

Tinjauan Pustaka

Pengaruh Monosodium Glutamat Terhadap Fertilitas Pria

Ika Inda Bani^{1*}, Zulkarnain², Gholib³

ABSTRACT

The current modern era causes lifestyle changes, especially in urban communities, in terms of daily consumption patterns that tend to be accustomed to consuming fast food that contains many additional compounds. A compound commonly known as a food flavoring additive is monosodium glutamate (MSG), a sodium salt that is naturally produced from L-glutamic acid. Apart from its role in enhancing the taste of food, several studies have shown that MSG has toxic effects on human and animal tissues including the reproductive system which may cause infertility. Glutamate in MSG has a direct reaction effect at the cellular level, one of which forms free radicals and causes oxidative stress. The increase in free radicals in the body can cause damage to the organs of the body including the testes. Damage caused by MSG can also occur centrally in the hypothalamus so that it interferes with the hormonal and endocrine reproductive systems. Damage to pituitary cells will inhibit the production of *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), resulting in a decrease in gonadotropin levels, either *luteinizing hormone* (LH) or *follicle stimulating hormone* (FSH) produced by the pituitary gland. This article aims to discuss in detail how MSG affects male fertility.

Keywords: glutamate, infertility, monosodium, male, oxidative stress, spermatozoa.

Perkembangan teknologi dan informasi di era modern saat ini menyebabkan perubahan gaya hidup terutama pada masyarakat perkotaan.¹ Hal ini juga mempengaruhi pola konsumsi sehari-hari masyarakat perkotaan yang cenderung terbiasa mengkonsumsi makanan komersial cepat saji yang mengandung sedikit nilai gizi serta beberapa senyawa tambahan.² Senyawa tambahan yang banyak digunakan ialah monosodium glutamat (MSG) yang banyak dijual bebas dan terus meningkat penggunaan setiap tahunnya.³

Pada umumnya masyarakat hanya mengetahui efek toksik MSG mempengaruhi jaringan tubuh seperti terjadinya kanker, banyak yang belum mengetahui efek MSG terhadap fertilitas pria. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa

MSG memiliki efek toksik pada jaringan manusia dan hewan termasuk sistem reproduksi yang menyebabkan infertilitas.⁴ Tinjauan pustaka ini akan mengemukakan bagaimana proses kerusakan akibat MSG terhadap fertilitas pria yang menyebabkan terjadinya penurunan kadar FSH, kerusakan sel spermatozoa dan organ testis baik yang mempengaruhi secara sentral maupun secara langsung.

Pengaruh MSG Terhadap Fertilitas Pria

Prevalensi pasangan yang mengalami infertilitas di dunia berkisar antara 12-15%, dalam 2 dekade ini prevalensi semakin meningkat, sedangkan di Indonesia berkisar 10-15% dari 39,8 juta jumlah pasangan usia subur (PUS).⁵ Salah satu etiologi infertilitas pada pria yang paling utama, sekitar 30-80% adalah stress oksidatif yang disebabkan oleh meningkatnya *reactive oxygen spesies* (ROS) dan lipid peroksidase yang didapat dari lingkungan termasuk pola konsumsi makanan yang mengandung

* Corresponding author : ikaindabani@yahoo.com

¹ Program Studi Magister Biomedis Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia.

² Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia.

³ Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia.

MSG.⁶

Stres oksidatif pada organ testis dapat mengakibatkan kerusakan sel spermatozoa.⁷ Stres oksidatif yang diinduksi MSG dapat menyebabkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) oksidatif dan peroksidasi membran sel, yang mengakibatkan morfologi yang abnormal hingga kematian sel spermatozoa.^{8,9} Pembentukan lipid peroksidase yang terus menerus dan berlebihan dapat merusak DNA mitokondria yang berkontribusi terhadap penurunan motilitas spermatozoa.^{9,10} Penurunan motilitas menyebabkan kegagalan spermatozoa melakukan penetrasi ke sel ovum, sehingga dapat menyebabkan infertilitas.¹¹

