

SKRIPSI

POTENSI EKSTRAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT (MSG)



Oleh

AI SYAH KUSUMA ANJANI

NIM 061811133198

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

**POTENSI EKSTRAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var.
rubrum) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
MONOSODIUM GLUTAMAT (MSG)**

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran Hewan

Pada

Fakultas kedokteran, Universitas Airlangga

Oleh:

AI SYAH KUSUMA ANJANI

NIM 061811133198

Menyetujui
Komisi Pembimbing,



(Prof. Dr. Lilik Maslachah M.Kes., Drh)
Pembimbing Utama



(Dr. Eka Pramyrtha Hestianah drh., M.Kes)
Pembimbing Serta

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi berjudul:

**POTENSI EKSTRAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var. *rubrum*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT
(MSG)**

Tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surabaya, 10 Agustus 2022



Aisyah Kusuma Anjani
NIM. 061811133198

Telah dinilai pada seminar Hasil Penelitian

Tanggal : 8 Agustus 2022

KOMISI PENILAI SEMINAR HASIL PENELITIAN

Ketua : Dr. Kadek Rachmawati, drh., M.Kes
Sekretaris : Dr. Thomas Valentinus W., drh., M.Si.
Anggota : Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M.Si.
Pembimbing Utama : Prof. Dr. Lilik Maslachah M.Kes., Drh
Pembimbing Serta : Dr. Eka Pramyrtha M.Kes., Drh

Telah diuji pada

Tanggal: 26 Agustus 2022

KOMISI PENGUJI SKRIPSI

Ketua : Dr. Kadek Rachmawati, drh., M.Kes

Anggota : Dr. Thomas Valentinus W., drh., M.Si.

Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M.Si.

Prof. Dr. Lilik Maslachah M.Kes., Drh

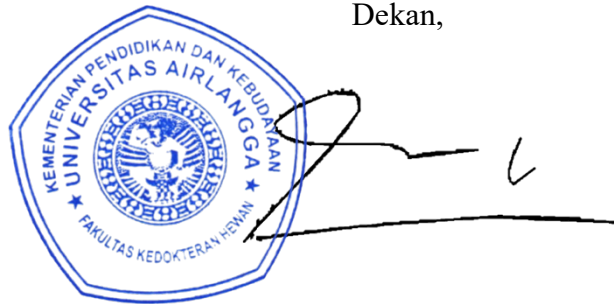
Dr. Eka Pramyrrtha M.Kes., Drh

Surabaya, 26 Agustus 2022

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,



Prof. Dr. Mirni Lamid, drh., M.P.

NIP. 196201161992032001

RINGKASAN

Keamanan dari sisi kesehatan penggunaan MSG masih menimbulkan kontroversi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa kerusakan berbagai organ dapat terjadi akibat pajanan MSG berlebihan, di antaranya adalah hepar. Penggunaan MSG berlebihan akan menyebabkan terjadinya akumulasi MSG dalam hepar dan bertindak sebagai penginduksi stress oksidatif melalui *reactive oxygen species* (ROS) dengan mengganggu keseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan endogen sehingga antioksidan gagal dalam menetralkan pembentukan ROS.

Sebagai respons terhadap radikal bebas, tubuh memiliki sistem enzimatik dan nonenzimatik untuk menonaktifkan radikal bebas meliputi superoksida dismutase (SOD), glutathione (GSH), katalase, dan antioksidan endogen lainnya. Pajanan MSG menurunkan kadar enzim pengikat radikal bebas, antara lain GSH, katalase, dan SOD.

Tanaman obat, khususnya untuk pemakaian sebagai obat tradisional, merupakan sumber daya alam yang kaya untuk obat-obat baru yang efektif. Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) memiliki efek protektif terhadap hepar yaitu sebagai antioksidan. Diketahui juga bahwa aktivitas antioksidan ekstrak tumbuhan yang mengandung komponen polifenol memiliki kemampuan sebagai donor atom hidrogen atau elektron dan menangkap radikal bebas.

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan 100-150 gram. Sampel dibagi menjadi lima kelompok perlakuan dan masing-masing kelompok terdapat lima ekor tikus. Kelompok (K-) adalah kelompok tikus dengan pemberian CMC Na 1% sebanyak 1 ml peroral. Kelompok (K+) adalah kelompok tikus yang diberikan MSG 5 g/kgBB sebanyak 1 ml, setelah 1 jam diberikan CMC Na 1% sebanyak 1 ml peroral. Kelompok perlakuan yaitu P1, P2, dan P3 dengan pemberian MSG 5 g/kgBB sebanyak 1 ml peroral, setelah 1 jam diberikan ekstrak jahe merah dengan dosis berturut-turut (P1) 50 mg/kg BB, (P2) 100 mg/kgBB, (P3) 200 mg/kgBB.

Hasil skoring yang diamati secara mikroskopis pada jaringan hepar pada tikus putih menunjukkan adanya degenerasi dan nekrosis. Perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada hasil uji *Kruskall-Wallis* menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pada setiap variabel perlakuan yaitu degenerasi dan nekrosis. Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan adanya perbedaan antar perlakuan.

Kesimpulan penelitian ini adalah pemberian ekstrak jahe merah dapat menurunkan tingkat degenerasi dan nekrosis pada hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi MSG, terlihat dari hasil skoring derajat histopatologi kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) yang lebih rendah dari kelompok kontrol positif (K+).

THE POTENTIAL OF RED GINGER (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) EXTRACT ON HISTOPATHOLOGICAL DESCRIPTION OF WHITE RAT (*Rattus norvegicus*) LIVER INDUCED BY MONOSODIUM GLUTAMATE (MSG)

Aisyah Kusuma Anjani

ABSTRACT

This research aimed to know the potential of red ginger extract (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) on the histopathological description of white rats (*Rattus norvegicus*) liver which were induced by monosodium glutamate (MSG). Twenty-five male white rats (wistar strain, 2-3 months old, 100-150 grams) were used and divided into five groups. This group consisted of the negative control group (K-) was given only 1% CMC-Na orally, the positive group (K+) was induced by MSG 5 g/kgBW 1 ml, after 1 hour 1 ml CMC Na 1% was given orally, the treatment groups were P1, P2, and P3 with MSG 5 g/kgBW as much as 1 ml orally, after 1 hour red ginger extract was given in successive doses (P1) 50 mg/kg BW, (P2) 100 mg/kgBW, (P3) 200 mg/kgBW. The rats were adapted for seven days before the treatment. The treatment was done for 42 days. The result showed that the mean of hepatocytes that underwent degeneration in K(-), K(+), P1, P2, and P3 were respectively 0,72, 3,12, 2,16, 1,60, and 1,12. Meanwhile the mean for hepatocyte underwent necrosis in K(-), K(+), P1, P2, and P3 were respectively 0,76, 3,12, 1,84, 1,45, and 1,36. Based on the statistical analysis, it showed that there was a significant difference ($p < 0,05$) between those treatment. It could conclude that red ginger extract could be used to reducing degeneration and necrosis in hepatocyte of white rats that induce by monosodium glutamate (MSG).

