



---

## Monosodium Glutamat (MSG) dan Gambaran Histologis Otak: Implikasi terhadap Pembentukan Otak Mencit

Suriyani Tan | Machrumnizar Machrumnizar | Muhamad Andanu Yunus Slamet

To link to this article: <https://doi.org/10.22236/sanus.v5i1.11335>



©2023. The Author(s). This open access article is distributed under [a Creative Commons Attribution \(CC BY-SA\) 4.0 license](#).



Published Online on April 30, 2023

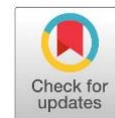


[Submit your paper to this journal](#)



[View Crossmark data](#)

---



# Monosodium Glutamat (MSG) dan Gambaran Histologis Otak: Implikasi terhadap Pembentukan Otak Mencit

Suriyani Tan, Machrumnizar Machrumnizar, Muhamad Andanu Yunus Slamet  
Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia  
Corresponding Author:

**Received:** 14 Januari 2023

**Accepted:** 2 Maret 2023

**Published:** 30 April 2023

## Abstract

The medical profession is concerned about the detrimental consequences of MSG because of its widespread and uncontrolled consumption. The histological differences between the cerebellum of MSG-treated and MSG-free rats are of interest to researchers. The Post Test-Only Control Group design was used in this study and used data collected for 14 days. This study used 30 male mice of the Swiss Webster type (*Mus Musculus*) which were reared as pure strains through inbreeding. Mice taken were 8 weeks old weighing 20 – 40 grams and divided into three groups, each consisting of nine mice with one tail in reserve for each group. One group as a control and two groups will receive MSG orally, each at a dose of 3 mg and 8 mg. Termination of mice was carried out by means of dislocation of the cervical vertebrae and continued with preparation of mice brain tissue preparations. Data analysis, which was obtained from observing the histological appearance of the mouse brain, used the Paired-Sample T test in the SPSS (Statistical Product and Service Solutions) version 20.0 for Windows with a significance level of 0.05. In this study, there was no difference in the histological appearance of the brain cerebellum of mice in the control group and the administration of 3 mg and 8 mg of MSG. However, there was a greater increase in body weight in mice given 3 mg of MSG compared to the group given 8 mg of MSG and controls, the average weight gain was 2.87 mg. After observing through a microscope on the brain preparations of control mice, MSG 3 mg and MSG 8 mg, no difference in histological appearance was found. But giving MSG to mice affects weight gain.

Keywords: cerebellum, gambaran histologis, mencit, monosodium glutamate, obesitas.

## Abstrak

Profesi medis prihatin dengan konsekuensi merugikan dari MSG karena konsumsinya yang meluas dan tidak terkendali. Perbedaan histologis antara otak kecil tikus yang diberi MSG dan yang tidak diberi MSG menarik bagi para peneliti. Desain Post Test-Only Control Group digunakan dalam penelitian ini dan menggunakan data yang dikumpulkan selama 14 hari. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus jantan jenis Swiss Webster (*Mus Musculus*) yang dipelihara sebagai galur murni melalui perkawinan sedarah. Tikus yang diambil berumur 8 minggu dengan berat 20 – 40 gram dan dibagi menjadi tiga kelompok, masing-masing terdiri dari sembilan ekor tikus dengan satu ekor cadangan untuk setiap kelompok. Satu kelompok sebagai kontrol dan dua kelompok akan menerima MSG secara oral, masing-masing dengan dosis 3 mg dan 8 mg. Terminasi tikus dilakukan dengan cara dislokasi vertebra serviks dan dilanjutkan dengan persiapan preparat jaringan otak tikus. Analisis data yang diperoleh dari pengamatan penampakan histologis otak tikus menggunakan uji Paired-Sample T pada program SPSS (Statistical Product and Service Solutions) versi 20.0 for Windows dengan taraf signifikansi 0,05. Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan penampakan histologis otak kecil tikus pada kelompok kontrol dan pemberian MSG 3 mg dan 8 mg. Akan tetapi terjadi pertambahan berat badan yang lebih besar pada tikus yang diberi MSG 3 mg dibandingkan dengan kelompok yang diberi MSG 8 mg dan kontrol, rata-rata pertambahan berat badan sebesar 2,87 mg. Setelah dilakukan pengamatan melalui mikroskop pada sediaan otak tikus kontrol, MSG 3 mg dan MSG 8 mg tidak ditemukan adanya perbedaan penampakan histologis. Namun pemberian MSG pada tikus berpengaruh terhadap pertambahan berat badan.

Kata kunci: otak kecil, gambaran histologis, mencit, monosodium glutamat, obesitas.

## Introduction

Stigma buruk tentang MSG dimulai dari laporan tentang "*Chinese Restaurant Syndrome*" atau "*Kwok's Syndrome*" atau "*MSG Symptom Complex*" yang diterbitkan *New England Journal of Medicine* pada tahun 1968. Gejala subjektif yang timbul diantaranya sakit kepala, jantung berdebar, cemas, pusing, mati rasa, dan merasa tidak enak badan [1,2]. Penggunaan MSG sebagai penambah atau penguat rasa pada makanan digunakan secara luas pada industri makanan dan restoran di seluruh dunia. Hampir semua MSG yang dikonsumsi dalam bentuk makanan, termasuk makanan cepat saji, makanan ringan hingga sup kalengan. Segmentasi pasar MSG berdasarkan pemakaian cukup luas, dari produsen makanan, catering, hingga keluarga [3,4]. Pada dasarnya, MSG hanya memberi makanan rasa lebih gurih, mirip dengan garam dan merica.