Kerusakan akibat MSG dapat juga terjadi secara sentral pada hipotalamus sehingga mengganggu sistem reproduksi dan endokrin. Kerusakan pada sel-sel hipofisis akan menghambat produksi *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), akibatnya terjadi penurunan kadar gonadotropin baik *luteinizing hormone* (LH) atau *follicle stimulating hormone* (FSH) yang diproduksi oleh hipofisis.¹² Kadar FSH yang menurun akan menyebabkan proses spermatogenesis menurun sehingga menyebabkan jumlah spermatozoa juga menurun, sedangkan kadar LH yang menurun akan mengganggu sekresi testosterone.¹³ Penurunan ini akan menyebabkan menurunnya aktivitas sel Leydig dan sel sertoli di testis sehingga jumlah sel Leydig dan sel sertoli menjadi lebih sedikit dan diameter inti sel menjadi lebih kecil yang menyebabkan testis atrofi sehingga berat testis ikut berkurang.¹²

Pengaruh MSG Secara Sentral Terhadap Fertilitas

Meskipun *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat menyatakan bahwa MSG adalah zat yang aman, beberapa penelitian pada hewan telah menunjukkan efek negatif setelah konsumsi MSG secara kronis. Efek samping ini telah ditunjukkan pada organ yang berbeda seperti timus, otak, pankreas, testis, hati dan ginjal, dan telah dikaitkan dengan beberapa penyakit termasuk obesitas, hipertensi, sakit kepala, eksaserbasi asma, efek neurotoksik dan efek merugikan pada organ reproduksi.¹⁴ Sejumlah penelitian menyebutkan bahwa konsumsi MSG dapat mempengaruhi kesuburan pria seperti perubahan neurotoksik

yang menginduksi melalui reseptor-reseptor yang menyebabkan terjadinya kerusakan otak dan gangguan endokrin, penurunan pertumbuhan tubuh, obesitas dan hipogonadisme.¹⁵

Glutamat memiliki beberapa reseptor didalam tubuh manusia. Sistem saraf manusia memiliki dua jenis reseptor utama Glutamat yaitu ionik (Iglu) dan metabotropic (mGlu):

1. Reseptor Iotropik (IgluR)

Reseptor IgluR bertindak sebagai saluran ion glutamat yang mengatur respon secara cepat pada saat aktivasi atau disebut juga suatu aktivasi reseptor secara langsung digabungkan ke saluran ion membran. Reseptor ionotropik itu sendiri diklasifikasikan menjadi 3 sub tipe yaitu *N methyl D aspartate* (NMDA), *alpha amino 3 hydroxyl 5 methyl 4 isoxazole propionic acid* (AMPA) dan *kainate* (Ka) reseptor. Saluran membran yang terkait dengan reseptor menunjukkan sifat farmakologis dan sifat elektrofisiologi bervariasi, termasuk selektivitas ionik saluran natrium (Na), kalium (K) dan kalsium (Ca²⁺). Reseptor ionik ini juga memainkan peranan penting dalam penghantaran sinyal neurotransmitter eksitatorik. Eksitasi yang berlebihan dari reseptor NMDA oleh glutamat menyebabkan pembukaan kanal Ca²⁺ ke dalam neuron sehingga konsentrasinya melewati ambang batas.¹⁶

2. Reseptor metabotropik (mGluR)

Reseptor mGluR merupakan reseptor G-protein-coupled modulasi transduksi sinyal kaskade atau disebut juga aktivasi reseptor digabungkan ke kaskade biokimia intraseluler yang mungkin akhirnya menyebabkan membuka atau penutupan saluran ion membran. Reseptor metabotropik berhubungan dengan protein G dan mengaktifasi metabolisme intraseluler, serta memainkan peranan penting dalam mengatur arus Ca²⁺ yang disebabkan aktivasi NMDA. Reseptor mGlu dibagi menjadi 3 subfamili yaitu kelompok I (mGlu1 dan mGlu5), kelompok II (mGlu2 dan mGlu3), dan kelompok III (mGlu4, mGlu6, mGlu7, dan mGlu8). Dalam CNS (central nervous sistem), aktivasi mGluR reseptor dari kelompok I merangsang hidrolisis phosphoinositide dengan formasi berikutnya inositol 1,4,5-trifosfat dan diasilgliserol, sedangkan reseptor

dari kelompok II dan III menginduksi penurunan pada intraseluler tingkat cAMP pada saat aktivasi.¹⁶