Keywords: red ginger extract, monosodium glutamate, degeneration, necrosis, hepatocyte

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur Alhamdulillah kepada Allah SWT atas segala limpahan rahmat serta hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Potensi Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Monosodium Glutamat (Msg)”**. Tidak lupa sholawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW dan para sahabatnya.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga periode 2015-2020 Prof.Dr.drh.Pudji Sianto,M.Kes beserta jajarannya. Pimpinan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Prof.Dr.Mirni Lamid, drh., M. P selaku Dekan, Dr. Rimayanti, drh., M. Kes. selaku Wakil Dekan I, Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M. Si selaku Wakil Dekan II, Prof. Mustofa Helmi Effendi, drh., DTAPH selaku Wakil Dekan III atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Lilik Maslachah M.Kes., Drh selaku pembimbing utama dan sekaligus pembimbing penelitian yang telah banyak membantu dan memberikan kesempatan pada penulis untuk mengikuti penelitian dan bimbingannya selama ini. Dr. Eka Pramyrtha Hestianah drh., M.Kes selaku pembimbing serta yang telah banyak menyempatkan waktu, membimbing, dan memberikan masukan pada penelitian sampai penyusunan skripsi berakhir.

Dr. Kadek Rachmawati, drh., M.Kes. selaku ketua penguji, Dr. Thomas Valentinus W., drh., M.Si selaku sekretaris penguji dan Dr. Iwan Sahrial Hamid,

drh., M.Si. selaku anggota penguji yang telah meluangkan waktu serta tenaganya untuk memberikan ilmu, masukan kepada penulis sehingga banyak membantu penulis dalam menyusun skripsi ini.

Dr. Sri Mulyati, M.Kes., Drh selaku dosen wali atas bimbingan akademik dan masukan yang diberikan selama menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Seluruh Dosen di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas bimbingan serta wawasan ilmu yang diberikan selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan.

Ayahanda Sobari, Ibunda Almh. Anis Prihatini, dan kakak penulis M. Taufan Akbar yang telah memberikan kasih sayang, cinta, doa, dukungan moral dan materil, nasihat, pengorbanan serta semangat yang tiada henti sampai sekarang

Rekan sepenelitian penulis, Isnaini Ishaq, Ahmad Fahriza, Friscia Ratu Sanda, dan Nogi Renaldy yang telah membantu, berdiskusi, dan berjuang bersama dalam menyelesaikan penelitian ini.

Muhammad Fuad Ridhoni yang telah memberikan semangat dan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Teman-teman bucinator tercinta Isnaini Ishaq, Alhana Jadira, M. Arif Rianto, Shania Mauli, Raisya Eza, dan Yusac Kristanto yang membantu dan mendampingi penulis dalam segala hal khususnya penyelesaian skripsi ini. Teman-teman marmar tercinta Inayah Cahyaduha, Alifya Putri, dan Euginia Dhilia Natasya Dew yang telah menemani dalam suka maupun duka selama penelitian berlangsung. Fikri Maulana Putra yang telah memberikan semangat dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian sampai penulisan skripsi ini selesai.

Teman-teman FKH UNAIR Angkatan 2018 dan teman-teman Barbarian kelas B terima kasih atas segala dukungan dan semangat yang diberikan kepada penulis yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis juga menyadari bahwa masih terdapat kesalahan dan kekurangan pada penulisan skripsi ini, untuk itu mohon kritik dan saran yang membangun demi perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap karya ini dapat bermanfaat bagi masyarakat.

Surabaya, 10 Agustus 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
HALAMAN IDENTITAS.....	iv
RINGKASAN.....	vi
ABSTRACT	viii
UCAPAN TERIMA KASIH	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xi
SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	19
1.1 Latar Belakang	19
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat praktis.....	5
1.5 Landasan Teori.....	5
1.6 Hipotesis.....	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Monosodium Glutamat	9
2.1.1 Deskripsi monosodium glutamat.....	9
2.1.2 Sifat kimia monosodium glutamat	10
2.1.3 Metabolisme monosodium glutamat	10
2.1.4 Efek monosodium glutamat terhadap hepar	11
2.2 Jahe Merah	12
2.2.1 Deskripsi jahe merah	12
2.2.2 Kandungan fitokimia jahe merah	13
2.2.3 Jahe merah sebagai antioksidan	14

2.4 Hepar	15
2.4.1 Deskripsi hepar	15
2.4.2 Struktur histologis hepar	16
2.4.3 Degenerasi dan nekrosis hepatosit	18
2.5 Tikus Putih	19
BAB 3 MATERI DAN METODE	21
3.1 Rancangan Penelitian	21
3.2 Sampel dan Besar Sampel	21
3.2.1 Sampel	21
3.2.2 Besar sampel	21
3.3 Variabel Penelitian	22
3.3.1 Variabel bebas	22
3.3.2 Variabel tergantung	22
3.3.3 Variabel kontrol	22
3.4 Definisi Operasional Variabel	23
3.5 Tempat dan waktu penelitian	24
3.6 Bahan dan Materi Penelitian	25
3.6.1 Bahan penelitian	25
3.6.2 Alat penelitian	25
3.7 Prosedur Penelitian	25
3.7.1 Persiapan hewan coba	25
3.7.2 Penentuan dosis monosodium glutamat	26
3.7.3 Pembuatan ekstrak jahe merah	26
3.7.4 Penentuan dosis ekstrak jahe merah	26
3.7.5 Tahap perlakuan	26
3.7.6 Pembuatan preparat histopatologi	27
3.7.7 Pemeriksaan preparat histopatologi	28
3.8 Analisis Data	28
3.9 Diagram Alir	29
BAB 4 HASIL PENELITIAN	30
4.1 Degenerasi	30
4.2 Nekrosis	34
BAB 5 PEMBAHASAN	37
5.1 Degenerasi	37