*Monosodium glutamate* berasal dari asam L-glutamat dan termasuk asam amino nonesensial (asam glutamate) disebut juga *monosodium L-glutamate* atau *sodium glutamate*. *Monosodium glutamate* secara alami terdapat dalam tubuh dan tidak perlu mendapatkannya dari makanan, merupakan zat kristal berwarna putih yang tidak berbau dan kandungannya terdiri atas asam glutamate (78%), sodium (21%), kontaminan dan air (1%) [5-7]. Batas maksimum penggunaan bahan tambahan pangan penguat rasa seperti asam glutamat, Mononatrium L-Glutamat maupun Monokalium L-Glutamat termasuk *acceptable daily intake* (ADI) yang tidak ditentukan (*not specified*), artinya tidak ada batasan khusus dalam konsumsi MSG dan dapat digunakan secukupnya (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA)). *European Food Safety Authority* (EFSA) menetapkan tingkat asupan harian yang dapat diterima sebesar 30 mg/kg berat badan [8]. Konsumsi harian MSG pada manusia yang direkomendasikan *World Health Organization* (WHO) adalah 0 – 120 mg/kg berat badan. Kenaikan kadar asam glutamat dalam darah akan kembali ke kadar normal atau ke kadar semula setelah tiga jam jika masih dalam batas yang terkendali. Konsumsi MSG dengan jumlah massif atau dosis tinggi dalam waktu singkat (3gram atau lebih dalam sekali makan) akan terjadi peningkatan efek yang lebih kuat [9,10].

Berbagai proses metabolisme dalam tubuh melibatkan asam amino non-esensial glutamat yang berperan sebagai neurotransmitter di otak. Bagian tubuh lainnya juga memiliki jaringan yang merespons glutamat. Pelepasan glutamat ke celah sinaptik memicu pengikatan dan aktivasi reseptor glutamat pada membran terminal postsinaptik, memulai neurotransmisi glutamatergik. Langkah berikutnya, astrosit mengekstraksi glutamat dari celah sinaptik dan glutamin sintetase mengubahnya menjadi glutamin. *Phosphate-activated glutaminase* kemudian dapat mengangkut glutamin ke dalam neuron presinaptik dan mengubahnya kembali menjadi glutamat. Bukti adanya hubungan antara kadar glutamat dalam darah dan otak telah dilaporkan, sehingga perubahan kadar glutamat di otak menggambarkan perubahan kadarnya dalam darah dan sebaliknya [10,11]. Neuron piramidal, terutama yang berada di wilayah CA1 hippocampus, mengalami proses degenerasi saat MSG diberikan dalam dosis tinggi dan dalam jangka waktu yang lama. Degenerasi ini disebabkan oleh eksitotoksisitas glutamate [12]. Pada percobaan di laboratorium pada hewan terjadi kerusakan sel saraf di otak setelah diinjeksi glutamat, namun asam glutamat alami dalam makanan tidak menimbulkan risiko kesehatan sedangkan asam glutamat sintetik yang dibuat melalui proses industri bersifat racun. Menurut hasil sebuah studi tahun 2003, pemberian MSG pada bayi tikus dalam dosis hingga 4 mg per gram berat badan menyebabkan degenerasi saraf, yang dibuktikan dengan fakta bahwa tikus tersebut memiliki lebih sedikit neuron dibandingkan tikus yang tidak diberikan. Dosis MSG ini menyebabkan daya ingat dan memori berkurang saat diberikan pada mencit dewasa. Selain itu, ditemukan gangguan pada neuron, yang disebabkan oleh cedera nukleus arkuata hipotalamus [13-16].

Temuan sebelumnya menunjukkan bahwa terjadi perubahan otak pada pemberian MSG, yang dipengaruhi dosis dan durasi konsumsi MSG. Kami sekarang menyajikan efek pemberian MSG 3 mg dan 8 mg selama dua minggu terhadap perubahan gambaran histologis cerebellum otak mencit.

## Materials and Methods

Penelitian eksperimental ini menggunakan desain *Post Test-Only Control Group*, dengan sampel mencit (*Mus Musculus*) jenis Swiss Webster. Hal ini dikarenakan mencit memiliki beberapa keunggulan sebagai hewan coba, yaitu struktur anatomi hampir sama dengan manusia, jumlah anak per kelahiran banyak sehingga mudah didapatkan, mudah dalam penanganannya, mudah didapat dengan harga yang relatif murah dan biaya ransum yang rendah [17,18].

**Group kontrol dan perlakuan.** Mencit yang digunakan adalah mencit jantan karena kondisi biologisnya lebih stabil dibandingkan dengan betina yang dipengaruhi siklus estrus. Mencit yang digunakan juga mempunyai keseragaman berat badan (antara 20-40 gram) dan umur (8 minggu). Tujuannya untuk memperkecil variabilitas

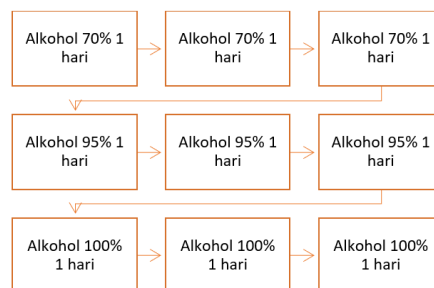
biologis antar hewan coba yang digunakan, sehingga dapat memberikan respons yang relatif lebih seragam terhadap rangsang MSG. Mencit yang sakit, tidak bergerak aktif, dan mati akan dieksklusi.

