

PENGARUH PEMBERIAN FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KELOR (*Moringa oleifera* Lam.) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL, KADAR KREATININ DAN UREUM TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG TERINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT

Dyan Wigati^{*}, Ayu Rosalia, A.A Hesti Wulan S.

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi Semarang”

Jl. Letnan Jendral sarwo Edie Wibowo Km. 1, plamongansari, Pucanggading, Semarang

*email : dyanwigati@gmail.com

ABSTRAK

*Monosodium glutamat (MSG) yang berlebihan menyebabkan ketidakseimbangan antara antioksidan endogen dengan Reactive Oxygen Spesies (ROS) yang dapat menyebabkan stress oksidatif dan kerusakan ginjal yang ditandai dengan gangguan ekskresi produk sisa metabolisme yaitu kreatinin dan ureum. Fraksi etil asetat daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) memiliki kandungan flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun kelor terhadap gambaran histopatologi ginjal, kadar kreatinin dan ureum pada tikus galur wistar yang diinduksi MSG.*

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok I normal tanpa induksi dan perlakuan, kelompok II diinduksi dengan MSG dan diberi perlakuan CMCNa 0,5% , kelompok III-V diinduksi MSG dan perlakuan fraksi etil asetat daun kelor masing-masing dengan dosis 20,17 mg/kgBB, 30,26 mg/kgBB, dan 45,29 mg/kgBB. Induksi MSG dosis 3,6 g/kgBB dari hari ke 1 sampai hari ke 10 kemudian hari ke-11 sampai hari ke-24 diberi perlakuan pada kelompok II-V. Pengukuran kadar kreatinin dan ureum dilakukan pada hari ke-1, ke-11, dan ke-25. Hari ke 25 diamati analisis organ ginjal dengan pewarnaan HE untuk mengetahui perubahan struktur ginjal.

Hasil uji statistika One-Way ANOVA menunjukkan rerata kadar kreatinin dan ureum pada hari ke 25, kelompok II (kontrol negatif) ada perbedaan signifikan dengan kelompok perlakuan fraksi etil asetat daun kelor tetapi tidak berbeda signifikan antar kelompok dosis. Gambaran histopatologi ginjal menunjukkan kelompok yang hanya diinduksi MSG mengalami kerusakan ginjal ditandai dengan struktur tubulus dan glomerulus tidak beraturan, terjadi nekrosis, inti sel menyusut, hilangnya brush border. Pemberian fraksi etil asetat daun kelor menunjukkan ada perbaikan pada struktur sel ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa fraksi etil asetat mampu menurunkan kadar kreatinin, ureum dan memperbaiki kerusakan ginjal akibat induksi MSG.

Keyword : MSG, fraksi etil asetat daun kelor, ureum, kreatinin, histopatologi ginjal

PENDAHULUAN

Monosodium glutamat (MSG) merupakan garam sodium dari asam glutamat yang merupakan asam amino non esensial (Rangkuti dkk, 2012). MSG telah dikonsumsi secara luas di seluruh dunia sebagai penambah rasa makanan dalam

bentuk *L-glutamic acid*, karena penambahan monosodium glutamat akan membuat rasa makanan menjadi lebih lezat (Prawirohardjono dkk 2000). Konsumsi monosodium glutamat dalam waktu lama bisa menyebabkan ketidakseimbangan

antara antioksidan dan *reactive oxygen species*(ROS) (Sharma A., 2015).

ROS dapat menyebabkan peroksidasi lipid, yaitu reaksi antara radikal bebas dengan asam lemak tak jenuh ganda dalam membran sel yang menyebabkan kerusakan membran sel (Attia dkk., 2008). Produksi ROS yang berlebihan dapat merusak selantara lain pada ginjal dan terjadi gangguan fungsi ekskresi produk sisa metabolisme tubuh seperti ureum dan kreatinin melalui urin, sehingga terjadi peningkatan kadar kedua zat tersebut di dalam serum (Sharma A., 2015).