5.2 Nekrosis	40
BAB 6 PENUTUP	43
6.1 Kesimpulan	43
6.2 Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Skoring Histopatologi Hepatosit.....	28
4.1 Skor rata-rata dan standar deviasi degenerasi hepar tikus putih (<i>Rattus norvogenicus</i>) setelah perlakuan dengan pemberian monosodium glutamat (MSG) dan ekstrak jahe merah	31
4.2 Skor rata-rata dan standar deviasi nekrosis hepar tikus putih (<i>Rattus norvogenicus</i>) setelah perlakuan dengan pemberian monosodium glutamat (MSG) dan ekstrak jahe merah	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Kimia MSG	10
2.2 Jahe Merah.....	13
2.3 Struktur Kimia Gingerol dan Shogaol	14
2.4 Lobulus Hepar	17
2.5 Tikus Putih.....	20
4.1 Grafik rata-rata degenerasi hepatosit pada histopatologi hepar tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang dipapar monosodium glutamat dan diberi ekstrak jahe merah	31
4.2 Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) tingkat degenerasi (perbesaran 400x;pewarnaan HE) pada kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3).....	33
4.3 Grafik rata-rata nekrosis hepatosit pada histopatologi hepar tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang dipapar monosodium glutamat dan diberi ekstrak jahe merah	34
4.4 Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) tingkat nekrosis (perbesaran 400x;pewarnaan HE) pada kelompok kontrol negative (K-), kontrol positif (K+), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3)	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan dosis MSG	48
2. Perhitungan dosis jahe merah	49
3. Pembuatan preparat histologi	51
4. Sertifikat kelaikan etik	53
5. Surat keterangan determinasi.....	54
6. Surat evaluasi hasil pemeriksaan histopatologi	55
7. Skoring histopatologi hepatosit	56
8. Hasil analisis uji <i>Kruskall Wallis</i> degenerasi dan nekrosis hepatosit	57
9. Hasil analisis uji <i>Mann Whitney</i> degenerasi dan nekrosis hepatosit.....	58
10. Dokumentasi penelitian	68

SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

BB	: Berat Badan
°C	: Celcius
Ca ²⁺	: Ion kalsium
CAT	: Katalase
cm	: centimeter
CMC Na:	Natrium Carboxymethyl Cellulose
DPPH	: 1,1- Difenil-2-Pikrilhidrazil
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
DNAse	: Deoxyribonucleases
FDA	: <i>Food and Drugs Administration</i>
g	: gram
GSH	: Glutation Reduktase
GSHPx	: Gluthatione peroksidase
GST	: Guthatione S-Transferase
H ₂ O	: Dihidrogen monoksida
HE	: Hematoxyllin-Eosin
kg	: kilogram
mg	: milligram
mm	: milimeter
mRNA	: messenger Ribonucleat Acid
MSG	: Monosodium Glutamat
Nrf2	: <i>nuclear factor erythroid 2 related factor</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartate</i>
NO	: Nitrit Oksida
OH-	: Gugus Hidroksil
PA	: Pro Analysis
pH	: Potential Hydrogen
PMN	: Polymorphonuclear
ROOH	: Hidroperoksida

ROS : *Reactive Oxygen Species*
SGPT : Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SGOT : Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SPSS : *Statistical Product and Service Solution*
SOD : Superoxide Dismutase
TCRs : *taste receptor cells*

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Monosodium glutamat (MSG) merupakan penyedap rasa pada makanan dalam bentuk L-glutamic acid (asam glutamat). Penambahan MSG pada makanan banyak digunakan oleh masyarakat karena dapat memunculkan rasa gurih atau dalam bahasa Jepang disebut rasa “umami”. Keamanan dari sisi kesehatan penggunaan MSG masih menimbulkan kontroversi (Yonata dkk., 2016). Menurut Anggreany dkk (2014), *Food and Drugs Administration* (FDA) mengkategorikan MSG sebagai bahan yang aman untuk dikonsumsi, tetapi ada laporan yang menyatakan asupan MSG dalam jumlah besar menimbulkan beberapa gejala pada manusia seperti mati rasa pada belakang leher yang berangsur-angsur menjalar ke lengan dan punggung, badan lemah dan jantung berdebar. Asupan MSG dalam jumlah besar (4 mg) juga bisa merusak organ tubuh, seperti organ hepar. Penggunaan MSG dalam jumlah besar dan berlebihan dapat berdampak pada efek sitotoksik dan menimbulkan stress oksidatif, karena hasil samping metabolisme asam glutamat memicu terbentuknya radikal bebas.

Jumlah konsumsi MSG mencapai 200.000 ton di seluruh dunia. Konsumsi MSG di Jepang mencapai 790 gram per orang dalam 1 tahun, Korea mencapai 1.250 gram, dan Singapura mencapai 1.600 gram (Junita dkk., 2018). Konsumsi rata-rata monosodium glutamat di Indonesia berdasarkan hasil survei tahun 2000 adalah sebanyak 0,6 g/hari, namun dilaporkan penggunaan monosodium glutamat 0,8-10,35 g per porsi bakso dengan rata-rata 4,79 g per porsi. Batas aman konsumsi

monosodium glutamat per hari adalah 120mg/kg BB, atau sekitar 6,0-8,4 g per hari dan tidak boleh diberikan dalam dosis tinggi sekaligus (Setiani dkk., 2016).

Glutamat di dalam MSG tidak terikat pada molekul protein melainkan dalam bentuk bebas yang dapat membentuk radikal bebas. Konsumsi MSG berlebihan dapat menyebabkan terbentuknya radikal bebas di dalam tubuh (Eweka *et al.*, 2007). Beberapa penelitian melaporkan bahwa kerusakan berbagai organ dapat terjadi akibat pajanan MSG berlebihan, di antaranya adalah hepar. Pemberian MSG secara intraperitoneal dosis 4 mg/gBB mencit selama 15 hari menunjukkan adanya degenerasi hepatosit akibat stres oksidatif (Agverianti dkk., 2019). Kerusakan hepar akibat MSG dapat diamati setelah diberikan dosis 5 mg/20 gBB dan dikonsumsi selama 4 minggu (Pane dkk., 2021)

Hepar merupakan salah satu organ yang mempunyai fungsi sangat penting dan kompleks terutama dalam metabolisme, penyimpanan glikogen, pertahanan tubuh, perombakan sel darah merah tua, detoksifikasi zat sisa tubuh, hormon, obat dan senyawa asing lain (Andreas dkk., 2015). Monosodium glutamat sebagai zat radikal bebas dapat memicu degenerasi struktur molekul lemak yang menyusun hepar. Peroksidasi lipid menjadi ekstensif dan mengganggu fluiditas membran dan mengganggu fungsi makromolekul (Agverianti dkk., 2019).