Mencit dibagi dalam tiga kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Kedua kelompok perlakuan diberikan MSG dosis 3 mg dan dosis 8 mg peroral dan kemudian hasilnya dibandingkan dengan kelompok kontrol. Mencit percobaan diambil dari Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang telah dikembangkan secara *inbreeding* dan dipelihara selama tiga minggu. Minggu pertama merupakan adaptasi untuk mencit, lalu pada minggu ke-2 dan ke-3 dilakukan pemberian MSG peroral setiap hari dengan dosis 3mg dan 8mg sekali pemberian makanan.

Dosis yang disarankan oleh WHO adalah 120mg/kgBB per hari. Jika berat mencit 20gr maka didapatkan dosis 2,4mg per hari. Mengacu pada penelitian Eweka (2006), kelompok perlakuan pertama pada penelitian ini diberikan dosis 3mg/kgBB per hari [19]. Dosis MSG yang diberikan pada kelompok perlakuan kedua adalah 8mg/kgBB per hari, yang mengacu pada penelitian Abu-Taweel (2014) yang menyatakan bahwa dosis tersebut dapat menyebabkan kerusakan jaringan otak [20]. Pernyataan tersebut didukung oleh Olney (1978), yang mengatakan bahwa pemberian MSG 8mg/grBB dapat menimbulkan banyak kerusakan pada otak [21].

**Terminasi Mencit.** Pada minggu ke 4 mencit diterminasi dan dibuat preparat di Laboratorium Fakultas Kedokteran Trisakti, dan selanjutnya pembacaan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor. Mencit diterminasi secara manusiawi dan dilakukan dengan cara yang menimbulkan seminimal mungkin rasa sakit. Hewan dipegang dengan hati - hati tanpa menimbulkan rasa takut pada hewan. Hewan dibunuh di suatu tempat, dijaga agar tidak ada hewan hidup lain di sekitarnya. Teknik terminasi dilakukan dengan cara dislokasi vertebra cervical, karena teknik pembiusan dapat berefek pada otak mencit.

**Pembuatan Preparat.** Jaringan otak dimasukan ke dalam larutan fiksasi selama 24 jam. Dehidrasi jaringan dengan cara dimasukan ke dalam larutan alkohol selama 9 hari.

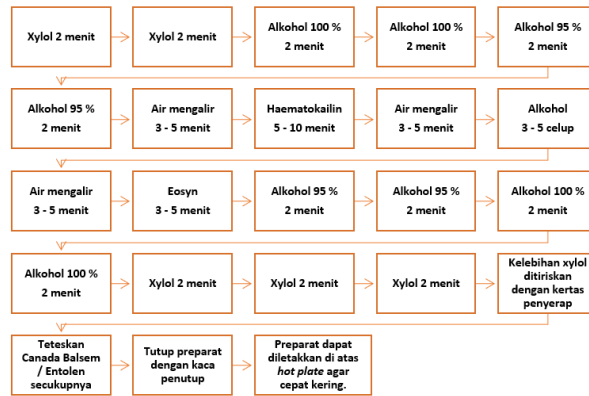


**Gambar 2. Bagan proses dehidrasi jaringan**

Jaringan dimasukan ke dalam larutan xylol/benzene 1 – 2 jam untuk pembersihan dan impregnasi jaringan dimasukan ke dalam parafin cair panas pada temperatur 56° – 59° C selama 3 jam (diperlakukan setiap 1 jam).

**Preparat bloking.** Bloking atau pengecoran jaringan dengan cara dimasukan ke dalam tempat yang sudah dipersiapkan, lalu diisi dengan paraffin cair, usahakan permukaan jaringan yang akan diiris menghadap ke bawah. Setelah blok paraffin mengeras, masukan ke dalam lemari es supaya lebih keras. Selanjutnya dilakukan pemotongan dengan menggunakan mikrotom. Letakan bagian yang akan dipotong menghadap ke pisau mikrotom, atur ketebalan irisan (5 – 7 mm). Setelah blok paraffin diiris dengan mikrotom, irisannya akan membentuk lembar pita dan sedikit mengkerut. Kerutan ini harus dihilangkan dengan menggembungkan di atas air hangat (40° – 50°). Gelas objek yang akan digunakan harus diolesi dengan *Mayer's egg albumin* (sebagai perekat) dengan menggunakan jari tangan. Kemudian 2/3 dari gelas objek dimasukan ke dalam air hangat dan irisan jaringan yang sudah rata diletakan di atas gelas objek, lalu gelas objek diangkat dan dimiringkan agar air mengalir keluar. Selanjutnya gelas objek diletakkan di atas *hot plate/oven* dengan suhu 60°C, untuk mengeringkan dan mengkoagulasikan albumin. Setelah 2 jam preparat dapat diwarnai.