Penelitian Tawfik dan Al-Badr (2012) membuktikan pada tikus yang diberikan monosodium glutamat dengan dosis 1,6 mg/gBB tikus selama 14 hari menyebabkan peningkatan secara signifikan serum kreatinin dan ureum. Pemberian monosodium glutamat dengan dosis 3 mg/gBB tikus selama 45 hari menunjukkan perubahan patologi pada organ ginjal yaitu dilatasi kapsula Bowman, penyusutan glomerulus, dan dilatasi tubulus proksimal (Singh dkk., 2014).

Kerusakan oksidatif di dalam tubuh pada dasarnya dapat diatasi oleh antioksidan endogen, akan tetapi jika senyawa radikal bebas berlebih maka dibutuhkan antioksidan eksogen untuk menetralkan radikal bebas yang terbentuk (Reynertson, 2007). Salah satu contoh antioksidan eksogen yang berasal dari bahan alam adalah daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.).

Berbagai senyawa fitokimia aktif pada tanaman kelor yaitu vitamin, karotenoid, polifenol, flavonoid, alkaloid, glukosinolat, isotiosionat, tanin, saponin, steroid, oksalat, dan fitat (Gopalakrishnan dkk., 2016; Leone dkk., 2015). Kandungan quersetin pada daun kelor secara ilmiah memiliki potensi sebagai antioksidan. Flavonol quercetin ditemukan dengan konsentrasi yang tinggi pada daun kelor (Adewole S.O, dkk., 2006).

Wiwit *et al.*, (2015) menyebutkan bahwa fraksi daun kelor memiliki aktivitas antioksidan tertinggi pada fraksi etil asetat yaitu 92,12%. Penelitian Nugroho (2017) menunjukkan fraksi etil asetat daun kelor dosis 27,74 mg/kgBB dapat mempertahankan kadar kreatinin dan ureum pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi formalin.

Penelitian ini untuk mengetahui pengaruh fraksi etil asetat daun kelor terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus jantan galur Wistar yang diinduksi monosodium glutamat 2.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah daun kelor, tikus jantan galur Wistar, etanol 96 % (Brataco), aquadestilata, monosodium glutamat, CMC Na, baku quersetin (Sigma Aldrich), asam galat (Merck), reagen Folin-Ciocalteau (Merck), methanol (Merck), eluen untuk uji KLT, reagensia untuk skrining fitokimia, reagensia untuk penetapan kadar kreatinin dan ureum, NaCl 0,9%, larutan buffer formalin 10%,

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan untuk penelitian ini adalah tikus jantan galur Wistar umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 gram.

Alat

Alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah ayakan mesh 30/40, *rotary evaporator*, *waterbath*, corong pisah, plat tetes, tabung reaksi, chamber, pipet ukur, kuvet, labu takar, neraca digital, neraca ohaus, sonde oral, spuit, *sentrifuge*, hematokrit, mikropipet, eppendorf, spektrofotometer UV-Vis, *Spectrophotometric Microlab* 300, seperangkat alat bedah, mikrotom, mikroskop binokuler.

Cara Kerja

Pembuatan Fraksi etil asetat Daun Kelor

Serbuk daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) sebanyak 800 g. Diremaserasi dengan 8,0 L etanol 96% selama 3 hari dengan pergantian pelarut setiap 1x24 jam. Filtrat diuapkan pelarutnya menggunakan *water bath* sampai didapat ekstrak kental. Ekstrak kental daun kelor ditimbang seksama sebanyak 10,0 g, dilarutkan dalam 100 mL aquades, kemudian dimasukkan ke dalam corong pisah. Lalu difraksinasi dengan n-heksan sebanyak 3 x 100 mL dan diambil fase air-nya. Fraksi air difraksinasi lagi dengan etil asetat sebanyak 3 x 100 mL, diambil fase etil asetatnya. Fraksi etil asetat diuapkan di atas *waterbath* sampai kental.

Skrining Fitokimia dan Uji KLT Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Daun Kelor

Skrining fitokimia dan uji KLT menggunakan reagen, eluen, dan penampak bercak yang sesuai dengan senyawa yang diuji diantaranya untuk mengetahui senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin dan steroid.

Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Daun Kelor

Deret baku asam galat 20, 30, 40, 50, dan 60 ppm diukur serapannya pada Spektrofotometer UV-Vis dan dibuat kurva hubungan antara konsentrasi versus absorbansi. Ekstrak etanol dan fraksi etil asetat daun kelor ditimbang seksama masing-masing 100,0 mg dimasukkan labu takar 10,0 mL ditambah dengan aquadest hingga tanda batas, dihomogenkan. Diambil sebanyak 0,5 ml sampel ditambah dengan 5,0 mL reagen Folin-Ciocalteu yang telah diencerkan dengan aquadest (1:10 v/v) didiamkan selama *operating time* yaitu 48 menit dan ditambah 4,0 mL natrium karbonat 1 M. Diukur absorbansinya pada panjang gelombang

764,5 nm dengan spektrofotometer visible. Dilakukan 5 kali pengulangan.

Perlakuan Hewan Uji

Dua puluh lima ekor tikus jantan galur Wistar umur 2-3 bulan diadaptasikan selama 7 hari, kemudian dibagi menjadi 5 kelompok masing-masing 5 ekor. Kelompok I tanpa perlakuan (normal) hanya diberi makan dan minum *ad libitum*. Kelompok II-V, pada hari ke-1 sampai hari ke-10 diinduksi dengan monosodium glutamat dosis 3,6 g/kgBB. Pada hari ke-11 sampai ke-24 tikus, kelompok II (negatif) diberi perlakuan dengan menggunakan CMC Na 0,5%. Kelompok III, IV, dan V diberi perlakuan fraksi etil asetat daun kelor masing-masing dengan dosis 20,17; 30,26; dan 45,29 mg/kgBB. Semua kelompok dilakukan pengambilan darah melalui vena mata orbitallis tikus untuk kemudian diukur kadar kreatinin dan ureum pada hari ke-1, ke-11, dan ke-25. Pada hari ke-25 tikus dibedah untuk diambil organ ginjal dan dilihat gambaran histopatologinya dengan pewarnaan HE.

ANALISIS DATA

Data parameter ureum dan kreatinin di analisis statistika dengan *One-Way ANOVA* dilanjutkan dengan *Post-Hoc LSD*. Analisis histopatologi ginjal secara deskriptif dengan melihat kerusakan dan perbaikan dari organ ginjal.

HASIL dan PEMBAHASAN

Fraksi etil asetat daun kelor menghasilkan rendemen sebanyak 10,09 %. Fraksi etil asetat dipilih berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Gothai, *dkk* (2017), yang menunjukkan kadar flavonoid total, fenolik total, dan nilai IC_{50} dari fraksi etil asetat paling besar dibandingkan fraksi n-heksan, butanol, dan kloroform. Penetapan kadar fenolik total menggunakan metode Folin-Ciocalteu. Prinsip dari metode Folin Ciocalteu adalah oksidasi gugus fenolik hidroksil.

Senyawa fenolik bereaksi dengan reagen Folin Ciocalteu dalam suasana basa membentuk kompleks molibdenumtungsten berwarna biru yang dapat dideteksi dengan spektrofotometer visibel (Alfian & Hari, 2012). Fraksi etil asetat daun kelor memberikan nilai fenolik total sebesar 24,1781 mg EAG/g sampel.

Induksi MSG dosis 3,6 g/kgBB dapat meningkatkan kadar kreatinin dan ureum dilihat dari nilai ureum dan kreatinin pada hari ke 1 dan hari ke 11 menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan menggunakan t-test ($p < 0,05$). Hal tersebut

sesuai dengan penelitian Tawfik dan Al-Badr, (2012) yang menggunakan monosodium glutamat pada dosis 1,6 mg/kgBB menyebabkan penurunan serum protein total, albumin, bilirubin normal serta peningkatan serum kreatinin dan ureum.

