



## Efek Monosodium Glutamate terhadap Estrogen Induk Tikus Bunting dan Jarak Anogenital Anak Tikus Jantan

Amelya Permata Sari<sup>1\*</sup>, Mega Ade Nugrahmi<sup>2</sup>, Meka Melani Sari<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universitas Perintis Indonesia, [amelya.permata.sari@upertis.ac.id](mailto:amelya.permata.sari@upertis.ac.id)

<sup>2</sup> Universitas Muhamadiyah Sumatera Barat, [mega\\_gaulya@yahoo.com](mailto:mega_gaulya@yahoo.com)

<sup>3</sup> Universitas Prima Nusantara, [mekamelanisari26@gmail.com](mailto:mekamelanisari26@gmail.com)

Info Artikel : Diterima Jun 2025 ; Disetujui Juli 2025 ; Publikasi Juli 2025

### ABSTRAK

Monosodium glutamate (MSG) diketahui dapat merusak fungsi ovarium melalui induksi sekresi luteinizing hormone (LH) dan follicle-stimulating hormone (FSH) dari hipofisis anterior, serta estradiol dari folikel ovarium. Salah satu indikator feminisasi pada anak tikus jantan adalah pemendekan jarak anogenital yang menyerupai kelamin betina. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh pemberian MSG terhadap kadar estrogen tikus bunting dan feminisasi pada anak tikus jantan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan 18 ekor tikus bunting yang dibagi menjadi tiga kelompok: kontrol, perlakuan 1 (MSG 2 mg/g BB), dan perlakuan 2 (MSG 4 mg/g BB). Penelitian dilakukan selama 28 hari di animal house dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Kadar estradiol serum diukur menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Analisis data dilakukan menggunakan *One Way ANOVA* untuk kadar estradiol dan uji Kruskal–Wallis untuk jarak anogenital. Hasil: Terdapat perbedaan kadar estradiol serum yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan 1 ( $p=0,012$ ), kontrol dan perlakuan 2 ( $p<0,001$ ), serta perlakuan 1 dan perlakuan 2 ( $p<0,001$ ). Uji Kruskal–Wallis menunjukkan adanya pengaruh signifikan pemberian MSG terhadap jarak anogenital ( $p<0,001$ ). Pemberian MSG berpengaruh terhadap peningkatan kadar estrogen tikus bunting dan pemendekan jarak anogenital pada anak tikus jantan. Disarankan agar ibu hamil menghindari konsumsi MSG dalam dosis tinggi.

**Kata kunci:** Estrogen, Feminisasi, MSG

### ABSTRACT

*Monosodium glutamate (MSG) has been reported to impair ovarian function by inducing the secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) from the anterior pituitary, as well as estradiol from ovarian follicles. One indicator of feminization in male offspring is the shortening of the anogenital distance, resembling that of females. This study aimed to analyze the effect of MSG administration on estrogen levels in pregnant rats and feminization in male offspring. This experimental study involved 18 pregnant rats randomly assigned into three groups: control, treatment 1 (MSG 2 mg/g body weight), and treatment 2 (MSG 4 mg/g body weight). The study was conducted for 28 days at the animal house and Biomedical Laboratory, Faculty of Medicine, Andalas University, Padang. Serum estradiol levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Data were analyzed using one-way ANOVA for estradiol levels and the Kruskal–Wallis test for anogenital distance. Results: A significant difference in serum estradiol levels was found between the control and treatment 1 groups ( $p = 0.012$ ), control and treatment 2 groups ( $p < 0.001$ ), and treatment 1 and treatment 2 groups ( $p < 0.001$ ). The Kruskal–Wallis test revealed a significant effect of MSG administration on anogenital distance ( $p < 0.001$ ). MSG administration affected the increase in estrogen levels in pregnant rats and the shortening of the anogenital distance in male offspring. It is recommended that pregnant women avoid high doses of MSG consumption*

**Keywords:** Estrogen, Feminization, MSG

## PENDAHULUAN

Monosodium glutamat (MSG) merupakan garam dari asam glutamat yang banyak digunakan sebagai penambah rasa pada makanan. Asam glutamat secara alami terdapat pada bahan makanan berprotein tinggi seperti daging, ikan, keju, serta beberapa sayuran seperti tomat, jamur, dan brokoli. Berdasarkan data sebelumnya, rata-rata masyarakat Indonesia mengonsumsi MSG sekitar 0,65 g/orang/hari<sup>1</sup>.