**Pewarnaan Preparat.** Preparat dimasukan ke dalam gelas objek secara berturut- turut ke dalam gelas pewarnaan, yaitu:

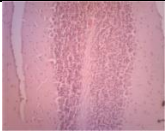

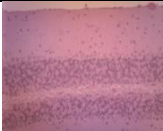
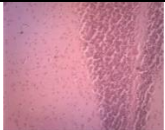
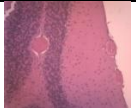
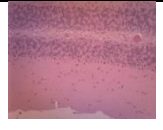

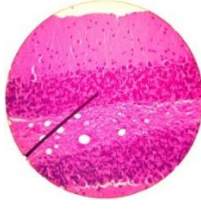
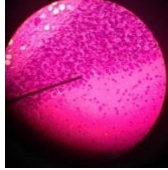
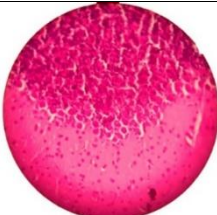
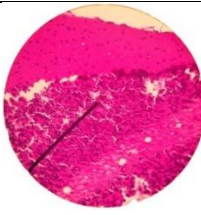
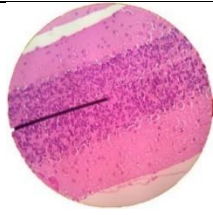