Perlakuan pemberian fraksi etil asetat daun kelor dosis 20,17, 30,26, dan 45,39 mg/kgBB secara oral sampai hari ke 25. Rerata kadar kreatinin dan ureum tikus pada hari ke-1, 11 dan 25 ditunjukkan pada tabel 1 dan tabel 2

Tabel 1. Rerata Kadar Kreatinin Tikus pada Hari ke-1, ke-11, dan ke-25

Kelompok	Rata-rata \pm SD		
	Hari ke-1 (mg/dL)	Hari ke-11 (mg/dL)	Hari ke-25 (mg/dL)
Normal	0,31 \pm 0,08	0,29 \pm 0,02	0,34 \pm 0,09
Kontrol negatif	0,37 \pm 0,03	0,72 \pm 0,09	0,68 \pm 0,07
FEADK 20,17 mg/kgBB	0,33 \pm 0,09	0,74 \pm 0,09	0,34 \pm 0,05
FEADK 30,26 mg/kgBB	0,30 \pm 0,08	0,80 \pm 0,04	0,33 \pm 0,06
FEADK 45,39 mg/kgBB	0,28 \pm 0,04	0,79 \pm 0,05	0,32 \pm 0,08

Keterangan : Kelompok Normal : normal tanpa induksi dan perlakuan, kontrol negatif : induksi msg tanpa pemberian fraksi etil asetat , FEADK : fraksi etil asetat daun kelor

Tabel 1 menunjukkan kreatinin tikus pada awal perlakuan yaitu 0,28-0,37 mg/dL. Nilai tersebut sesuai dengan Mary *et al.* (2008) yang menyatakan bahwa nilai normal kreatinin pada tikus adalah 0,2-0,5 mg/dL. Perubahan parameter kreatinin tikus dari semua kelompok yang diinduksi monosodium glutamat mengalami kenaikan pada hari ke 11 dibanding kelompok normal tanpa perlakuan dengan kisaran 0,72- 0,80 mg/dL. Pada hari ke 25 kelompok perlakuan fraksi etil asetat daun kelor menunjukkan penurunan kreatinin yang mendekati nilai kreatinin awal. Hasil

uji statistik menunjukkan ada perbedaan signifikan kadar kreatinin pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan. Hal tersebut menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun kelor mampu menurunkan kreatinin darah pada tikus akibat induksi monosodium glutamat tetapi antar dosis fraksi etil asetat tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) sehingga tidak ada pengaruh peningkatan dosis terhadap penurunan kadar kreatinin tikus terinduksi monosodium glutamat.

Tabel 2. Rerata Kadar Ureum Tikus pada Hari ke-1, ke-11, dan ke-25

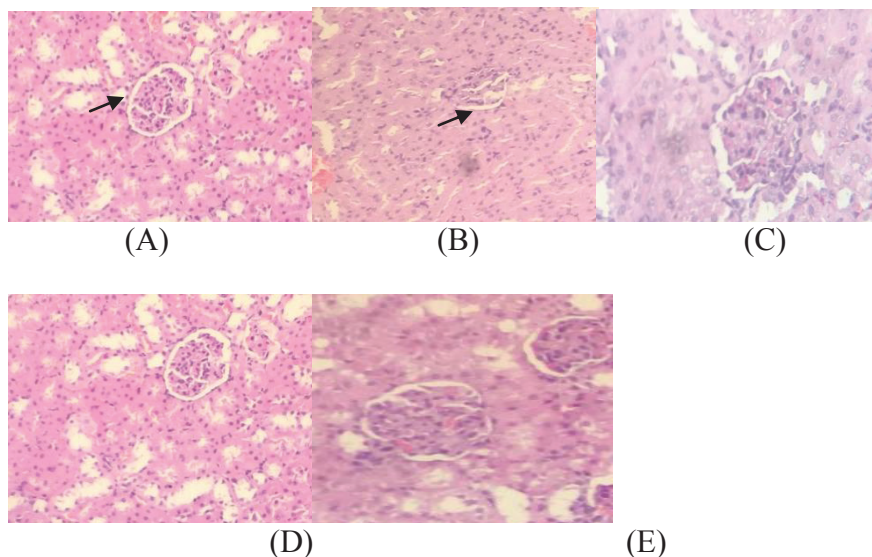
Kelompok	Rata-rata \pm SD		
	Hari ke-1 (mg/dL)	Hari ke-11 (mg/dL)	Hari ke-25 (mg/dL)
Normal	20,9 \pm 1,72	22,1 \pm 4,96	22,4 \pm 1,89
Kontrol negatif	20,4 \pm 1,57	63,0 \pm 4,04	61,7 \pm 5,63
FEADK 20,17 mg/kgBB	21,1 \pm 1,89	55,2 \pm 7,92	20,4 \pm 2,11
FEADK 30,26 mg/kgBB	19,5 \pm 1,64	57,9 \pm 4,14	21,0 \pm 1,64
FEADK 45,39 mg/kgBB	19,1 \pm 1,51	64,5 \pm 8,04	19,5 \pm 1,77