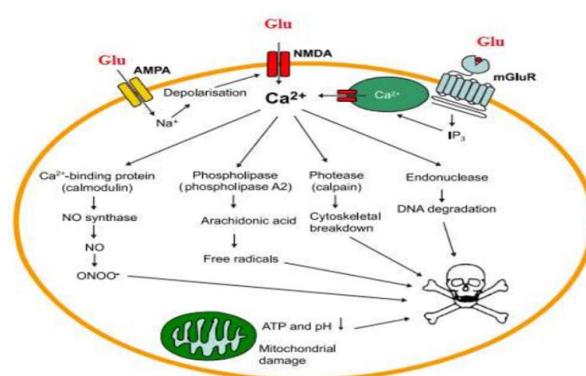
Kedua reseptor bergabung dengan Glu dan menyebabkan depolarisasi membran pascasinaps. Efek neurotoksik dari Glu yang berlebihan dapat merusak badan sel saraf tetapi tidak berpengaruh signifikan pada serabut saraf. Mekanisme utama neurotoksisitas yang diinduksi oleh Glu adalah sebagai berikut: Glu bekerja pada reseptor *alpha amino 3 hydroxyl 5 methyl 4 isoxazole propionic acid* (AMPA) dan *kainate* (KA) pada membran sel, yang meningkatkan permeabilitas Na^+ . Masuknya ion Na^+ mengubah potensial membran, sejumlah besar perbedaan potensial aliran Ion Cl^- masuk, dan sejumlah besar aliran air masuk yang menyebabkan terjadinya pembengkakan neuron akut; Glu dapat bekerja pada reseptor *N methyl D aspartate* (NMDA) pada membran sel dan meningkatkan permeabilitas ion Ca^{2+} . Ion Ca^{2+} masuk dan meningkatkan produksi inositol triphosphate di intraseluler pada reseptor metabolit, yang menstimulasi pelepasan Ion Ca^{2+} pada retikulum endoplasma, mengaktifkan fosfatase dan protease sehingga menyebabkan kerusakan sel, serangkaian reaksi biokimia, dan akhirnya menyebabkan nekrosis neuron secara perlahan.^{17,18} Salah satu hasil dari reaksi kimia di neuron adalah asam arachidonat. Asam arachidonat kemudian bereaksi dengan 2 enzim yang berbeda, melepaskan radikal bebas seperti radikal hidroksil yang dapat membunuh sel-sel otak. Reaktif oksigen spesies bisa dibagi menjadi dua kelas, yaitu *oxygen-centered radicals* dan *oxygen-centered non-radicals*.¹⁹

Adapun yang termasuk *oxygen-centered radicals* diantaranya anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH^-), nitrogen dioksida (NO_2) dan peroksinitrit (ONOO^-). Di antara senyawa-senyawa oksigen reaktif, radikal hidroksil (OH^-) merupakan senyawa yang paling berbahaya karena mempunyai tingkat reaktivitas sangat tinggi. Radikal hidroksil dapat merusak tiga jenis senyawa yang penting untuk mempertahankan integritas sel yaitu asam lemak tak jenuh yang merupakan komponen penting fosfolipid penyusun membran sel, DNA, yang merupakan piranti genetik dari sel, protein, yang memegang berbagai peran penting seperti enzim, reseptor, antibodi, pembentuk matriks, dan sitoskeleton.¹⁹ Bila kadar glutamat menjadi berlebih, Ca^{2+} channel akan tetap terbuka sehingga reaksi kimia yang terjadi

juga akan semakin meningkat yang menjadi awal kerusakan sel tersebut dan sel-sel yang berdekatan yang memiliki reseptor glutamat.¹⁶

Neuron GnRH kebanyakan tersebar di median eminensia hipotalamus dan area preoptik medial. GnRH sangat penting untuk perkembangan sistem reproduksi mamalia. GnRH dapat meningkatkan perkembangan gonad dengan merangsang pelepasan FSH dan LH di kelenjar pituitary yang disebut aksis hipotalamus-hipofisis-testis. Penurunan berat organ reproduksi merupakan indikator toksisitas reproduksi dan dapat menunjukkan atrofi dan degenerasi jaringan. Berat testis tergantung pada kualitas sel spermatogenik yang berdiferensiasi pada proses spermatogenesis, sehingga penurunan berat testis mungkin disebabkan oleh penurunan kepadatan sel germinal dan sel sperma matang.¹⁴

