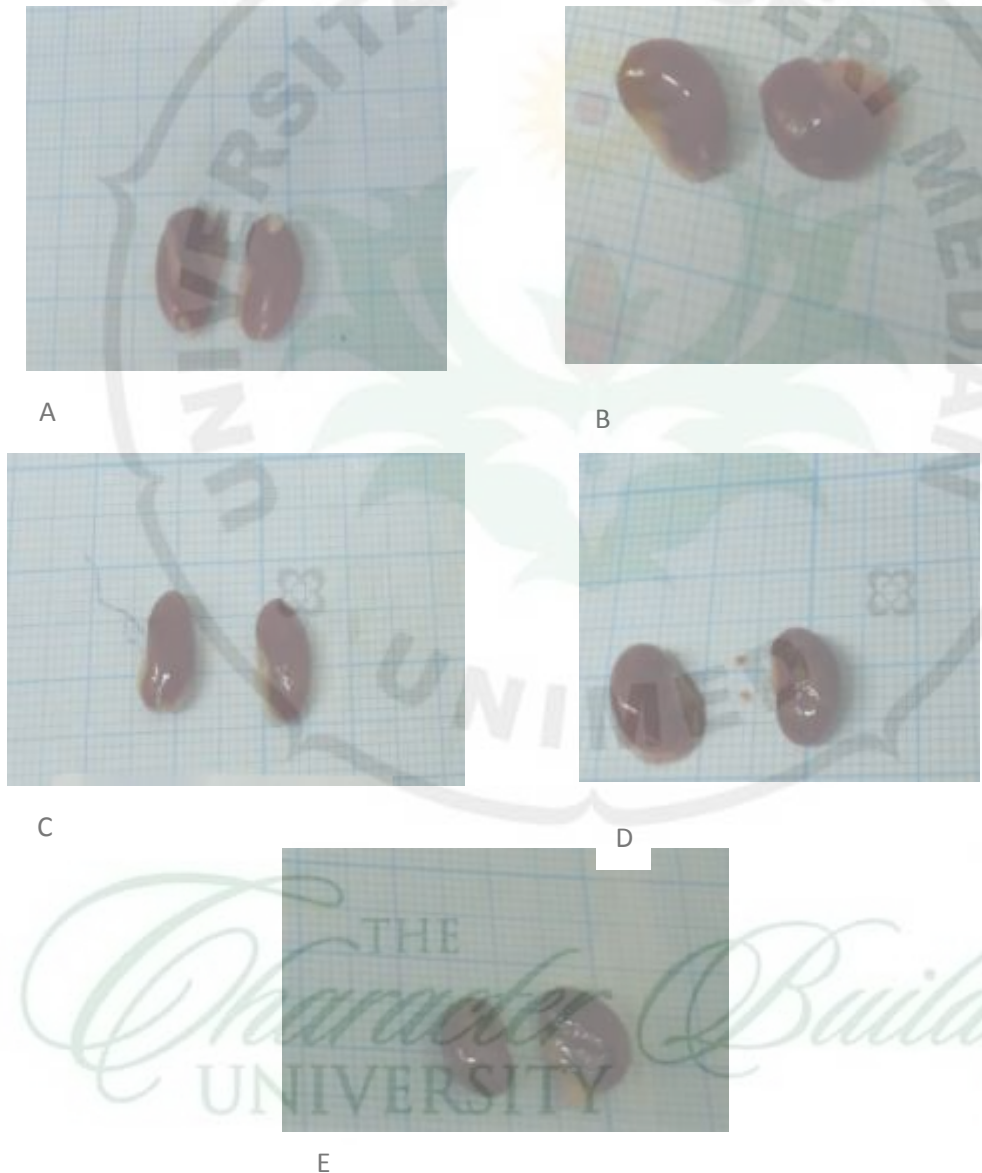
Dari penelitian yang dilakukan, setelah mencit mendapat perlakuan ternyata menimbulkan perubahan makroskopis pada ginjal yang meliputi perubahan berat, warna dan permukaan seperti pada tabel 2 dan gambar 1, dengan uji *Kruskal Wallis* terhadap hasil pengamatan tersebut menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna di antara kelompok perlakuan ($p > 0,05$).