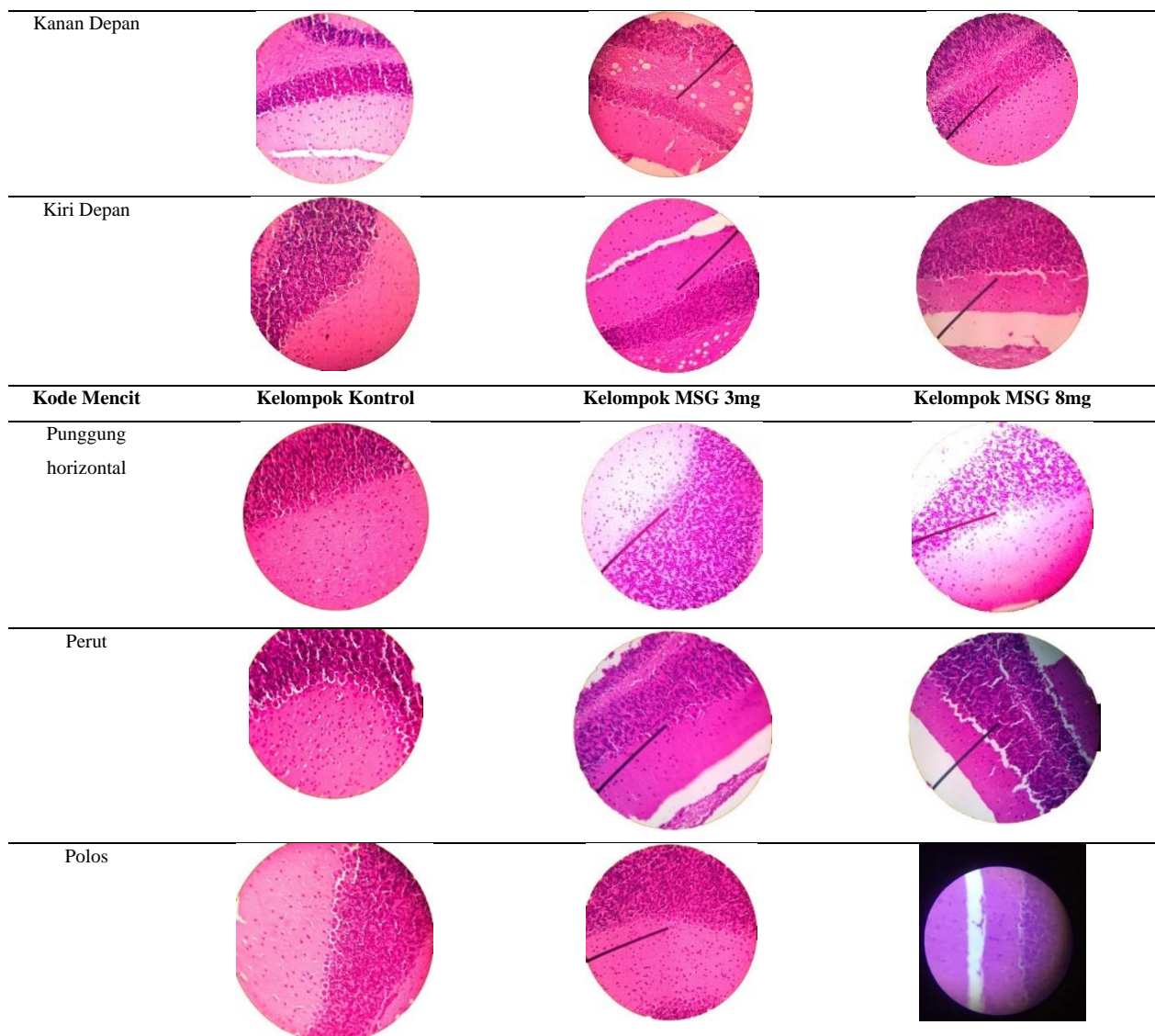
Gambar 2

## Hasil

Pengamatan terhadap preparat histologi otak dari mencit yang telah diberikan MSG selama 14 hari, diperoleh sebanyak 27 preparat histologi yang terdiri dari tiga bagian, yaitu: 9 preparat kontrol, 9 preparat MSG 3mg dan 9 preparat MSG 8 mg (Tabel 1). Gambaran histologis cerebellum dari ketiga kelompok tidak terdapat perbedaan pada kerusakan cerebellum akibat pemberian MSG. Namun, ditemukan adanya peningkatan berat badan pada mencit di kelompok perlakuan dan kontrol. Peningkatan berat badan pada kelompok kontrol sebesar 0,67gram dan kelompok perlakuan dengan pemberian MSG 3mg dan 8mg, masing-masing 2,67gram dan 1,89gram. Hasil analisis statistik menggunakan *paired samples t-test* dengan tingkat kepercayaan 95%, didapatkan nilai  $p = 0.05$  pada kelompok kontrol. Nilai  $p$  kelompok perlakuan dengan pemberian MSG 3mg dan 8mg, masing-masing 0,002 dan 0,016 (Tabel 2). Pada analisis statistik menggunakan *independent pre-post t-test* dengan tingkat kepercayaan 95%, didapatkan rata-rata perbedaan berat sebelum dan sesudah diberikan perlakuan pada kelompok MSG 3mg tidak sama dengan kelompok kontrol (kelompok MSG 3mg lebih besar dari kelompok kontrol, nilai  $p = 0,009$ ).

**Tabel 1. Pengaruh Pemberian MSG Terhadap Gambaran Histologis Cerebelum**

Kode Mencit	Kelompok Kontrol	Kelompok MSG 3mg	Kelompok MSG 8mg
Kepala			
Punggung arah ekor			
Kanan belakang			
Kiri belakang			



Rata-rata perbedaan berat sebelum dan sesudah diberikan perlakuan pada kelompok MSG 8mg sama dengan perbedaan berat sebelum dan sesudah diberikan perlakuan pada kelompok kontrol (nilai  $p = 0,092$ ) dan rata-rata perbedaan berat sebelum dan sesudah diberikan perlakuan pada kelompok MSG 3mg sama dengan perbedaan berat sebelum dan sesudah diberikan perlakuan pada kelompok MSG 8mg (nilai  $p = 0,382$ ).

#### Diskusi

Asam amino glutamat adalah neurotransmitter yang merangsang neuron di otak. Penimbunan glutamat di sinapsis menyebabkan eksitotoksik pada otak, dan jika terus menumpuk di otak akan mengakibatkan terjadinya kerusakan neuron otak saat melebihi kapasitas otak untuk mempertahankan kadar terendah [22-25]. Daerah otak seperti korteks serebral, striatum, hippocampus, hipotalamus, talamus, otak kecil, dan sistem visual, dan pendengaran adalah tempat eksitotoksitas glutamat paling umum [26]. Pada penelitian ini, kelompok yang diberikan MSG 3 mg dan 8 mg selama 14 hari dan hasilnya dibandingkan dengan kelompok control, tidak ditemukan perbedaan gambaran histologis cerebellum dan tidak ditemukan adanya gambaran nekrosis pada sel neuron cerebellum. Neurotransmitter glutamat yang terdapat dalam MSG dalam jumlah yang tepat sangat penting untuk proses komunikasi antar sel saraf otak. Glutamat dengan kadar yang berlebihan dapat menimbulkan kelainan neuroendokrin dan degenerasi neuron [23,25]. Melalui mekanisme eksitotoksitas glutamat, pemberian MSG dalam dosis tinggi dan dalam jangka waktu yang lama memicu proses degenerasi

pada neuron piramidal, khususnya di wilayah CA1 hippocampus [27,28]. Pada hewan percobaan, MSG dianggap sebagai neurotoksik yang dapat membahayakan otak [25, 29].

Beberapa penelitian sebelumnya menyimpulkan bahwa MSG menyebabkan kerusakan jaringan otak karena asam glutamat meningkatkan transmisi signal dalam otak, sedangkan gamma-asam aminobutrat menurunkannya. Konsumsi MSG melebihi kadar yang dianjurkan pada beberapa individu dapat merusak keseimbangan antara peningkatan dan penurunan transmisi signal dalam otak. Efek MSG pada cerebellum tikus Wistar dewasa, yang diberikan MSG secara oral sebanyak 3-gram dan 6-gram selama 14 hari, menunjukkan adanya disrupsi sel Purkinje dan lapisan granular.