Selain itu, MSG yang berlebihan dapat memperburuk apoptosis sel testis. Glutamat adalah produk akhir dari metabolisme MSG. Kadar glutamat siklik yang tinggi akan mempengaruhi siklus asam trikarboksilat (TCA) dan akhirnya meningkatkan aktivitas ketoglutarat dehidrogenase. Produksi spesies oksigen reaktif dan peningkatan stres oksidatif akan menghasilkan apoptosis sel. Selain itu, reseptor glutamat banyak diekspresikan pada testis tikus dan manusia atau spermatozoa manusia.¹⁷ Aktivasi reseptor mGlu5 dapat menghasilkan gelombang Ca^{2+} dalam sel, sehingga mengaktifkan banyak respons yang memainkan peran mendasar dalam persistensi, diferensiasi, dan pertumbuhan sel. MSG yang berlebihan akan menyebabkan aktivasi parah reseptor glutamat.²⁰



Gambar 1. Proses toksisitas Glutamat secara sentral di otak yang dimediasi reseptor AMPA dan NMDA²⁷

Glu berlebihan menyebabkan kerusakan luas pada sebagian besar wilayah otak tertentu. MSG menyebabkan kerusakan pada sistem nodular Arc-ME dopaminergik dan kolinergik di hipotalamus, yang menyebabkan timbulnya “sindrom defisiensi endokrin.” Dengan mekanisme terjadinya gangguan sinyal kaskade hipotalamus yang dimediasi oleh leptin yang menyebabkan keseimbangan energi dihancurkan, terjadi retardasi pertumbuhan individu, obesitas, gangguan fisiologis jaringan adiposa, hipogonadisme.²⁰ Perdarahan testis dan perubahan produksi dan morfologi sperma adalah perubahan yang paling banyak dilaporkan pada kasus infertilitas pria setelah pemberian MSG.⁹

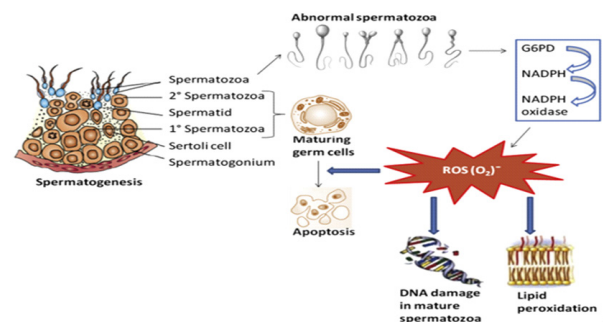
Pengaruh MSG Secara Langsung Terhadap Sel Spermatozoa

Infertilitas pada pria disebabkan oleh beberapa hal seperti kualitas spermatozoa yang rendah, azoospermia dan hubungan seksual yang salah. Cairan mani atau semen berperan penting dalam kejadian infertilitas, hal ini dapat dinilai dari konsentrasi, motilitas, morfologi serta aglutinasi spermatozoa. Kualitas spermatozoa yang buruk dipengaruhi oleh beberapa faktor baik internal maupun eksternal. Faktor internal seperti usia, berat badan, hormon, genetik, kelainan urogenital baik bawaan maupun yang didapat, kelainan endokrin dan imunologi. Faktor eksternal makanan, suhu, pekerjaan dan gaya hidup.²¹

Selain karena menurunnya produksi hormon FSH seperti yang dijelaskan oleh mekanisme sentral diatas, kerusakan akibat radikal bebas dapat terjadi langsung. Sel sperma menghasilkan ROS melalui dua cara, yaitu dihasilkan oleh sistem oksidasi NADPH dan melalui mitokondria. Sel sperma kaya akan mitokondria karena sel sperma membutuhkan energi yang konstan untuk motilitasnya. Dalam jumlah fisiologis ROS pada sel sperma ini penting untuk proses pematangan sperma, hiperaktivasi, kapasitas, reaksi akrosom dan fusi kedalam oosit (pembuahan).^{22,23}