Tabel 2. Derajat kerusakan ginjal secara makroskopis

No.	Kelompok perlakuan	Nilai	Kategori	Notasi*
-----	--------------------	-------	----------	---------

1.	P0 = Kontrol	0	1	a
2.	P1 = MSG	0	1	a
3.	P2 = MSG + EEKM	+	2	a
4.	P3 = MSG + Vit. E	+	2	a
5.	P4 = EEKM	+	2	a

*Huruf kecil yang sama antara masing-masing perlakuan (P0 s/d P4) adalah berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$). Keterangan: MSG = Monosodium glutamate, EEKM = Ekstrak etanol kulit manggis, dan Vit. E = Vitamin E.



Gambar 1. Gambaran makroskopis ginjal, A. Kelompok (P0), B. Kelompok (P1)
C. Kelompok (P2), D. kelompok (P3), E. kelompok (P4)

Ginjal mempunyai fungsi utama sebagai pengatur cairan elektrolit, mengeluarkan limbah metabolisme, memusnahkan zat toksik dan kesetimbangan asam basa serta tekanan darah. Karena mempunyai fungsi sebagai alat ekskresi tubuh, produksi radikal bebas di ginjal

akan lebih banyak dibandingkan dengan organ lain (Sherwood, 2001). Pada penelitian ini pemberian MSG tidak menimbulkan perubahan yang signifikan pada gambaran makroskopik ginjal. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Okwudiri et al. (2012) dan Morrison et al. (2007), dimana pada penelitian mereka pemberian MSG tidak menunjukkan pengaruh terhadap makroskopik ginjal.

2. Pemeriksaan Mikroskopis Ginjal

Data hasil pengamatan kerusakan mikroskopis ginjal setelah perlakuan pada glomerulus, tubulus proksimal maupun tubulus distal dapat dilihat pada ampe 3 dan gambar 2.

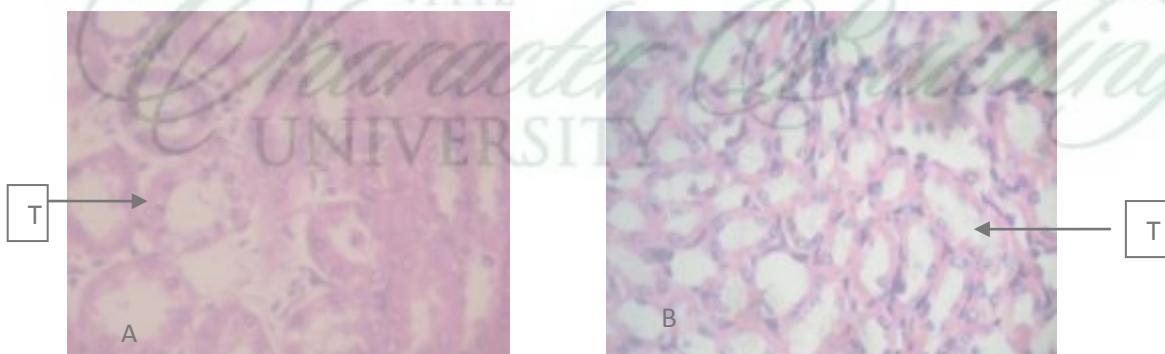
Tabel 3. Derajat kerusakan ginjal secara mikroskopis