Tabel 2. Perbandingan Perubahan Berat Badan Hewan Coba Mencit

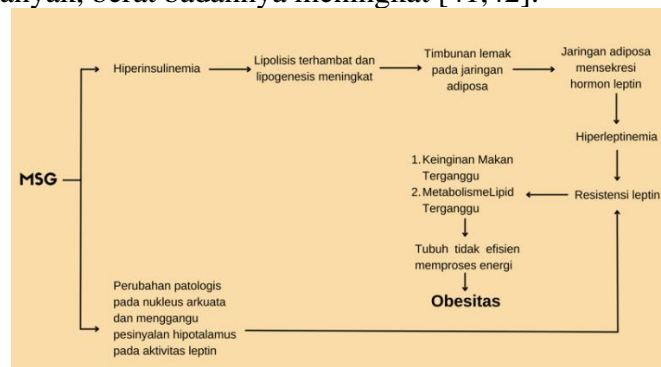
Kode mencit	Kontrol				Kelompok MSG 3mg				Kelompok MSG 8mg			
	Berat (gram) Sebelum	Berat (gram) Sesudah	$\Delta$ (gram)	Nilai p	Berat (gram) Sebelum	Berat (gram) Sesudah	$\Delta$ (gram)	Nilai p	Berat (gram) Sebelum	Berat (gram) Sesudah	$\Delta$ (gram)	Nilai p
Kepala (K)	22	22	0	0,05*	22	24	2	0,002*	21	25	4	0,016*
Punggung arah ekor (E)	20	20	0		20	20	0		23	25	2	
Kanan belakang (KB)	21	22	1		21.5	27	5.5		24	22.5	-1.5	
Kiri belakang (KiB)	22	22	0		21	24	3		21	26	5	
Kanan depan (KaD)	21	22	1		20	24	4		21	22	1	
Kiri depan (KiD)	23	25	2		20	24	4		22	23	1	
Punggung horisontal (PH)	22	22	0		21	21	0		23	25	2	
Perut (P)	20	22	2		23.5	26	2.5		23	25	2	
Polos (Pl)	21	21	0		23	26	3		22	23.5	1.5	
	<b>Rata-Rata</b>		<b>0.67</b>		<b>Rata-Rata</b>		<b>2.67</b>		<b>Rata-Rata</b>		<b>1.89</b>	

\* Paired Samples T-test

Gangguan distribusi sel granular bahkan lebih berat terjadi pada tikus yang mengonsumsi MSG dengan kadar 6-gram dan timbul perubahan degeneratif pada lapisan

granular cerebellum [30, 31]. Disrupsi terjadi akibat perubahan morfologi struktur suatu organ atau bagian tubuh yang sebelumnya berkembang normal. Mukosa intestinal memetabolisme luminal glutamate dan glutamine dan menggunakan karbonnya sebagai sumber energi, sehingga ditemukan konsentrasi rendah glutamat dalam plasma meskipun jumlah MSG dalam makanan banyak [32]. Selain itu, ternyata MSG yang diberikan dalam makanan dan minuman, tidak memberikan efek pada cerebellum karena glutamat tidak melewati sawar darah otak [25]. Otak harus membuat glutamat sendiri dari glukosa dan asam-asam amino lainnya karena glutamat tidak dapat melintasi sawar darah otak. Kerusakan terjadi ketika sawar darah otak rusak oleh penyakit yang memungkinkan glutamat melewatinya dan saat MSG disuntikkan ke area tersebut [33-35].

Hasil observasi dan penimbangan berat badan mencit pada penelitian ini didapatkan peningkatan berat badan pada semua kelompok. Perhitungan rata-rata kenaikan berat badan mencit didapatkan rata-rata kenaikan berat badan mencit yang diberikan MSG lebih besar dibandingkan kontrol, sehingga dapat disimpulkan bahwa MSG mempengaruhi kenaikan berat badan. Menurut Baculikova, dkk. (2008), tikus yang diberi MSG memiliki kadar hormon insulin dan leptin yang lebih tinggi [36]. Penelitian lain mengungkapkan bahwa ekskresi insulin yang lebih tinggi menyebabkan bayi tikus yang diberi MSG menjadi lebih gemuk dan lebih mungkin mengalami obesitas [37,38]. Insulin berperan dalam menghambat lipolisis dan meningkatkan lipogenesis pada jaringan lemak, sehingga terbentuk timbunan lemak dalam jaringan adiposa yang bertugas mensekresi hormon leptin [39,40]. Hormon leptin bertugas mengatur keinginan makan dan metabolisme [41]. Konsumsi MSG dapat menimbulkan perubahan patologis pada nukleus arkuata dan mengganggu pesinyalan hipotalamus pada aktivitas leptin sehingga terjadi resistensi leptin dan mengakibatkan tubuh tidak efisien memproses energi yang didapat dari makanan. Hal ini menjelaskan mengapa orang-orang yang makan MSG lebih banyak, berat badannya meningkat [41,42].



**Gambar 4. Mekanisme MSG menyebabkan obesitas**

Pada penelitian ini juga terlihat mencit yang diberikan MSG mengalami kenaikan berat badan lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol, sehingga dapat diprediksi mencit akan mengalami obesitas apabila pemberian MSG diteruskan dalam jangka waktu yang lama. Menurut sebuah penelitian, masalah otak dan obesitas saling berhubungan [43]. Obesitas merupakan salah satu faktor risiko yang menyebabkan terjadinya neurodegenerasi. Abnormalitas metabolisme lipid pada obesitas mengakibatkan akumulasi lipid di otak menjadi abnormal, asam lemak bebas yang berlebihan dapat mengganggu metabolisme lemak di otak ataupun sitokin yang dihasilkan secara berlebih oleh jaringan adiposa yang berlebihan dapat merusak sel-sel dalam cerebellum [44-46].

## References ]

1. Monosodium glutamate, Editor(s): J.K. Aronson, Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition), Elsevier, 2016, Pages 1103-1104, ISBN 9780444537164, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.01105-7>.