Apabila produksi ROS melebihi ambang batas akan menyebabkan stres oksidatif yang menyebabkan terjadinya lipid peroksidase, kerusakan DNA (DNA fragmentasi), dan apoptosis sel sperma sehingga terjadi gangguan infertilitas. Spermatozoa yang berhenti atau terhambat berkembang pada proses

spermatogenesis akibat berkurangnya produksi FSH dari sentral sitoplasma yang rusak dalam jumlah yang banyak. Sisa residu sitoplasma ini dapat mengaktifkan NADPH yang merupakan sumber electron untuk produksi ROS secara berlebihan, sehingga produksi ROS meningkat dan terjadilah stres oksidatif.^{22,23}



Gambar 2. Mekanisme kerusakan spermatozoa yang diinduksi ROS²⁸

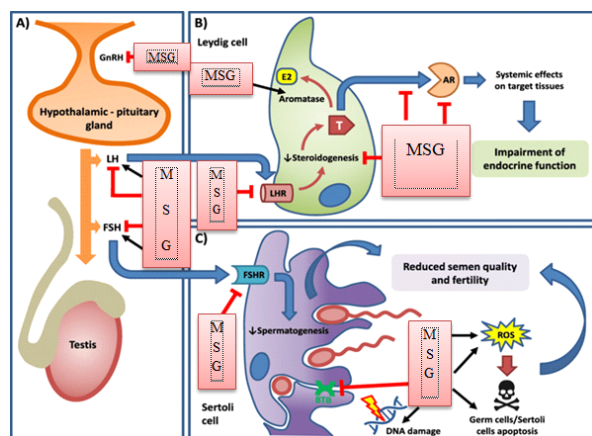
Makanan yang tidak sehat, seperti makanan yang banyak mengandung MSG dan dikonsumsi terus menerus, dapat meningkatkan kadar radikal bebas dalam tubuh sehingga berdampak buruk pada kualitas spermatozoa. Konsumsi MSG yang berlebihan dapat meningkatkan kadar radikal bebas yang dapat menyebabkan stres oksidatif pada testis yang mengakibatkan kerusakan sel spermatozoa.⁷ Sel spermatozoa sangat rentan terhadap stress oksidatif karena sistem perbaikan sel pada sperma tidak memadai. Kandungan sitoplasma pada sel sperma sangat sedikit sehingga pertahanan antioksidan pada sperma tidak mencukupi ketika terjadinya stres oksidatif. Membran sel sperma mengandung asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang sangat rentan terhadap lipid peroksidase.²² Pembentukan lipid peroksidase yang terus menerus dan berlebihan dapat merusak DNA mitokondria yang berkontribusi terhadap perubahan motilitas spermatozoa. Apabila terjadi lipid peroksidase, 60% asam lemak tak jenuh ganda akan hilang yang menyebabkan permeabilitas membran sperma terganggu dan ATP sel sperma menjadi habis sehingga mengganggu pergerakan flagel sperma (motilitas).²³ MSG dapat menginduksi stres oksidatif melalui produksi radikal oksigen dan hidrogen peroksida, sehingga terjadi kerusakan DNA oksidatif dan peroksidasi membran sel sperma, hal ini akan mengakibatkan morfologi abnormal hingga kematian pada sel sperma.⁹ Penurunan motilitas

spermatozoa menyebabkan kegagalan penetrasi ke sel ovum, sehingga berkontribusi pada infertilitas.¹⁰

Pengaruh MSG Terhadap Sel Sertoli Pada Organ Testis

Glutamat aditif didalam darah yang dibawa keseluruhan tubuh termasuk otak dan organ testis. Stres oksidatif yang ditimbulkan oleh MSG dapat mengganggu kerja reseptor androgen (AR) yaitu reseptor FSH (FSHR) yang terdapat pada sel sertoli dan reseptor LH (LHR) yang terdapat pada sel leydig, sehingga fungsi dari kedua reseptor tersebut menurun. Kerusakan sel sertoli pada organ testis dapat terjadi secara langsung maupun secara sentral. Mekanisme kerusakan yang terjadi didalam sel sertoli secara langsung oleh MSG dapat menimbulkan stres oksidatif dan menimbulkan kerusakan pada membran sel sertoli sehingga dapat mengganggu reseptor FSHR yang terdapat pada membrane sel tersebut. Reseptor FSH yang menurun fungsinya secara langsung akan menghambat input FSH kedalam sel sertoli.^{24,25}