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa paparan MSG dapat memengaruhi sistem reproduksi. Pemberian MSG pada tikus sebanyak 0,2 g/kgBB selama 14 hari dilaporkan menyebabkan perubahan struktural yang signifikan pada ovarium. Paparan dengan dosis lebih tinggi (3 g/kgBB dan 6 g/kgBB) selama 30 hari terbukti mengganggu morfologi testis, menurunkan kadar testosteron, dan mengurangi jumlah sperma, sehingga berpotensi menyebabkan infertilitas parsial pada jantan.<sup>2,3</sup> Pada kelinci jantan, pemberian MSG dosis 1 g/kgBB selama 56 hari menurunkan kadar luteinizing hormone (LH) dan testosteron tanpa menimbulkan kelainan histopatologi<sup>4</sup>.

Pada betina, MSG diketahui dapat merusak fungsi ovarium dengan meningkatkan sekresi LH dan follicle-stimulating hormone (FSH) dari hipofisis anterior, serta estradiol dari folikel ovarium<sup>5</sup>. Paparan MSG dosis 0,08 mg/kgBB selama 14 hari pada tikus betina dapat menyebabkan perubahan degeneratif pada tuba falopi, termasuk kematian sel (apoptosis dan nekrosis) dan atrofi<sup>6</sup>.

Peningkatan kadar estrogen akibat paparan senyawa yang bersifat estrogenik dapat memengaruhi perkembangan reproduksi jantan, seperti memendekkan jarak anogenital (anogenital distance/AGD), menyebabkan hipospadia<sup>7</sup>, feminisasi, serta gangguan vesikula seminalis<sup>8</sup>. Paparan MSG telah terbukti meningkatkan kadar estrogen pada tikus betina<sup>9</sup>, dan interaksi dengan sistem endokrin ini dapat memengaruhi perkembangan organ genital anak jantan. Namun, data mengenai pengaruh paparan MSG selama kehamilan terhadap penurunan AGD pada anak jantan sebagai biomarker feminisasi masih sangat terbatas.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh pemberian MSG terhadap kadar estrogen pada tikus bunting dan feminisasi pada anak tikus jantan.

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Animal House dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada bulan Desember 2019 hingga Januari 2020. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design*. Subjek penelitian adalah tikus Wistar dewasa berumur 8–10 minggu dengan berat badan 170–190 g. Hewan coba dipelihara dalam

kandang pada suhu 20–25°C dengan siklus terang/gelap 12 jam, dan diberi pakan standar (Semua feed-3®, PT Central Proteina Prima Tbk, Medan) serta air minum secara *ad libitum*.

Perkawinan dilakukan antara tikus jantan dan betina, dan kebuntingan dipastikan melalui pemeriksaan vaginal plug. Hari ditemukannya vaginal plug dihitung sebagai hari pertama kebuntingan. Tikus bunting dibagi secara acak menjadi tiga kelompok (masing-masing  $n=6$ ): Kelompok kontrol (pakan standar dan air minum). Kelompok perlakuan 1 (MSG dosis 2 mg/gBB per oral). Kelompok perlakuan 2 (MSG dosis 4 mg/gBB per oral). Pemberian MSG dilakukan setiap hari pada pukul 10.00 WIB selama 20 hari menggunakan metode *oral gavage*.

Pada hari ke-21 kebuntingan, hewan dianestesi menggunakan ketamin (0,15 mL/200 gBB) dan xylazine (0,25 mL/200 gBB) secara intraperitoneal. Darah sebanyak 2 mL diambil dari jantung menggunakan vacutainer. Sampel darah disentrifugasi pada kecepatan 3.000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum, kemudian disimpan pada suhu -20°C hingga dilakukan pemeriksaan kadar estradiol. Setelah pengambilan darah, dilakukan pembedahan pada uterus untuk mengeluarkan anak tikus. Anak tikus difiksasi dalam larutan formalin, kemudian diidentifikasi jenis kelaminnya. Anak tikus jantan dibaringkan telentang, dan jarak anogenital (AGD) diukur dari tepi anus ke papila genital menggunakan jangka sorong (digital caliper) dengan ketelitian 0,01 mm.