Stres oksidatif disebabkan oleh kelebihan produksi atau penurunan eliminasi radikal bebas dalam sel, yang sebagian besar adalah oksigen radikal dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Oleh karena itu, metabolisme glutamat yang berlebihan pada asupan MSG kronis dapat menjadi sumber ROS. Sistem antioksidan seluler yang ada di dalam tubuh antara lain adalah Superoxide Dismutase (SOD) dan

Glutathione S-Transferase (GST) yang merupakan pertahanan utama terhadap ROS (Atef *et al.*, 2019)

Terapi antioksidan dapat menghambat perubahan oksidatif yang merugikan termasuk pada hepatotoksisitas. Upaya penemuan obat baru untuk terapi hepatoprotektif sudah banyak dilakukan, tetapi masih sedikit yang benar-benar efektif. Tanaman obat, khususnya untuk pemakaian sebagai obat tradisional, merupakan sumber daya alam yang kaya untuk obat-obat baru yang efektif. Rimpang *Zingiber officinale var. rubrum* memiliki sifat aktivitas anti-inflamasi, anti-oksidan, antiemetik, anti-bakteri, sitotoksik dan antidiabetes (Supu dkk., 2018). Di antara varietas jahe, jahe merah memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi. Kandungan gingerol dan shogaol pada jahe merah lebih tinggi dibanding pada jahe gajah sehingga dapat dikembangkan lebih jauh studi yang terkait dengan aktivitas gingerol dan shogaol. Jahe merah memiliki prospek pengembangan yang unggul sebagai obat yang berasal dari bahan alam (Adnyana dkk., 2016).

Sumber antioksidan yang sangat baik dalam jahe terutama gugus gingerol dan shogaol. Secara *in vivo* sangat efektif sebagai radical *scavenger* dengan cara mendonasikan atom hidrogen untuk menetralkan radikal bebas (Tanweer *et al.*, 2016). Gingerol dan shogaol dapat meningkatkan aktivitas dari enzim antioksidan seperti SOD dan *glutathione peroxidase* (GSHPx) serta memiliki efek hepatoprotektif dan antioksidan terhadap toksisitas parasetamol menggunakan dosis toksik 600 mg/kg (Duppa dkk., 2020).

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini perlu dilakukan untuk melihat gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi

Monosodium Glutamat (MSG) dan diberikan ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) dapat menurunkan tingkat degenerasi hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG)?
2. Apakah pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) dapat menurunkan tingkat nekrosis hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG)?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap penurunan tingkat degenerasi hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG)
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap penurunan tingkat nekrosis hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG)

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan penjelasan ilmiah berupa data dan informasi mengenai pengaruh pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG).

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan referensi untuk penelitian selanjutnya dan sebagai bahan masukan untuk penggunaan ekstrak jahe merah dalam dosis tertentu dapat bermanfaat bagi tubuh setelah konsumsi makanan yang mengandung MSG.

1.5 Landasan Teori

Penggunaan MSG berlebihan akan menyebabkan terjadinya akumulasi MSG dalam hepar dan bertindak sebagai penginduksi stress oksidatif melalui *reactive oxygen species* (ROS) dengan mengubah kesetimbangan redoks, yang merupakan faktor independen untuk kerusakan sistemik dengan meningkatkan peroksidasi lipid, mengganggu keseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan endogen sehingga antioksidan gagal dalam menetralkan pembentukan ROS (Banerjee *et al.*, 2021).

Di bawah rangsangan patologis, pelepasan glutamate secara berlebihan menyebabkan GluR mengalami *over activation* dan menyebabkan peningkatan masuknya Ca^{2+} intraseluler. Kerja mitokondria, retikulum endoplasma, dan lisosom dipengaruhi oleh peningkatan masuknya Ca^{2+} . Peningkatan masuknya Ca^{2+}

menyebabkan kelebihan beban Ca^{2+} di mitokondria, depolarisasi membran mitokondria, deaktivasi katalase, superoksida dismutase, dan GSH peroksidase (Kritis *et al.*, 2015)

ROS bereaksi dengan molekul biologis (lipid, protein, asam nukleat, karbohidrat), menghasilkan spesies oksidatif baru, yang memicu reaksi berantai oksidatif lainnya makromolekul. Dengan cara ini ROS mengikat DNA yang meningkatkan fragmentasinya (Nicholls *et al.*, 1998)

Senyawa radikal yang dihasilkan dari metabolisme asam glutamat akan menghasilkan gugus hidroksil (OH^-) (Anggraeny dkk., 2014). Menurut Yuda dkk (2019) apabila OH^- berikatan dengan protein, asam lemak tak jenuh dan DNA maka akan mengakibatkan kerusakan hepatosit. OH^- merupakan *reactive oxygen species* (ROS) yang paling poten dan menjadi pencetus reaksi berantai yang membentuk lipid peroksidase. Lipid peroksidase dapat merusak struktur lemak di membran sel dan membran sitoplasmik unsur sel seperti mitokondria dan lisosom yang menyebabkan peningkatan permeabilitas sel, sehingga molekul seperti Na^+ , Ca^{2+} , H_2O , dan lainnya yang berada diluar membran dapat masuk dan menyebabkan pembengkakan sel, menurunnya integritas membrane sel bahkan sampai lisis, kerusakan mitokondria, kerusakan inti DNA, dan kerusakan lainnya yang mengakibatkan struktur sel menjadi tidak normal dan akhirnya menjadi nekrosis. (Johan, dkk 2018)

Sebagai respons terhadap radikal bebas, tubuh memiliki sistem enzimatik dan nonenzimatik untuk menonaktifkan radikal bebas meliputi superoksida dismutase (SOD), glutathione (GSH), katalase, dan antioksidan endogen lainnya. Paparan MSG

menurunkan kadar enzim pengikat radikal bebas, antara lain GSH, katalase, dan SOD (Andreas dkk., 2015).

Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) memiliki efek protektif terhadap hepar yaitu sebagai antioksidan. Diketahui juga bahwa aktivitas antioksidan ekstrak tumbuhan yang mengandung komponen polifenol memiliki kemampuan sebagai donor atom hidrogen atau elektron dan menangkap radikal bebas. (Syafitri dkk., 2018)

Kandungan gingerol dan shogaol yang terdapat pada jahe merah merupakan bioaktif flavonoid. Menurut penelitian Agverianti dkk (2019) flavonoid dapat digunakan untuk melawan efek buruk radikal bebas dari MSG. Gingerol dan shogaol dapat meningkatkan aktivitas dari enzim antioksidan seperti SOD dan *glutathione peroxidase* (GSH-Px). GSH-Px bekerja dengan mengatalisis destruksi H₂O₂ dan hidroperoksida lipid melalui konversi GSH tereduksi menjadi teroksidase, sehingga membran lipid dan hemoglobin terlindungi dari oksidase oleh peroksida. Gingerol dapat meningkatkan kadar GSH dengan meningkatkan ekspresi mRNA dan ekspresi protein dari enzim antioksidan seperti γ -glutamyl-cysteine ligase yang mengatur batas biosintesis GSH (Yuda dkk., 2019). Shogaol dapat meningkatkan ekspresi *nuclear factor erythroid 2 related factor* (Nrf2) (Bak et al., 2012). Aktifnya Nrf2 menyebabkan peningkatan ekspresi gen yang berperan dalam pembentukan enzim antioksidan intraseluler diantaranya GSH-Px (*glutathione peroxidase*), SOD (superoksida dismutase) dan CAT (catalase) serta menekan jumlah kadar MDA (malondialdehyde) karena peroksidasi lipid dapat dicegah (Muthusamy et al., 2012).

1.6 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah :

1. Pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) dapat menurunkan tingkat degenerasi hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG)
2. Pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) dapat menurunkan tingkat nekrosis hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG)

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Monosodium Glutamat

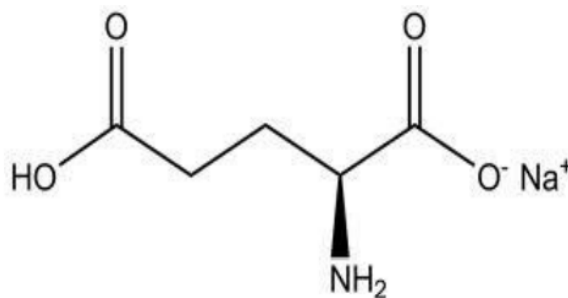
2.1.1 Deskripsi monosodium glutamat

Monosodium glutamat (MSG) adalah salah satu asam amino yang paling banyak ditemukan di alam. Pada tahun 1908, Kikunae Ikeda, seorang profesor di Universitas Tokyo, menemukan kunci kelezatan pada kandungan asam glutamat. Penemuan ini melengkapi 4 jenis rasa sebelumnya – asam, manis, asin dan pahit – dengan umami (dari akar kata *umai* yang dalam bahasa Jepang berarti lezat). (Ardyanto dkk., 2004). Rasa umami berkurang oleh perubahan kimia lainnya, seperti: sebagai esterifikasi atau pembentukan amida. Hanya analog asam dari asam glutamat, seperti asam l-aspartat, asam l-homosisteinat, dan asam suksinat, dilaporkan memiliki beberapa efek umami (Zanfirescu *et al.*, 2019)

Fungsi dari MSG adalah sebagai penambah rasa dan digunakan baik sebagai bahan tambahan makanan dalam bentuk protein terhidrolisis atau sebagai garam monosodium murni (Kazmi *et al.*, 2017). Semua makanan yang mengandung protein seperti daging, ikan, susu dan tanaman banyak mengandung glutamat. Glutamat yang masih terikat dengan asam amino lain sebagai protein tidak memiliki rasa, tetapi dalam bentuk bebas memiliki rasa gurih (Yonata dkk., 2016). Natrium dan glutamat pada MSG berfungsi sebagai penguat dan penyedap rasa bila ditambahkan pada makanan yang mengandung protein (Anggraeny dkk., 2014). .

2.1.2 Sifat kimia monosodium glutamat

Rumus kimia MSG adalah $C_5H_8O_4Na \cdot H_2O$. Struktur kimia dari MSG seperti pada gambar 2.1. Monosodium glutamat (MSG) terdiri atas glutamat 78,2%, natrium 12,2%, dan air 9,6% (Andreas dkk., 2015). Bahan ini berupa padatan garam natrium dari asam glutamat (*glutamic acid*) yang merupakan salah satu asam amino. Di pasaran monosodium glutamat dikenal dengan nama vetsin atau micin. MSG berbentuk kristal, berwarna putih, larut dalam air dan alkohol, tidak beracun, serta efektif pada pH 6 sampai 8 (Yonata dkk., 2016)



Gambar 2.1 Struktur kimia MSG
(Sumber: Yonata dkk., 2016)

2.1.3 Metabolisme monosodium glutamat

Metabolisme glutamat menyebar luas di dalam jaringan tubuh. Monosodium glutamat (MSG) akan terurai menjadi natrium dan glutamat saat larut dalam air atau saliva di rongga mulut. Berawal dari lidah yang mempunyai *taste receptor cells* (TCRs) yang terdapat pada taste buds dan berfungsi sebagai pendeteksi substansi kimia dan menginformasikan sensasi rasa ke otak (Pulido and Bigiani., 2005). Oleh karena itu, proses pengenalan rasa umami yang terdapat dalam monosodium glutamat membutuhkan respon dari reseptor ionotropik dan reseptor metabotropic. (Maulina, 2018)

Glutamat berperan penting dalam metabolisme asam amino di hepar melalui proses transaminasi asam amino dan detoksifikasi terhadap urea. Ini dilakukan melalui peran N-acetylglutamate yang merupakan hasil produksi dari koenzim A dan glutamat di dalam mitokondria hepar terhadap siklus urea. Jika glutamat dicerna dalam jumlah yang besar, maka jumlah glutamat di dalam plasma porta juga akan mengalami kenaikan dan meningkatkan metabolisme glutamat di hepar. Hal ini akan menimbulkan pelepasan glukosa, laktat, glutamin dan asam amino lain ke dalam sirkulasi sistemik (Kurtanty dkk., 2018)

2.1.4 Efek monosodium glutamat terhadap hepar

Kerusakan hepatosit karena pemberian MSG secara terus-menerus selama 30 hari akan menimbulkan stress oksidatif yang menghasilkan hidrogen peroksida. (Maulida dkk., 2013). Pemberian MSG berkaitan dengan peningkatan peroksidasi lipid hepar, penurunan kadar glutathion reduktase (GSH), dan penurunan katalase (CAT) dan aktivitas superoksida dismutase (SOD). Laporan diabetes dan obesitas, disertai steatosis, inflamasi, dan infiltrasi limfosit, monosit, dan makrofag, dengan fibrosis dan perubahan neoplastik, lesi nodular, dan kerusakan saluran empedu juga ditemukan. (Zanfirescu *et al.*, 2019).