Konsentrasi FSH yang menurun kemudian akan menghambat pensinyalan untuk proses mitosis didalam sel sertoli yang akan menyebabkan proses spermatogoniogenesis terhambat. Penurunan konsentrasi FSH didalam sel sertoli juga menurunkan pensinyalan terhadap efek anti-apoptosis dan internalisasi FSHR yang dimediasi arrestin, hal ini akan menyebabkan proses apoptosis didalam sel sertoli meningkat sehingga terjadi kerusakan hingga kematian sel sertoli secara langsung yang dapat mengakibatkan organ testis menjadi atrofi.^{24,25}



Gambar 3. Mekanisme kerusakan sel leydig dan sel sertoli yang diinduksi ROS²⁹

Kerusakan sel sertoli secara sentral dimulai dari rusaknya sel-sel hipofisis di hypothalamus yang dimediasi reseptor AMDA dan NMDA di otak yang akan menghambat produksi GnRH, sehingga terjadi penurunan kadar gonadotropin baik LH atau FSH.^{12,26} Hormon FSH berperan dalam proses spermatogenesis dengan cara menstimulasi sel sertoli, sehingga jika kadarnya menurun akan menyebabkan proses spermatogenesis menurun, akibatnya jumlah spermatozoa menurun. Hormon LH berperan dalam sekresi testosteron atau steroidogenesis, sehingga jika kadar LH menurun akan mengganggu sekresi testosteron.¹³ Penurunan sekresi testosteron dan spermatogenesis ini akan menyebabkan menurunnya aktivitas sel Leydig dan sel sertoli di testis, sehingga jumlah sel Leydig dan sel sertoli menjadi lebih sedikit dan diameter inti sel menjadi lebih kecil yang menyebabkan testis menjadi atrofi.¹²

KESIMPULAN

Konsumsi MSG dalam waktu yang lama dan/ atau dosis yang melebihi dosis 150 mg/kg BB/hari akan meningkatkan ROS dan lipid peroksidase yang menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan ditingkat seluler, hal ini kemudian menyebabkan kerusakan organ termasuk organ reproduksi pria. Mekanisme kerusakan MSG secara langsung pada sel spermatozoa dan sel sertoli dan sel leydig pada testis hampir sama dengan mekanisme kerusakan pada sel otak. Kerusakan yang ditimbulkan MSG pada sel sertoli yang kaya akan reseptor FSHR akan mengakibatkan terhambatnya hormon FSH yang masuk ke sel sertoli, sehingga aktivitas didalam sel menjadi terganggu. Sedangkan pada sel spermatozoa yang terpapar stres oksidatif dapat menyebabkan terjadinya kerusakan DNA spermatozoa (DNA fragmentasi) dan menurunnya motilitas spermatozoa sehingga spermatozoa kehilangan kemampuannya dalam membuahi ovum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother* 2019;