Kadar estradiol serum diukur menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Pengukuran AGD dilakukan menggunakan digital caliper dan kertas milimeter. Perbedaan kadar estradiol antar kelompok dianalisis menggunakan *One-Way ANOVA* diikuti uji *post hoc Bonferroni*. Perbedaan AGD dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan uji *Mann-Whitney U*. Nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan. Semua analisis dilakukan menggunakan *IBM SPSS Statistics* untuk Windows versi 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kadar Estradiol Serum

Dalam penelitian ini, analisis efek perlakuan diuji berdasarkan peningkatan kadar estradiol serum induk tikus antar kelompok sesudah diberikan perlakuan. Hasil analisis kemaknaan dengan uji *One Way ANOVA* disajikan pada Tabel 1 berikut :

Tabel 1. Estradiol Serum Antar Kelompok Sesudah Perlakuan

Kelompok	n	Kadar Rata-Rata Estradiol (pg/ml)	P Value
Kontrol	6	26,29±4,53	
Perlakuan 1	6	37,46±6,69	0,001
Perlakuan 2	6	62,10±8,23	

Tabel 1 diatas menunjukkan rata-rata estradiol serum induk tikus dalam setiap kelompok perlakuan. Rata-rata estradiol serum kelompok perlakuan dua lebih tinggi yaitu 62,10±8,23 dibandingkan dengan kelompok kontrol dan perlakuan satu. Kelompok kontrol memiliki rata-rata estradiol serum yang lebih rendah yaitu 26,29±4,53 dibandingkan dari kelompok perlakuan satu dan kelompok perlakuan dua. Berdasarkan uji statistik *One Way ANOVA* diketahui terdapat

pengaruh signifikan pemberian MSG terhadap kadar estradiol serum pada induk tikus dengan nilai *p-value* <0,005 dengan nilai *p* yaitu 0,001.

Untuk melihat perbedaan antara kelompok maka dilanjutkan dengan uji *post-hoc* jenis Bonferoni. Hasil analisa uji *post-hoc* jenis Bonferoni dapat dilihat pada Tabel 2 berikut :

Tabel 2. Tingkat Kebermaknaan Estradiol Serum Antar Kelompok Sesudah Perlakuan

Kelompok	Tingkat Kebermaknaan Estrogen		
	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Kontrol	-	0,033*	0,001*
Perlakuan 1	0,033*	-	0,001*
Perlakuan 2	0,001*	0,001*	-

(\*Terdapat perbedaan bermakna)

Tabel 2 menunjukkan tingkat kebermaknaan estrogen serum antar kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil uji *post-hoc* jenis Bonferoni dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh bermakna estrogen serum pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan satu dan kelompok perlakuan dua karena  $p < 0,05$ .

### Jarak Anogenital Anak Tikus Jantan

Analisis efek perlakuan diuji berdasarkan rata-rata jarak anogenital anak jantan antar kelompok setelah diberikan perlakuan. Hasil analisis kemaknaan dengan uji *Kruskal-Wallis* disajikan pada Tabel

Tabel 3. Rata-Rata Jarak Anogenital Anak Jantan Antar Kelompok Sesudah Perlakuan.

Kelompok	n	Jarak anogenital (mm)Rata-Rata	P Value
Kontrol	9	3,72±0,36	0,002
Perlakuan 1	5	2,70±0,44	
Perlakuan 2	3	2,83±0,76	

Tabel 3 menunjukkan rata-rata jarak anogenital anak jantan dalam setiap kelompok perlakuan. Rata-Rata jarak anogenital anak jantan pada kelompok kontrol lebih tinggi yaitu 3,72±0,36 dibandingkan dengan kelompok perlakuan satu dan kelompok perlakuan dua. Kelompok perlakuan dua memiliki rata-rata jarak anogenital yang lebih rendah yaitu 2,83±0,76 dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan satu. Berdasarkan uji statistik dengan uji *Kruskal-Wallis* diketahui terdapat pengaruh signifikan pemberian MSG terhadap jarak anogenital anak jantan dengan *p value* <0,005 dengan nilai *p* yaitu 0,002.

Untuk melihat perbedaan antara kelompok maka dilanjutkan dengan uji *Mann Witney*. Hasil analisis uji *Mann Whitney* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Tingkat Kebermaknaan Jarak Anogenital Anak Jantan Antar Kelompok Sesudah Perlakuan

Kelompok	Tingkat Kebermaknaan Jarak Anogenital		
	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Kontrol	-	0,004*	0,009*
Perlakuan 1	0,004*	-	0,089
Perlakuan 2	0,009*	0,089	-

(\* Terdapat perbedaan bermakna )

Tabel 4 menunjukkan tingkat kebermaknaan jarak anogenital anak jantan antar kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil uji *Mann Whitney* dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh bermakna jarak anogenital pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan satu karena  $p < 0,05$ .