Dilatasi vena hepatica sentral, dengan eritrosit yang lisis dan hepatosit yang terdistorsi, karena kerusakan permeabilitas membran, dilaporkan pada tikus Wistar dewasa yang diberi makanan yang mengandung 0,04 dan 0,08 g/kg MSG, setiap hari selama 42 hari. (Zanfirescu *et al.*, 2019)

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Legoh dkk (2017) menunjukkan bahwa pada tikus Wistar yang diberi monosodium glutamat (MSG) per oral selama 14 hari

didapatkan gambaran histologi hepar berupa degenerasi lemak pada hepatosit dan adanya sel-sel radang PMN.

Monosodium glutamat dengan dosis 5 mg/KgBB menyebabkan kerusakan hepatosit berupa degenerasi hidropik dan nekrosis hepatosit setelah pajanan per oral selama 28 hari (Andreas dkk., 2015).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Al-Zuhroh dkk (2021), pemberian MSG dengan dosis 0,12 mg pada mencit dapat menimbulkan kerusakan hepatosit berupa degenerasi hidropik, degenerasi lipid dan nekrosis.

2.2 Jahe Merah

2.2.1 Deskripsi jahe merah

Menurut Supu dkk (2018) taksonomi jahe merah adalah sebagai berikut:

Kingdom: Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Class : Liliopsida

Ordo : Zingiberales

Family : Zingiberaceae

Genus : Zingiber

Species : *Zingiber officinale*

Variety : *Zingiber officinale var. rubrum*

Z. officinale var. rubrum adalah tanaman yang dapat tumbuh setinggi 50-100 cm.. Daun tanaman jahe menyirip dengan panjang 15 hingga 23 mm dan panjang 8 hingga 15 mm. Tangkai daun berbulu halus, bunga jahe tumbuh dari dalam tanah berbentuk bulat telur dengan panjang 3,5 hingga 5 cm dan lebar 1,5 hingga 1,75 cm. Gagang bunga bersisik sebanyak 5 hingga 7 buah. Bunga berwarna hijau

kekuningan. Bibir bunga dan kepala putik ungu. Tangkai putik berjumlah dua. Akarnya berbentuk rimpang dengan akar berwarna putih, kuning hingga kemerahan dengan bau menyengat (Murhananto (dalam Susanti, 2015)

Akar tunggal semakin semakin besar seiring dengan bertambahnya usia, untuk membentuk rimpang dan tunas yang akan tumbuh menjadi tanaman baru. Akar tumbuh dari bagian bawah rimpang, sedangkan kuncup akan tumbuh dari bagian atas rimpang. Bentuk akar bulat, bentuk rimpang melengkung/tidak teratur, warna kulit rimpang merah, permukaan rimpang licin, dan warna daging rimpang abu-abu muda kekuningan seperti yang terdapat pada gambar 2.2 (Aryanti dkk., 2015).

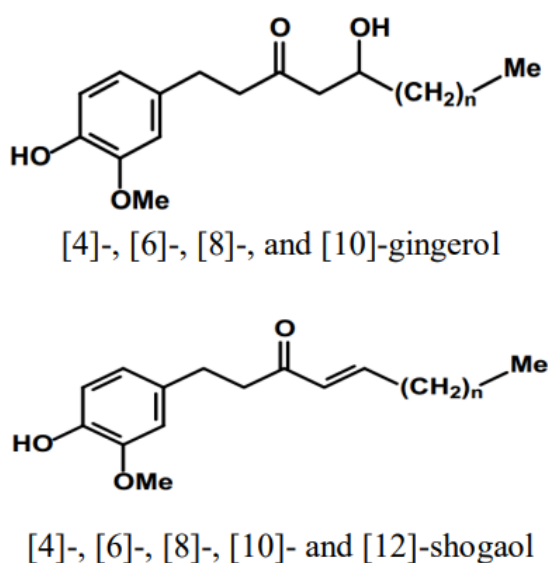


Gambar 2.2 Rimpang Jahe Merah
(Sumber: Aryanti dkk., 2015)

2.2.2 Kandungan fitokimia jahe merah

Menurut Prasad (dalam Supu dkk., 2018) kandungan kimia dari jahe sangat bervariasi, tergantung pada lokasi budidaya dan apakah produk segar, kering, atau diproses. Analisis jahe merah menunjukkan lebih dari 400 senyawa yang berbeda. Kandungan utama yang terdapat di dalam rimpang jahe adalah karbohidrat (50-70%), lipid (3-8%), terpen (zingiberene, β -bisabolene, α -farnesene, β -sesquiphellandrene, dan α -kurkumen), dan senyawa fenolik (gingerol, paradol, dan

shogaol) bau dan rasa khas jahe adalah karena campuran minyak atsiri seperti shogaol dan gingerol. Gingerol dan shogaol ditemukan dalam jumlah yang lebih tinggi dari jahe putih dan jahe gajah dengan rata-rata kadar gingerol (23-25%) dan shogaol (18-25%). Gingerol diidentifikasi [4]-, [6]-, [8]-, dan [10]-gingerol, sementara shogaol diidentifikasi [4]-, [6]-, [8]-, [10]- dan [12]-shogaol (Ali dkk., 2008). Struktur kimia dari gingerol dan shogaol terdapat pada gambar 2.3. Kepedasan jahe segar disebabkan karena [6]- gingerol. Sementara di sisi lain, jahe kering menunjukkan kepedasan karena shogaol [6] –shogaol.