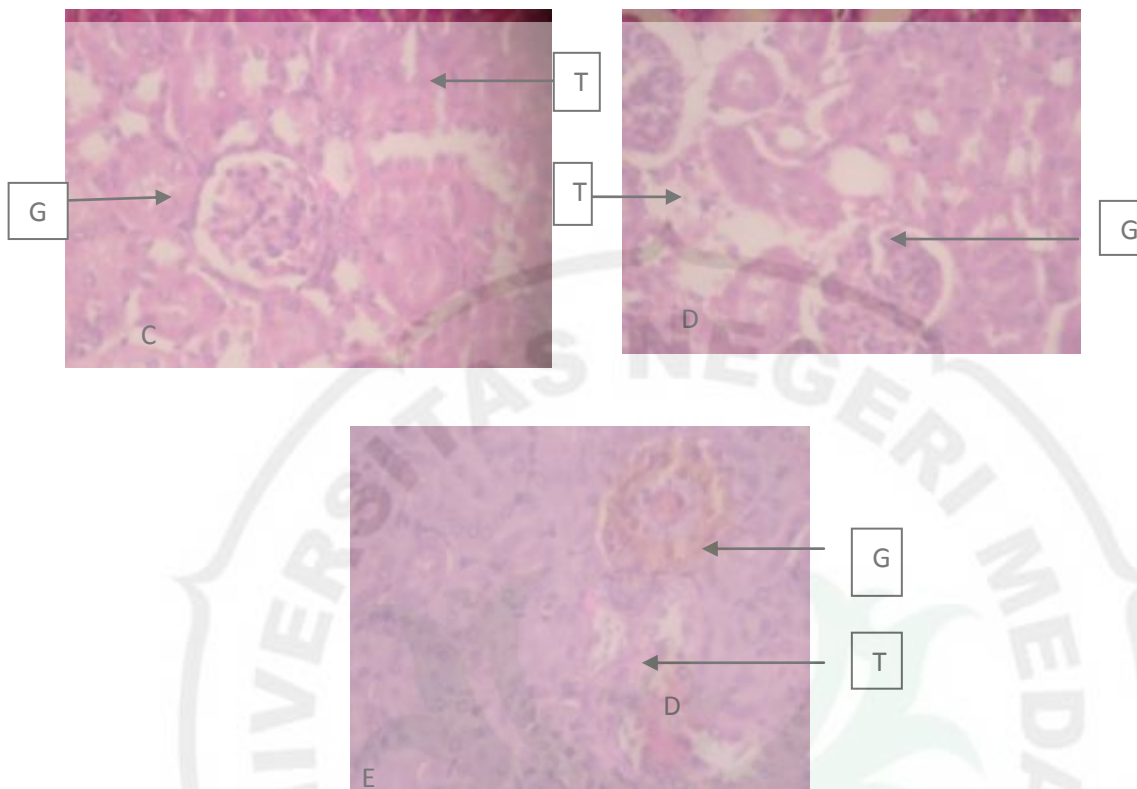
No.	Kelompok perlakuan	Nilai	Kategori	Notasi*
1.	P0 = Kontrol	Ringan	1	a
2.	P1 = MSG	Berat	4	c
3.	P2 = MSG + EEKM	Sedang	3	b
4.	P3 = MSG + Vit. E	Sedang	3	b
5.	P4 = EEKM	Ringan	1	a

*Huruf kecil yang beda antara masing-masing perlakuan (P0 s/d P4) adalah berbeda bermakna (^{a,b}p<0,05). Keterangan: MSG = Monosodium glutamate, EEKM = Ekstrak etanol kulit manggis, dan Vit. E = Vitamin E.

Tabel 3 menunjukkan derajat kerusakan ginjal secara mikroskopis pada kelompok penelitian P0, P1, P2, P3 dan P4. Uji *Kruskal Wallis* terhadap hasil pengamatan kerusakan ginjal secara mikroskopis menunjukkan perbedaan yang bermakna di antara kelompok perlakuan ($p < 0,05$) dan derajat kerusakan ginjal secara mikroskopis yang paling berat terdapat pada kelompok (P1).

Uji *Mann-Whitney* terhadap derajat kerusakan ginjal menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok P1 dengan kelompok perlakuan P2, P3 dan kelompok perlakuan P4 ($p < 0,05$), sedangkan uji *Mann-Whitney* untuk derajat kerusakan ginjal pada kelompok perlakuan P2 dan kelompok perlakuan P3 tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).