Keterangan : : Kelompok Normal : normal tanpa induksi dan perlakuan, kontrol negatif : induksi msg tanpa pemberian fraksi etil asetat , FEADK : fraksi etil asetat daun kelor

Tabel 2 menunjukkan ureum tikus pada awal perlakuan yaitu 19,1 – 21,1 mg/dL. Nilai tersebut sesuai dengan Mary *et al.* (2008) yang menyatakan bahwa nilai normal ureum pada tikus adalah 12,3-24,6 mg/dL. Perubahan parameter kreatinin tikus dari semua kelompok yang diinduksi monosodium glutamat mengalami kenaikan pada hari ke 11 dibanding kelompok normal tanpa perlakuan. Pada hari ke 25 terjadi penurunan kadar ureum dikelompok yang diberi fraksi etil asetat daun kelor. Pada kelompok induksi monosodium glutamat tanpa perlakuan pemberian fraksi etil asetat daun kelor tidak menunjukkan penurunan kadar

ureum sehingga penurunan kadar ureum pada kelompok perlakuan tersebut diakibatkan pemberian fraksi etil asetat daun kelor, tetapi untuk penurunan antar dosis fraksi etil asetat daun kelor tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan sehingga tidak ada pengaruh peningkatan dosis terhadap penurunan kadar ureum tikus terinduksi monosodium glutamat.

Gambaran mengenai ginjal normal dan perubahan yang terjadi karena adanya kerusakan akibat pemberian monosodium glutamat dapat dilihat pada gambar 1 (A) dan (B), dan efek pmeberian fraksi etil asetat daun kelor (C), (D) dan (E).



Gambar 1. Histopatologi ginjal tikus dengan pewarnaan Hematoksilin eosin (HE,400x). A) Kelompok normal, B) kelompok kontrol negatif diinduksi msg tanpa perlakuan FEADK, C) kelompok FEADK dosis 20,17 mg/kgBB, D) kelompok FEADK dosis 30,26 mg/kgBB, E) kelompok FEADK 45,39 mg/kgBB

Dalam hal analisis histopatologi tidak dilakukan skoring, karena kerusakan dinilai secara kualitatif. Pada kelompok normal (A) tampak lumen jelas dan kapsula Bowman tersusun atas selapis epitel pipih dan terlihat jelas, inti berada dalam sitoplasma. Pada kelompok negatif induksi MSG (B) menunjukkan kerusakan lebih parah, struktur tubulus dan glomerulus tidak beraturan, terjadi nekrosis, inti sel menyusut, hilangnya *brush border*. Hal ini sejalan dengan penelitian Singh, (2014). bahwa pada

pemberian MSG dosis 3 mg/g BB mencit menyebabkan degenerasi sel, penyempitan glomerulus dan hilangnya *brush border*. Pada pemberian 6 mg/gBB menunjukkan infiltrasi kronik di instersisial dan vakuolisasi glomerulus dan penyempitan kapsula Bowman. Kelompok perlakuan dengan pemberian fraksi etil asetat daun kelor (C),(D) dan (E) dosis 20,17, 30,26, dan 45,39 mg/kgBB menunjukkan adanya perbaikan sel dilihat dari glomerulus dan kapsula Bowman yang menunjukkan perbaikan dibandingkan dengan kelompok

kontrol negatif yang diinduksi MSG tanpa pemberian fraksi etil asetat daun kelor. Perbaikan sel semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis fraksi etil asetat daun kelor.