Gambar 2.3 Struktur Kimia gingerol dan shogaol
(Sumber: Supu dkk., 2018)

2.2.3 Jahe merah sebagai antioksidan

Efek antioksidan dari *Zingiber officinale var. rubrum* yaitu aktivitas penangkal radikal DPPH . Analisis DPPH merupakan salah satu pengujian yang digunakan untuk membuktikan kemampuan komponen ekstrak jahe untuk bertindak sebagai

donor atom hidrogen. Kandungan total fenol dalam ekstrak alkohol dari ekstrak kering rimpang kering jahe merah adalah 870,1 mg/g. (Supu dkk., 2018)

Gingerol dan shogaol menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat secara *in vivo*. Aktivitas antioksidan ekstrak tumbuhan yang mengandung komponen polifenol memiliki kemampuan untuk donor atom hidrogen atau elektron serta menangkap radikal bebas (Syafitri dkk., 2018). Aktivitas antioksidan ekstrak rimpang jahe merah digolongkan sebagai antioksidan kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 10,35 µg/ mL (Munadi, 2020)

Penelitian yang dilakukan Saragih dkk (2015) menunjukkan bahwa ekstrak etanol jahe merah dapat menghambat oksidasi lipida dengan menyumbangkan radikal hidrogennya ke radikal peroksil lipida membentuk hidroperoksida lipida (ROOH). Akibatnya tidak terjadi propagasi radikal-radikal bebas baru yang mengakibatkan propagasi hidroperoksida. Hal ini diduga bahwa ekstrak etanol jahe merah mengandung senyawa – senyawa fenolik yang berfungsi sebagai antioksidan seperti : gingerol, shogaol dan gingeron.

2.4 Hepar

2.4.1 Deskripsi hepar

Salah satu organ di dalam tubuh yang mempunyai peran penting sebagai detoksifikasi senyawa asing atau toksik adalah hepar. Hepar berperan dalam biotransformasi zat-zat berbahaya menjadi zat-zat yang tidak berbahaya. Proses ini menyebabkan hepatosit mudah sekali mengalami kerusakan baik berupa kerusakan struktur sel maupun terjadi gangguan fungsi pada hepar (Aisyah dkk., 2015)

Hepar memiliki 4 lobus. Dua lobus yang berukuran paling besar dan jelas terlihat adalah lobus kanan yang berukuran lebih besar, sedangkan lobus kiri berukuran lebih kecil dan berbentuk baji. Diantara kedua lobus tersebut terdapat vena porta hepatis, jalur masuk dan keluarnya pembuluh darah, saraf, dan ductus. Lobus kanan terbagi menjadi lobus quadratus dan lobus caudatus karena adanya vesical biliaris, fisura untuk ligamentum teres hepatis, vena cava inferior, dan fisura untuk ligamentum venosum. Hilus hepatis atau porta hepatis terdapat pada permukaan posteroinferior dan terletak di antara lobus caudatus dan lobus quadratus (Maulina, 2018)

Lobulus-lobulus hepatis adalah penyusun hepar. Vena sentralis pada masing-masing lobus bermuara ke vena hepatica dan di antara lobulus-lobulus terdapat canalis hepatis, yang berisi cabang-cabang arteria hepatica, vena porta, dan sebuah cabang dari ductus choledochus (trias hepatis). Darah arteri dan vena berjalan di antara sel-hepatosit melalui sinusoid dan dialirkan ke vena sentralis (Snell, 2012).

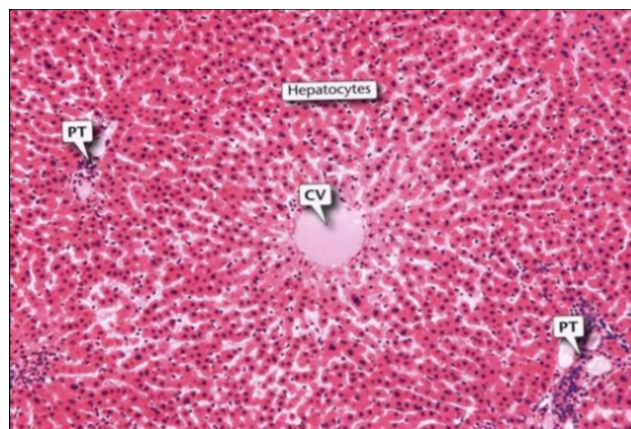
2.4.2 Struktur histologis hepar

Sel– sel yang terdapat di hepar antara lain hepatosit dan sel makrofag yang disebut sebagai sel Kupffer. Hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hepar dan membentuk lapisan 1-2 sel serupa dengan susunan bata. Lempeng sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa yang terbentuk dari proses anastomosis. Celah diantara lempeng- lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid hepar. Pembuluh darah yang berada ditengah lobulus disebut vena sentralis. Aliran darah menuju ke vena sentralis dari portal triad, sedangkan aliran

bile menuju ke portal triad dari dalam lobulus. (Isdadiyanto dan Tana, 2019). Struktur histologis dari lobulus hepar terdapat pada gambar 2.4.

Hepatosit berperan penting dalam proses pertukaran zat atau proses metabolisme. Senyawa pada hepar akan mengalami pertukaran zat yang akan menyebabkan berubahnya struktur dari segi kimia yang dirangsang oleh suatu enzim yang didapat pada mikrosom hepatosit atau biasa disebut biotransformasi (Fitriani dkk., 2021)

Asinus hepar merupakan unit terkecil hepar (Junquiera & Carneiro, 2012). Berdasarkan kedekatannya dengan pembuluh darah vena maka sel-sel dalam asinus hepar dapat dibagi dalam tiga zona. Sel-sel pada zona satu terletak paling dekat dengan pembuluh darah vena, oleh karena itu yang pertama dipengaruhi oleh darah yang masuk. Sel-sel pada zona II yang menerima respons berikutnya. Zona III akan mendapat darah porta yang sebelumnya telah diubah oleh sel-sel zona I dan II (Hestianah dkk., 2014)



Gambar 2.4 Lobulus Hepar. Keterangan : CV = vena sentralis, PT = portal triad.
Pewarnaan HE, Pembesaran 60x
(Sumber: Maulina, 2018)

2.4.3 Degenerasi dan nekrosis hepatosit

Pada hepatosit yang mengalami kerusakan maka dapat terlihat perubahan struktur hepatosit seperti degenerasi dan nekrosis. Perubahan degeneratif adalah perubahan bersifat reversibel sehingga jika stimulan yang menyebabkan kerusakan dihentikan pajanannya maka sel dapat kembali sehat seperti sebelum distimulasi, sedangkan nekrosis merupakan perubahan bersifat irreversibel sehingga tidak dapat kembali seperti semula walaupun pajanan stimulan dihentikan dan sel telah mencapai titik akhir kerusakan sehingga berakibat pada kematian sel.

Degenerasi parenkimatosa merupakan perubahan yang ditandai dengan pembengkakan sel disertai sitoplasma yang bergranula akibat endapan protein sehingga jaringan tampak keruh. Pembengkakan sel terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma.