Gambar 3. Gambaran mikroskopis ginjal. Ginjal dalam batas normal terdapat pada kelompok P0 (3.A) dan kelompok P4 (3.B). Kerusakan mikroskopis kategori sedang, kelompok P2 (3.C) dan kelompok P3 (3.D) glomerulus (G) dalam batas normal, sel tubulus (T) mengalami nekrosis (kariolisis). Kerusakan mikroskopis kategori berat pada kelompok P1 (3.E) glomerulus (G) mengalami hiperseluleritas dan struktur sel tubulus (T) yang sudah tidak beraturan dan batas sel tidak tegas. (HE 400x)

Gambaran mikroskopik ginjal pada kelompok yang hanya mendapat ekstrak etanol kulit manggis (P4) dan kelompok kontrol (P0) menunjukkan kondisi yang normal (gambar 3.A dan 3.B). Kerusakan mikroskopik sel ginjal akibat pemberian MSG yang terberat dijumpai pada kelompok mencit yang hanya mendapat MSG (P1) dengan gambaran histopatologi berupa adanya kerusakan pada sel tubulus, dengan bentuk sel tubulus yang sudah tidak beraturan dan batas sel tidak tegas, inti mengalami mengalami kariolisis (nekrosis). Glomerulus sebagian besar mengalami hiperseluleritas sel mesangial, dan sebagian mengalami atrofi yang ditandai dengan dilatasi ruang Bowman serta kontraksi glomerulus (gambar 3.E).

Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Thomas, et al. (2009), dengan pemberian MSG sebanyak 8 mg/g BB selama 21 hari secara oral dan subkutan, pada pemeriksaan histopatologi ginjalnya dijumpai adanya nekrosis, degenerasi pada sel tubulus dan juga terjadi peningkatan kadar peroksidasi lipid dan kadar glutathion didalam serum.

Perubahan histopatologi pada glomerulus sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Eweka (2007), bahwa pemberian MSG sebanyak 6 gram yang dicampurkan dalam 550g makanan/hari selama 14 hari mengakibatkan nekrosis seluler kapsul Bowman, degenerasi dan atrofi ginjal. Onalapo et al. (2013), menyatakan mikroanatomi ginjal kelompok yang mendapat MSG menunjukkan adanya dilatasi ruang Bowman, kontraksi glomerulus dan hiperselularitas.

Kerusakan ginjal berupa nekrosis tubulus dapat disebabkan oleh sejumlah zat toksin, karena pada sel epitel tubulus terjadi kontak langsung dengan bahan yang direabsorpsi, sehingga sel epitel tubulus ginjal dapat mengalami kerusakan ataupun nekrosis pada inti sel (Kumar, 2010). Hal ini dapat disebabkan karena kadar amper e yang berlebihan dalam darah akan memicu reseptor neurotransmitter *NMDA* sehingga kanal ion kalsium terbuka akibatnya terjadi peningkatan jumlah ion kalsium yang akan disertai terbentuknya radikal oksigen bebas yang akan mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid sehingga amper e sel pecah dan isi sel mengalir keluar, sehingga sel mengalami kematian akibat nekrosis (Girouard, et al., 2009; Kumar, 2010).

Pada penelitian ini pemberian ekstrak etanol kulit manggis selama 14 hari pada mencit yang sebelumnya sudah mendapatkan *MSG* selama 21 hari (P2), menunjukkan perbaikan gambaran mikroskopik ginjal, dimana sebagian tubulus masih dalam batas normal namun sebagian tubulus mengalami nekrosis (kariolisis dan kariopiknosis) dan batas sel sudah tidak tegas, sedangkan glomerulus dalam batas normal. Gambaran mikroskopik yang amper sama ditemukan pada kelompok yang mendapat *MSG* dan dan vitamin E (P3) (gambar 3.C dan 3.D).