- 111: 503–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.108>
2. Kurtanty D, Faqih DM, Upa NP. Review Monosodium glutamat how to understand it properly?. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2019; 53: 1–87.
 3. Mondal M, Sarkar K, Nath PP, Paul G. Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the functions of ovary and uterus in rat. *Environ Toxicol*. 2018;33(2):198–208.
 4. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):1–12.
 5. Bennett LR, Wiweko B, Bell L, Shafira N, Pangestu M, Adayana IBP, et al. Reproductive knowledge and patient education needs among Indonesian women infertility patients attending three fertility clinics. *Patient Educ Couns* [Internet]. 2015;98(3):364–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2014.11.016>.
 6. Agarwal A, Qiu E, Sharma R. Laboratory assessment of oxidative stress in semen. *Arab J Urol* [Internet]. 2018;16(1):77–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.11.008>.
 7. Sukmaningsih A, Ayu I gusti, Ermayanti, Wiratmini ngurah intan, Sudat N. Gangguan Spermatogenesis setelah pemberian Monosodium glutamat pada mencit (*Mus musculus L*) The disturbance on spermatogenesis after administration of Monosodium glutamate on mice (*Mus musculus L*). *J Biol*. 2011; 15(2):49–52.
 8. Sari RM, Rita RS, Anas E. Pengaruh pemberian isolat katekin gambir (*Uncaria gambir Roxb*) terhadap kadar hormon testosteron dan jumlah spermatozoa tikus *Rattus Novergicus jantan hiperglikemia*. *J Kesehat Andalas*. 2018;7(Supplement 3):6.
 9. Kianifard D, Saiah GV, Rezaee F. Study of the protective effects of quince (*Cydonia Oblonga*) leaf extract on fertility alterations and gonadal dysfunction induced by monosodium glutamate in adult male wistar rats. *Rom J Diabetes, Nutr Metab Dis*. 2015;22(4):375–84.
 10. Tobaben S, Grohm J, Seiler A, Conrad M, Plesnila N, Culmsee C. Bid-mediated mitochondrial damage is a key mechanism in glutamate-induced oxidative stress and AIF-dependent cell death in immortalized HT-22 hippocampal neurons. *Cell Death Differ* [Internet]. 2011;18(2):282–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2010.92>.
 11. Niederberger C. Male infertility. *J Urol*. 2010;184(5):2085–8.
 12. Safitri U. Pengaruh Monosodium glutamat (MSG) terhadap penurunan fungsi keseimbangan tunuh tikus putih jantan (*Rattus novergicus strain Wistar*). Vol. 15. Universitas Muhammadiyah Malang; 2016.
 13. Edward Z. Pengaruh pemberian Monosodium glutamat (MSG) pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) terhadap FSH dan LH. *Maj Kedokt Andalas*. 2015;34(2):160.
 14. Ugur Calis I, Turgut Cosan D, Saydam F, Kerem Kolac U, Soyocak A, Kurt H, et al. The effects of monosodium glutamate and tannic acid on adult rats. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(10).
 15. Onakewhor JUE, Oforofuo IAO, Singh S P. Chronic administration of Monosodium glutamate induces Oligozoospermia and glycogen accumulation in Wister rat testes [Internet]. *Africa J. Reprod Health*. Benin, Nigeria; 1998; 2: p. 190–7. Available from: <https://www.ajrh.info/index.php/ajrh/article/view/1048>.
 16. Foran E, Trotti D. Glutamate transporters and the excitotoxic path to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants Redox Signal*. 2009;11(7):1587–602.
 17. Wang CX, Zhang Y, Li QF, Sun HL, Chong HL, Jiang JX, et al. The reproductive toxicity of monosodium glutamate by damaging gnrh neurons cannot be relieved spontaneously over time. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:3499–508.
 18. Skerry TM, Genever PG. Glutamate signalling in non-neuronal tissues. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(4):174–81.

19. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine (5th edn). 5th ed. Oxford University Press; 2015.
20. 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.
21. Hajihassani MM, Soheili V, Zirak MR, Sahebkar A, Shakeri A. Natural products as safeguards against monosodium glutamate-induced toxicity. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(4):416–30.
22. Dutta S, Majzoub A, Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol [Internet]*. 2019;17(2):87–97. Available from: <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624>.
23. Dutta S, Sengupta P, Slama P, Roychoudhury S. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):1–20.
24. Santi D, Crépieux P, Reiter E, Spaggiari G, Brigante G, Casarini L, et al. Follicle-stimulating hormone (FSH) action on spermatogenesis: A focus on physiological and therapeutic roles. *J Clin Med*. 2020;9(4).
25. Casarini L, Crépieux P, Reiter E, Lazzaretti C, Paradiso E, Rochira V, et al. FSH for the treatment of male infertility. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):1–20.
26. Noor SM, Dharmayanti I, Wahyuwardani S, Muharsini S, Cahyaningsih T, Widianingrum Y, et al. Penanganan rodensia dalam penelitian sesuai kaidah kesejahteraan hewan. Revisi. Noor SM, Wahyuwardani S, Bakrie B, Wasito, Praharani L, Sri Nurhayati I, editors. Jakarta: IAARD Press; 2021.
27. Baskys A, Blaabjerg M. Understanding regulation of nerve cell death by mGluRs as a method for development of successful neuroprotective strategies. *J Neurol Sci*. 2005;229-230:201-209. doi:10.1016/j.jns.2004.11.028
28. Toor JS, Sikka SC. Human Spermatozoa and Interactions with Oxidative Stress. Vol 2. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-12-812501-4.00006-7.
29. Rashtian J, Chavkin DE, Merhi Z. Water and soil pollution as determinant of water and food quality/contamination and its impact on female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):1-14. doi:10.1186/s12958-018-0448-5.