2. Kwok RH. Chinese-restaurant syndrome. *N Engl J Med*.1968;278(14):796. <https://doi.org/10.1056/nejm196804042781419>
3. Kanti Bera, T.; Kumar Kar, S.; Kumar Yadav, P.; Mukherjee, P.; Yadav, S.; Joshi, B. Effects of monosodium glutamate (MSG) on human health: a systematic review. *World J Pharm Sci* 2017, 5, 139-144. Available online at: <http://www.wjpsonline.org/>
4. Filippa Juul, Niyati Parekh, Euridice Martinez-Steele, Carlos Augusto Monteiro, Virginia W Chang, Ultra-processed food consumption among US adults from 2001 to 2018, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 115, Issue 1, January 2022, Pages 211–221, <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab305>
5. H.N. Henry-Unaeze, Update on food safety of monosodium l-glutamate (MSG), *Pathophysiology* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.08.001>;
6. J.D. Fernstrom, M. Smriga, Letter-to-the-Editor: Shannon M. et al., 2017, *Toxicol. Lett.* 272 (2017) 101–102, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.03.004>;
7. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 2019 Jul;29(6):389-396. <http://doi.org/10.1080/15376516.2018.1528649>
8. European Food Safety Authority (EFSA) reviews safety of glutamate added to food, <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170712>. Accessed 03/02/2023
9. Sharma A, Prasongwattana V, Cha'on U, Selmi C, Hipkaso W, Boonnate P, et al. (2013) Monosodium Glutamate (MSG) Consumption Is Associated with Urolithiasis and Urinary Tract Obstruction in Rats. *PLoS ONE* 8(9): e75546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075546>
10. Madeira C, Alheira FV, Calcia MA, Silva TCS, Tannos FM, Vargas-Lopes C, Fisher M, Goldenstein N, Brasil MA, Vinogradov S, Ferreira ST and Panizzutti R (2018) Blood Levels of Glutamate and Glutamine in Recent Onset and Chronic Schizophrenia. *Front. Psychiatry* 9:713. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00713>
11. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 2019 Jul;29(6):389-396. <https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1528649>
12. Simon H, Muhartomo H, Pudjonarko D. *Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamat peroral terhadap Degenerasi Neuron Piramidal CA1 Hipokampus pada Tikus Wistar*. *Med Hosp*. 2013: 175-181. <http://dx.doi.org/10.36408/mhjc.v1i3.67>
13. Fernstrom JD. Monosodium Glutamate in the Diet Does Not Raise Brain Glutamate Concentrations or Disrupt Brain Functions. *Ann Nutr Metab* 2018;73(suppl 5):43–52. <https://doi.org/10.1159/000494782>;
14. Urena-Guerrero ME, Lopez-perez SJ, Beaz-Zarate C. *Neonatal Monosodium Glutamate Treatment Modifies Glutamic Acid Decarboxylase Activity During Rat Brain Postnatal Development*. *Neurochem Int* 42(4). 2003 Mar: 269-276; [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(02\)00131-6](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(02)00131-6)
15. Gonzales-Burgos I, Perez MI, Beas-Zarate C. *Neonatal Exposure to Monosodium Glutamate Induces Cell Death and Dendritic Hypotrophy in Rat Prefrontocortical Pyramidal Neurons*. *Neurosci Lett* 297. 2001:69-72; [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01669-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01669-4)
16. Park CH, Choi SH, Piao Y, Kim S, Lee YJ, Kim HS, et al. *Glutamate and Aspartate Impair Memory Retention and Damage Hypothalamic Neurons in Adult Mice*. *Toxicol Lett* 115(2). 2000 May: 117-25. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(00\)00188-0](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(00)00188-0)
17. Moriwaki, K.; Shiroishi, T.; Yonekawa, H. *Genetic in Wild Mice: Its Application to Biomedical Research*. Karger. Switzerland, 1994. ISBN: 3805560540, 9783805560542
18. Suckow, M.A.; Danneman, P.; Brayton, C. *The Laboratory Mouse*. CRC Press. Edinburg, 2000, p: 1-168. ISBN: 978-084937627-6;0849303222;978-084930322-7
19. Eweka A, Om'iniabohs F. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the ovaries of adult wistar rats. *Ann Med Health Sci Res*. 2011 Jan;1(1):37-43. PMID: 23209953; PMCID: PMC3507099. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3507099/>
20. Abu-Taweel G.M, A Z.M, Ajarem J.S, Ahmad M. Cognitive and biochemical effects of monosodium glutamate and aspartame, administered individually and in combination in male albino mice. *Neurotoxicol Teratol*. 2014 Mar-Apr;42:60-7. doi: 10.1016/j.ntt.2014.02.001. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24556450. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2014.02.001>
21. Olney JW, Price MT. Excitotoxic amino acids as neuroendocrine research tools. *Methods Enzymol*. 1983;103: 379-93. PMID: 6142399. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(83\)03026-8](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(83)03026-8)
22. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr*. 2000; 130 (4S Suppl): 1007S-15S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1007S>
23. Pal Mia Michaela. Glutamate: The Master Neurotransmitter and Its Implications in Chronic Stress and Mood Disorders. *Front Hum Neurosci*. 2021; 15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.722323>
24. Bera T.K, Kar S.K, Yadav P.K, Mukherjee P, Yadav S, Joshi B. Effects of monosodium glutamate (MSG) on human health: a systematic review. *World J Pharm Sci*. 2017; 5(5): 139-144. <http://www.wjpsonline.org/>
25. Fernstrom JD. Monosodium Glutamate in the Diet Does Not Raise Brain Glutamate Concentrations or Disrupt Brain Functions. *Ann Nutr Metab*. 2018;73 Suppl 5:43-52. <https://doi.org/10.1159/000494782>