Dalam penelitian ini dapat dilihat bahwa vitamin E dan ekstrak etanol kulit manggis sama-sama dapat mengurangi efek dari radikal bebas yang disebabkan oleh *MSG*. Hal ini disebabkan karena di dalam ekstrak etanol kulit manggis terdapat senyawa *Xanthone* yang mempunyai beberapa mekanisme dalam menangkap radikal bebas diantaranya yaitu radikal bebas hidroksil (OH⁻), superoxide (O₂) dan penurunan kapasitas ion Fe⁺² melalui reaksi fenton, sehingga mampu mengurangi atau menghilangkan oksidan yang dihasilkan oleh *MSG* (Kosem, et al., 2007; Khonkarn, et al., 2010). Stres oksidatif yang rendah belum mampu menyebabkan kerusakan sel ginjal secara signifikan sehingga jaringan ginjal yang diperiksa tidak menunjukkan kerusakan yang berat.

Kesimpulan

Dari hasil yang diperoleh dapat dinyatakan :

1. Pemberian *MSG* pada dosis yang diberikan menyebabkan perubahan makroskopis ginjal walaupun tidak secara bermakna.
2. Pemberian *MSG* pada dosis yang diberikan menyebabkan perubahan mikroskopis ginjal secara bermakna.
3. Mikroskopis ginjal yang telah rusak akibat pemberian *MSG* pada kelompok P1, dapat diperbaiki dengan pemberian ekstrak etanol kulit manggis (P2) dan pemberian vitamin E (P3) dilihat dengan tampilan pewarnaan *HE*.
4. Dalam hal ini ekstrak etanol kulit manggis (P2) mempunyai kemampuan yang sama dengan vitamin E (P3).

Daftar Pustaka

- Abass, M, Haleem, M, 2011. Evaluation of monosodium glutamate induced neurotoxicity and nephrotoxicity in adult male albino rats, *Journal of American Science*, 7(8)
- Akao, Y, Nakagawa, Y, 2008. Anti cancer effects of xanthenes from pericarp of mangosteen, *International Journal of Molecular Sciences*, 14 march
- Anggraini, DR, 2008. Gambaran makroskopis dan mikroskopis hati dan ginjal mencit akibat pemberian Plumbum acetat, Sekolah Pasca Sarjana, Universitas Sumatera Utara, Medan.

- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2010. Acuan sediaan herbal, vol 5, edisi 1, Jakarta.
- Chaivisuthangkura, A, Malaikaew, Y, 2009. Prenilated xanthone composition of *Garcinia Mangostana* (Mangosteen) fruit hull, *Cromatographia*, 69, February, no 3/4.
- Elpiana, 2011. Pengaruh *Monosodium glutamat* terhadap kadar hormone testosteron dan berat testis pada tikus putih jantan (*rattus norvegicus*), program pasca sarjana Ilmu Biomedik, Universitas Andalas, Padang.
- Eweka, AO, 2007. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the kidney of adult Wistar rats. *The Internet Journal of Health*. Volume 6 Number 2.
- Girouard, H, Wang, G, Gallo, EF, Anrather, J, Zhou, P, Pickel VM, Iadecola, C, 2009. NMDA receptor activation increases free radical production through nitric oxide and NOX2. *J Neurosci*. 2009;29:2545–2552.
- Inuwa, HM, Aina, VO, Ola, A, Ja'afaru, L, 2011. Determination of nephrotoxicity and hepatotoxicity of monosodium glutamate (msg) consumption, *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2(3): 148-153.
- Jung, HA, Su, BN, Keller, WJ, Mehta, RG, Kinghorn, AD, 2006. Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen), *J Agric Food Chem*, 54(6): 2077-2082.
- Kumar, V, Abbas, AK, Fausto, N, 2010. *Pathologi basic of disease*, Edisi ke 8, Philadelphia, WB Saunders Company.
- Khonkarn, R, Okonogi, S, Ampasavate, C, Anuchapreeda, S, 2010. Investigation of fruit peel extracts as sources for compounds with antioxidant and antiproliferative activities against human cell lines, *Food and Chemical Toxicology*. vol. 48 pp. 2122 -2129.
- Kosem, N, Han, Y, Moongkarndi, P, 2007. Antioxidant and cytoprotective activities of methanolic extract from *Garcinia mangostana* Hulls, *Science Asia*, 283-292.
- Moongkarndi, P, Kosem, N, Kaslungka, N, Luanratana, O, Pongpan, N, Neungton, N, 2004. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line, *Journal of Ethnopharmacology* 90, 161- 166.
- Morrison, JFB, Shehab, S, Sheen, R, Dhanasekaran, SD, Shaffiullah, M, Mensah, Brown, EPK. 2007. Sensory and autonomic nerve changes in the MSG-treated rat, a model of type II diabetes. *physiology in Press*; published online on October 2, as 10.1113/expphysiol.2007.039222
- Murray, RK, Granner, DK, Mayes, PA, Rodwell, VW, 2003. *Biokimia Harper*, edisi 25, Jakarta, EGC.
- Onaolapo, James, O, Onaolapo, Yetunde, A, 2011. Acute low dose monosodium glutamate retards novelty induced behaviours in male swiss albino mice. *Journal of Neuroscience and Behavioural Health* Vol. 3(4), pp. 51-56, April.
- Okwudiri, OO, Alisi, CS, Ihetuge, AP, 2012. Monosodium Glutamate Induces Oxidative Stress and Affects Glucose Metabolism in the Kidney of Rats. *International Journal Of Biochemistry Research & Review* 2(1): 1-11. Sciencedomain international. www.sciencedomain.org
- Santoso, HB, Nurliani, A, 2006. Efek Doksisisilin Selama Masa Organogenesis pada Struktur Histologi Organ Hati dan Ginjal Fetus Mencit, *Bioscientiae*. Volume 3, Nomor 1: 15-27
- Sato, A, Fujiwara, H, Oku, H, Ishiguro, K, Ohizumi, Y. 2004. α -Mangostin Induces Ca^{2+} -ATPase-Dependent Apoptosis via Mitochondrial Pathway in PC12 Cells. *J Pharmacol Sci* 95, 33– 40.
- Shan, T, Ma, Q, Guo, K, Liu, J, Li, W, Wang, F, 2011. Xanthenes from Mangosteen extracts as natural chemopreventive agent: Potential anticancer drugs, *National Institut of Health*.

- Sherwood, L, 2001. Human Physiology: From Cells to Systems, Penerbit buku kedokteran, EGC, Cetakan I, Jakarta.
- Shibata, M, Inuma, M, Morimoto, J, Kurose, H, Akamatsu, K, Okuno, Y, Akao, Y, Otsuki, 2011. α -Mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer carrying a p53 mutation. BMC Medicine, 9:69
- Tawfik, MS, Al-Badr, N, 2012. Adverse effects 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
- Thomas, M, Sujatha, KS, George, S, 2009. Protective effect of *piper longum* Linn. on monosodium glutamate induced oxidative stress in rats, Indian Journal of experimental biology, vol 47 march, 186-192.
- Vinodini, Nayanatara, Ramaswami, Ranade, AV, Kini, RD, Gowda, D, Ahamed, Shabarinath, Bhat, R, 2010. Study on evaluation of monosodium glutamate induced oxidative damage on renal tissue on adult wistar rats, Journal of Chinese clinical Medicine, no 3, vol 5.
- Weecharangsan, WP, Opanasopit, 2006. Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.)” Med Princ Pract 15(4): 281-7.
- Wresdiyati, T, Sinulingga, TS, Zulfanedi, Y, 2006. Effect of *Mamordica charantia* L. Powder on Antioxidant Superoxide Dismutase in Liver and Kidney of Diabetic Rats, Hayati Journal of Biosciences June Vol. 17 No. 2, p 53-57