## PEMBAHASAN

### Pengaruh MSG terhadap Kadar Estradiol Serum

Estrogen merupakan hormon alami yang terutama diproduksi oleh ovarium. Terdapat tiga jenis estrogen dominan dalam tubuh, yaitu estradiol (estradiol-17 $\beta$ , E2), estron (E1), dan estriol (E3). Estradiol adalah estrogen utama sebelum menopause, sedangkan estron terbentuk dari konversi estradiol. Estriol dihasilkan dalam jumlah besar selama kehamilan sebagai produk pemecahan estradiol. Setelah menopause, kadar estradiol menurun sehingga estron menjadi estrogen dominan tubuh<sup>10</sup>.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian MSG berpengaruh terhadap peningkatan kadar estradiol serum. Mekanisme ini sejalan dengan teori bahwa MSG dapat merusak fungsi ovarium melalui peningkatan sekresi LH dan FSH dari hipofisis anterior, serta meningkatkan produksi estradiol dari folikel ovarium. Hal ini diduga terjadi karena MSG bertindak sebagai neurotransmitter glutamat. Neuron glutamatergik di hipotalamus dapat mengaktivasi neuron penghasil luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) dan follicle-stimulating hormone releasing hormone (FSHRH), yang pada akhirnya meningkatkan sekresi LH dan FSH melalui mekanisme umpan balik positif<sup>11</sup>.

Penelitian Obochi *et al.* juga melaporkan adanya peningkatan kadar estrogen pada hewan coba betina setelah paparan MSG. Peningkatan ini terkait dengan aktivasi enzim aromatase yang mengkatalisis konversi testosteron menjadi estradiol, sehingga meningkatkan sintesis estradiol<sup>12</sup>. Selain itu, MSG dengan dosis 0,08 mg/kgBB dilaporkan dapat menyebabkan perubahan degeneratif pada tuba falopi, termasuk kematian sel (apoptosis dan nekrosis) serta atrofi<sup>13</sup>. Peningkatan kadar estradiol juga berhubungan dengan terbentuknya fibroid pada uterus tikus<sup>14</sup>.

Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian MSG dosis 172,8 mg selama 16 hari menghasilkan kadar estrogen yang lebih tinggi dibandingkan kontrol<sup>15</sup>, dan temuan ini konsisten dengan beberapa penelitian lainnya<sup>16</sup>. Hasil-

hasil tersebut mendukung temuan pada penelitian ini, di mana pemberian MSG terbukti meningkatkan kadar estradiol pada tikus bunting, yang berpotensi memengaruhi perkembangan organ reproduksi keturunannya.

### Pengaruh MSG terhadap Jarak Anogenital pada Anak Tikus Jantan

Jarak anogenital (*anogenital distance/AGD*) merupakan indikator yang sensitif terhadap paparan hormon seks selama perkembangan janin. AGD yang lebih pendek pada anak jantan sering dikaitkan dengan paparan senyawa antiandrogenik atau estrogenik, yang dapat menyebabkan gangguan perkembangan sistem reproduksi<sup>17,18,19</sup>.

Dalam penelitian ini, pemberian MSG pada tikus bunting menghasilkan penurunan AGD pada anak jantan dibandingkan kontrol. Mekanisme yang mungkin terlibat adalah peningkatan kadar estradiol pada induk yang kemudian menembus plasenta dan mengganggu keseimbangan hormon janin. Estradiol yang berlebihan dapat menurunkan ekspresi reseptor androgen di jaringan target, menghambat fungsi sel Leydig, dan menurunkan produksi testosteron selama periode kritis perkembangan genital. Kondisi ini berdampak pada pemendekan AGD dan dapat menjadi tanda feminisasi pada keturunan jantan.

Perbedaan AGD antara kelompok perlakuan 1 (2 mg/gBB) dan kelompok perlakuan 2 (4 mg/gBB) relatif kecil dan tidak signifikan. Hal ini mungkin menunjukkan bahwa efek feminisasi telah muncul pada dosis rendah, sehingga peningkatan dosis tidak lagi memberikan efek tambahan yang bermakna (*dose plateau effect*). Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa paparan estrogen dosis tertentu pada masa perkembangan janin sudah cukup untuk memicu perubahan AGD, dan peningkatan dosis hanya memberikan sedikit perubahan tambahan.

Secara biologis, penurunan AGD pada anak jantan dapat mengindikasikan gangguan diferensiasi organ reproduksi, yang dalam jangka panjang berpotensi memengaruhi fertilitas. Oleh karena itu, temuan ini menguatkan kekhawatiran bahwa paparan

MSG dosis tinggi selama kehamilan dapat memberikan efek hormonal yang merugikan pada keturunan jantan.