26. Vila-Pueyo M, Hoffmann [https J](https://doi.org/10.1177/0333102418784698), Romero-Reyes M, Akerman S. Brain structure and function related to headache: Brainstem structure and function in headache. *Cephalalgia*. 2019; 39(13): 1635-1660. <https://doi.org/10.1177/0333102418784698>
27. Balkhi H.M, Gul T, Banday M.Z, Haq E. Glutamate Excitotoxicity: An Insight into the Mechanism. *Int J of Adv Res*. 2014; 2(7): 361-373. <https://www.journalijar.com/article/2176/glutamate-excitotoxicity:-an-insight-into-the-mechanism/>
28. Ortuño-Sahagún D, González RM, Verdaguer E, Huerta VC, Torres-Mendoza BM, Lemus L, Rivera-Cervantes MC, Camins A, Zárate CB. Glutamate excitotoxicity activates the MAPK/ERK signaling pathway and induces the survival of rat hippocampal neurons in vivo. *J Mol Neurosci*. 2014; 52(3): 366-77. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0157-7>
29. Zehra Kazmi, Iffat Fatima, Shaghuftha Perveen & Saima Shakil Malik (2017) Monosodium glutamate: Review on clinical reports. *Int J of Food Properties*, 20: 1807-1815. <https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1295260>
30. Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969 May 9;164(3880):719-21. <https://doi.org/10.1126/science.164.3880.719>
31. Eweka A, Om'iniabohs F. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the ovaries of adult wistar rats. *Ann Med Health Sci Res*. 2011 Jan;1(1):37-43. PMID: 23209953; PMCID: PMC3507099.
32. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F. Intestinal glutamate metabolism. *J Nutr*. 2000 Apr;130(4S Suppl):978S-82S. doi: 10.1093/jn/130.4.978S. PMID: 10736365.
33. Helms HCC, Nielsen CU, Waagepetersen HS, Brodin B. Glutamate Transporters in the Blood-Brain Barrier. *Adv Neurobiol*. 2017;16:297-314. doi: 10.1007/978-3-319-55769-4\_15. PMID: 28828617.
34. Hawkins RA, Viña JR. How Glutamate Is Managed by the Blood-Brain Barrier. *Biology (Basel)*. 2016 Oct 8;5(4):37. doi: 10.3390/biology5040037. PMID: 27740595; PMCID: PMC5192417.
35. Smith QR. Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier. *J Nutr*. 2000 Apr;130(4S Suppl):1016S-22S. doi: 10.1093/jn/130.4.1016S. PMID: 10736373.
36. Baculikova M, Fiala R, Jezova D, Macho L, Zorad S. Rats with monosodium glutamate-induced obesity and insulin resistance exhibit low expression of Galpha(i2) G-protein. *Gen Physiol Biophys*. 2008 Sep;27(3):222-6. PMID: 18981538.
37. Rakesh Kumar Diwan, G.L. Shah. Insulin Induced Congenital Malformations In Rat. *Journal of Anatomical Society of India*. 2011; 60(1): 1-5. [https://doi.org/10.1016/S0003-2778\(11\)80002-X](https://doi.org/10.1016/S0003-2778(11)80002-X).
38. Anderson RL, Randall MD, Chan SL. The complex effects of cannabinoids on insulin secretion from rat isolated islets of Langerhans. *Eur J Pharmacol*. 2013 Apr 15;706(1-3):56-62. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.034. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23499687.
39. Scherer T, O'Hare J, Diggs-Andrews K, Schweiger M, Cheng Bob, Lindtner C, et al. *Brain Insulin Controls Adipose Tissue Lipolysis and Lipogenesis*. *Celle Metab* 13(2). 2011:183-194.
40. Fatunzzi G. *Adipose Tissue, Adipokines, and Inflammation*. *J Allergy Clin Immunol* 115(5). 2005 May: 911-919
41. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004 Sep;50(9):1511-25. doi: 10.1373/clinchem.2004.032482. Epub 2004 Jul 20. PMID: 15265818.
42. He K, Du S, Xun P, Sharma S, Wang H, Zhai F, et al. Consumption of Monosodium Glutamate in Relation to Incidence of Overweight in Chinese Adults: China Health and Nutrition Survey (CHNS). *Am J Clin Nutr* 93(6). 2011:1328-1336
43. Shefer G, Marcus Y, Stern N. Is obesity a brain disease? *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Dec;37(10 Pt 2):2489-503. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.015. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23911925.
44. Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 May;1863(5):1037-1045. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.04.017. Epub 2016 May 6. PMID: 27156888; PMCID: PMC5344771.
45. Mazon JN, de Mello AH, Ferreira GK, Rezin GT. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life Sci*. 2017 Aug 1;182:22-28. doi: 10.1016/j.lfs.2017.06.002. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28583368.
46. Janafina Niero Mazon, Aline Haas de Mello, Gabriela Kozuchovski Ferreira, Gislaïne Tezza Rezin. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life Sciences*. 2017, 182: 22-28, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.06.002>