MSG dapat menyebabkan ketidakseimbangan *reactive oxygen stress* (ROS) dan menyebabkan kerusakan ginjal. Hal tersebut dipengaruhi oleh α -ketoglutarat dehidrogenase (α -KGDH), reseptor glutamat, dan cystin-glutamat antiporter (Sharma, 2015). Mekanisme kerusakan pada tubulus dan glomerulus berasal dari aktivasi reseptor glutamat yang berlebihan. Kadar glutamat plasma akan meningkat dan asam amino difiltrasi glomerulus secara bebas. Hal ini akan mengaktivasi reseptor NMDA dan diikuti peningkatan kadar ion kalsium di sitoplasma, menimbulkan gangguan kanal Na-K ATPase. Kerusakan sel didaerah tubulus proksimal karena proses reabsorpsi yang membutuhkan ATP lewat reseptor lebih banyak sehingga sel rentan rusak.

Monosodium glutamat menyebabkan penurunan level O_2 . Lapisan sel epitelium sangat tergantung pada proses glikolisis untuk mempertahankan level ATP. Glikolisis menghasilkan asam laktat dimana hal tersebut menyebabkan pH interselulernya menurun. Disfungsi Na⁺/K⁺+ATP didalam sel yang bersifat asam akan menyebabkan pembekakan dan menyebabkan kerusakan lisosom dan membran sel (Allen DH dkk., 1987).

Pemberian induksi monosodium glutamat dalam dosis berlebih menyebabkan ketidakseimbangan antara antioksidan dan ROS yang menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan pada ginjal. ROS yang dihasilkan oleh efek toksik MSG menyebabkan peroksidasi lipid, yaitu reaksi antara radikal bebas dengan asam lemak tak jenuh ganda dalam membran sel yang menyebabkan kerusakan membran sel (Attia *et al.*, 2008). Keterlibatan ROS menyebabkan perubahan dalam glomerulus, tubulus, dan tubulus-interstisial (Sharma, 2015).

Kerusakan oksidatif atau kerusakan akibat radikal bebas didalam tubuh pada dasarnya dapat diatasi oleh antioksidan endogen, akan tetapi jika senyawa radikal bebas terdapat berlebih dalam tubuh, maka dibutuhkan antioksidan eksogen (Reynertson, 2007). Senyawa flavonoid diketahui merupakan antioksidan kuat yang mampu meredam radikal bebas. Penelitian Owolabi *et al.* (2012) menyatakan quersetin merupakan jenis flavonoid yang paling banyak ditemukan dalam daun kelor.

Quersetin merupakan antioksidan eksogen yang telah dibuktikan bermanfaat dalam mencegah kerusakan sel dan memperbaiki kerusakan sel akibat stres oksidatif. Mekanisme kerja dari quersetin sebagai antioksidan bisa secara langsung maupun secara tidak langsung. Quersetin sebagai antioksidan secara langsung adalah menstabilkan ROS melalui reaksi dengan senyawa reaktif radikal, karena reaktifitas gugus hidroksil pada flavonoid yang tinggi. Gugus hidroksil pada quersetin mendonorkan ion hidrogen sehingga menghasilkan radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif (Nijveldt *et al.*, 2017). Quersetin sebagai antioksidan secara tidak langsung yaitu dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme. Salah satu mekanisme peningkatan ekspresi gen antioksidan adalah melalui aktivasi *nuclear factor erythroid 2 related factor 2* (Nrf2) sehingga terjadi peningkatan gen yang berperan dalam sintesis enzim detoksifikasi dan berbagai antioksidan endogen seperti gen SOD (*superoxide dismutase*) yang dapat memperbaiki kerusakan ginjal (Loyal *et al.*, 2017).

SIMPULAN

Pemberian fraksi etil asetat daun kelor mampu memperbaiki kerusakan ginjal pada tikus jantan Wistar yang terinduksi monosodium glutamat dan terjadi penurunan kadar kreatinin dan ureum, tetapi tidak ada perbedaan yang

signifikan antar kelompok dosis fraksi etil asetat daun kelor.