#### DAFTAR RUJUKAN

- Kurtanty, D., Faqih, D. M., & Upa, N. P. (2018). *Review monosodium glutamate* (pp. 4–6). Jakarta: Ikatan Dokter Indonesia.
- Oladipo, I. C., Adebayo, E. A., & Kuye, O. M. (2015). Effect of monosodium glutamate in ovaries of female Sprague Dawley rats. *International Journal of Microbiology and Applied Sciences*, 4(5), 737–745.
- Iamsaard, S., Sukhorum, W., Samrid, R., Yimde, J., Kanla, P., Hipkaeo, W., et al. (2014). The sensitivity of male reproductive organ to monosodium glutamate. *Medica Academica*, 43(1), 3–9.
- Okoye, C. N., Ochiogu, L. S., & Onah, C. E. (2016). The effect of monosodium glutamate administration on the reproduction and serum biochemistry of adult male rabbits. *Veterinarni Medicina*, 61(3), 141–147.
- Mondal, M., Sarkar, K., Nath, P. N., & Paul, G. (2018). Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the function of ovary and uterus in the rat. *Environmental Toxicology*, 33(2), 198–208.
- Eweka, A. O., & Om'iniabohs, F. A. E. (2010). Histological studies of the effect of monosodium glutamate on the fallopian tubes of adult female Wistar rats. *North American Journal of Medical Sciences*, 2(3), 146–149.
- Hsieh, M. H., Breyer, B. N., Eisenberg, M. L., & Baskin, L. S. (2008). Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Current Urology Reports*, 9(2), 137–142.
- Walker, V. R., Jefferson, W. N., Couse, J. F., & Korach, K. S. (2012). Estrogen receptor- $\alpha$  mediates diethylstilbestrol-induced feminization of the seminal vesicle in male mice. *Environmental Health Perspectives*, 120(4), 560–565.
- Zia, M. S., Qamar, K., Hanif, R., & Khalil, M. (2014). Effect of monosodium glutamate on the serum estrogen and progesterone levels in female rats and prevention of this effect with diltiazem. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 26(1), 18–20.
- Obochi, G. O., Malu, S. P., Abang, M. O., Alozie, Y., & Iyam, M. A. (2009). Effect of garlic on monosodium glutamate-induced fibroid in Wistar rats. *Pakistan Journal of Nutrition*, 8(7), 970–976.
- Ariendha, D. S. R. (2017). *Pengaruh pemberian monosodium glutamat terhadap kadar estrogen, progesteron dan jumlah anak tikus Wistar bunting* (Tesis tidak dipublikasikan). Universitas Andalas, Padang.
- Nwajei, J. C., Onuoha, S. C., & Essien, E. B. (2015). Effect of oral administration of selected food seasonings consumed in Nigeria on some sex hormones of Wistar albino rats. *Journal of Biotechnology and Biochemistry*, 1(5), 15–21.
- Bowman, C. J., Barlow, N. J., Turner, K. J., Wallace, D. G., & Foster, P. M. D. (2003). Effect of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat. *Toxicological Sciences*, 74, 393–406.
- Christiansen, S., Scholze, M., Axelstad, M., Boberg, J., Kortenkamp, A., et al. (2008). Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *International Journal of Andrology*, 31, 241–248.
- Welsh, M., Saunders, P. T. K., Fiskin, M., Scott, H. M., Hutchison, G. R., Smith, L. B., et al. (2008). Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *Journal of Clinical Investigation*, 118(4), 1479–1490.
- Eweka, A. O., & Om'iniabohs, F. A. E. (2011). Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the fallopian tubes of adult female Wistar rats. *North American Journal of Medical Sciences*, 3(1), 9–14.
- Zia, M. S., Qamar, K., Hanif, R., & Khalil, M. (2014). Effect of monosodium glutamate on the serum estrogen and progesterone levels in female rats and prevention of this effect with diltiazem. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 26(1), 18–20.
- Onyema, O. O., Farombi, E. O., Emerole, G. O., Ukoha, A. I., & Onyeze, G. O. (2006). Effect of vitamin E on monosodium glutamate induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 43(1), 20–24.
- Zhen, S., Deng, Y., Luo, Q., Wang, Q., Wang, M., Lin, X., et al. (2020). Effects of prenatal exposure to monosodium glutamate on reproductive development of male rat offspring. *Toxicology Letters*, 329, 32–39.