DAFTAR PUSTAKA

- Adewole, S. O., Caxton-Martins, E. A., and Ojewole, J. A. 2006. Protective Effect of Quercetin on The Morphology of Pancreatic Beta-cells of Streptozotocin-treated Diabetic rats. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*. **4**. (1) : 64-74.
- Allen DH, Delohery J, Baker G.1972. "MonosodiumL-glutamate-induced asthma". *J AllergyClinImmunol.*; **80** (4): 530-537
- Attia, H. A., Faddah, L. M. and Yaqub, H. 2008. Trans-retinol Precursor and/or N-acetyl Cysteine Protects Against Monosodium Glutamate-induced Nephrotoxicity in Rats. *Journal of Applied Science Research*. **4**(12): 2108-2119.
- Gothai, S., Katyakyini, M., Mazni, A. Z., Tan, W. S., Suresh, S. K., Murugan, A.M., Sharida, F., Palanisamy, A. 2017. Chemical Composition of *Moringa oleifera* Ethyl Acetate Fraction and its Biological Activity in Aiabetic Human Dermal Fibroblasts. *Pharmacognosy Magazine*. **13** (51): 462-469.
- Gopalakrishnan, L., Doriya, K., and Kumar, D. S. 2016. *Moringa oleifera*: A Review on Nutritive Importance and its Medicinal Application. *Food Science and Human Wellness*. **5**(2): 49-56.
- Layal, K., Ika, S.P., Melva, L., Ari, E., Vivian, S. 2017. The Effect of Quercetin on Oxidative Stress and Fibrosis Markers in Chronic Kidney Disease Rat Model. *Medical Journal of Indonesia*. (26): 169-177.
- Leone, A., Spada, A., Battezzati, A., Schiraldi, A., Aristil, J., and Bertoli, S. 2015. Cultivation, Genetic, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa oleifera* leaves: An overview. *International Journal of Molecular Sciences*. **16**(6): 12791-12835.
- Mary, L.A., Giknis, Charles, B.C.D.V.M. 2008. *Clinical Labolatory Parameters*. USA: Charles River.
- Nugroho, P.A. 2017. Pengaruh Pemberian Fraksi Etil Asetat Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Formalin. *Skripsi*. Semarang: STIFAR "Yayasan Farmasi Semarang".
- Owolabi, J.O., Ghazal, O. K., Williams, F. E., and Gurusu, O. O. 2012. Assessment of the Prophylactic and Rejuvenative Effects of *Moringa oleifera* Phytochemicals Extracts on Lead-induced Renal Tissue Disruption in Adults Male Wistar Rats Models, in *Proceedings of the Moringa at the Leading Edge: International Conference on Moringa oleifera*.(1): 1–12.
- Prawirohardjono, W., Dwiprahasto, I., Indwiani, A., Hadiwandowo, S., Kristin, E., Muhammad, M., dan Michael, F.K. 2000. The Administration to Indonesians of Monosodium L-glutamat in Indonesian Foods: An Assessment of Adverse Reactions in a Randomized. *Journal Of Nutrition*. **130**(4) : 1074-1076.
- Rangkuti, H.R., Edy, S., Poppy, A.Z. 2012. Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamat (MSG) Pada Pembentukan Mikronukleus Sel Darah Merah Mencit. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*. **1** (1) : 29-36.
- Reynertson, K. A. 2007. Phytochemical Analysis of Bioactive Constituents from Edible Myrtaceae Fruit. *Dissertation*. The City University of New York: New York.
- Sharma, A. 2015. Monosodium Glutamate-induced Oxidative Kidney Damage and Possible

- Mechanism: a Mini Review. *Journal of Biomedical Science*. **22** (93) :1-6.
- Singh, B. R., Gajbe, U., Reddy, K.A., Kumbhare, V. 2014. Histological Changes in Kidneys of Adults Rats Treated with Monosodium Glutamate: A Light Microscopic Study. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. **4** (1): 1-6.
- Tawfik, M.S., dan 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.
- Wiwiet, D.F., Sri F., Taslim, E. 2015. Uji Aktivitas Antioksidan Terhadap DPPH dan ABTS Fraksi-Fraksi Daun Kelor (*Moringa oleifera*). *Prosiding Simposium Nasional Inovasi dan Pembelajaran Sains*. 657 – 660.