Hepatosit mengalami degenerasi hidropik disebabkan karena ketidakmampuan sel dalam mempertahankan homeostatik ion dan cairan menyebabkan hilangnya fungsi pompa ion natrium-kalium di membran sel akibat peroksidasi lipid membrane (Lestari dkk., 2021). Hal tersebut menyebabkan hipernatremia di dalam sel yang menyebabkan masuknya air sehingga terjadi degenerasi hidropik (Andreas dkk., 2015). Secara mikroskopik tampak vakuola kecil yang jernih di dalam sitoplasma yang menggambarkan segmen retikulum endoplasma yang menekuk dan berdistensi (Kumar *et al.*, 2012).

Degenerasi lemak atau steatosis merupakan akumulasi intrasitoplasma dari trigliserida yang dapat terjadi akibat peningkatan asam lemak bebas, reduksi oksidasi asam lemak bebas, dan penurunan ekspor trigliserida akibat defisiensi

apoprotein pengikat lemak. Hepatosit yang mengalami degenerasi lemak tampak sebagai sel yang memiliki vakuola kecil (mikrovesikular) di sitoplasma pada tahap awal dan akan berkembang menjadi vakuola yang berukuran lebih besar (makrovesikular) sehingga menekan nukleus ke tepi. (Maulina., 2018)

Nekrosis hepar adalah interaksi antara radikal bebas hasil metabolisme obat dan metabolisme tubuh dengan biomolekul penyusun membran hepatosit. Interaksi radikal bebas ini menyebabkan perubahan dan merusak membran hepatosit. Nekrosis merupakan kelainan sel yang bersifat Irrevesibel (Nazarudin dkk., 2017). Perubahan nuclear yang dapat terjadi disebabkan pemecahan nonspesifik dari DNA, perubahan tersebut dapat berupa : 1) basofilia bisa memudar (*kariolisis*), hal ini dapat disebabkan aktivitas DNase. 2) DNA berkondensasi menjadi massa yang melisut, padat, disebut *piknosis*, dan 3) terjadi fragmentasi DNA, disebut *karioreksis* dalam waktu satu sampai dua hari, inti sel yang mati benar-benar hilang (Arimbi dkk., 2016).

2.5 Tikus Putih

Menurut Suckow (2020) tikus putih diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia
Subordo : Odontoceti
Familia : Muridae
Genus : Rattus
Species : *Rattus norvegicus*

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili hewan mamalia. Sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah dan ekskresi menyerupai manusia.

Terdapat beberapa galur atau varietas tikus yang memiliki kekhususan tertentu antara lain galur wistar yang memiliki ciri-ciri kepala yang lebar, telinga yang panjang dan ekor yang selalu lebih pendek daripada panjang tubuhnya (gambar 2.5). Tikus merupakan hewan omnivora (pemakan segala). Kebutuhan pakan bagi seekor tikus setiap harinya kurang lebih sebanyak 10% dari bobot tubuhnya, jika pakan tersebut berupa pakan kering. Hal ini dapat pula ditingkatkan sampai 15% dari bobot tubuhnya jika pakan yang dikonsumsi berupa pakan basah. Menurut Priyambodo (dalam Susanti, 2015), kebutuhan minum seekor tikus setiap hari kira-kira 15-30 ml air. Jumlah ini dapat berkurang jika pakan yang dikonsumsi sudah mengandung banyak air. Tingkat konsumsi dipengaruhi oleh temperatur kandang, kelembaban, kesehatan dan kualitas makanan itu sendiri.



Gambar 2.5 Tikus Putih
(Sumber: Parle dan Kadian, 2013)

BAB 3 MATERI DAN METODE

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Rancangan penelitian yang akan digunakan adalah *post test control group design*. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) dikelompokkan menjadi kelompok kontrol dan perlakuan secara acak dengan pengulangannya diperoleh dari rumus pengulangan Federer yaitu $t(n-1) \geq 15$, dimana t merupakan banyak perlakuan dan n merupakan banyak pengulangan. Dari rumus ini, maka setiap kelompok terdapat minimal empat sampel.

3.2 Sampel dan Besar Sampel

3.2.1 Sampel

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar berumur 2-3 bulan akan digunakan sebagai sampel dan memiliki berat rata-rata 100-150 gram. Tikus yang digunakan sebagai sampel penelitian ini memiliki kriteria aktif, sehat, dan tidak ada kecacatan maupun luka pada tubuhnya.

3.2.2 Besar sampel

Sampel yang akan digunakan pada penelitian ini diambil dengan teknik random sederhana (*simple random sampling*). Rumus besaran sampel yang digunakan adalah rumus Federer $t(n-1) \geq 15$, dimana t merupakan banyaknya perlakuan dan n merupakan banyak ulangan. Sehingga diperoleh perhitungan pada penelitian sebagai berikut:

$$t(n-1) \geq 15$$

$$5(n-1) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Dari perhitungan menggunakan rumus Federer, diperoleh minimal terdapat 4 pengulangan atau sampel dalam satu kelompok perlakuan. Dalam penelitian ini digunakan 5 sampel per kelompok perlakuan dan terdapat 5 macam perlakuan agar hasil penelitian memiliki akurasi maupun ketelitian yang tinggi. Sehingga, sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang digunakan sebanyak 25 ekor.

3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu dosis ekstrak jahe merah (50mg/kgBB, 100mg/kgBB, dan 200mg/kgBB).

3.3.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini yaitu tingkat degenerasi dan nekrosis hepatosit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

3.3.3 Variabel kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini yaitu besar dosis Monosodium glutamat (MSG), umur tikus putih, jenis kelamin tikus putih, pakan dan minum yang diberikan, dan berat badan tikus putih.

3.4 Definisi Operasional Variabel

1) Ekstrak jahe merah

Ekstrak jahe merah diperoleh dengan cara metode maserasi menggunakan etanol PA 96% sebagai pelarutnya selama satu hari lalu filtratnya dipisahkan dari pelarut. Suspensor yang digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan suspensi ekstrak jahe merah yaitu CMC-Na 1% dan diberikan pada tikus peroral dengan tiga dosis berbeda pada tiap kelompok perlakuan, yaitu 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Terapi menggunakan ekstrak jahe merah dilakukan selama 42 hari

2) Monosodium glutamat

Monosodium glutamat yang akan digunakan pada penelitian ini adalah MSG yang dibuat menjadi solusio dengan melarutkannya ke dalam aquades dan diberikan peroral dengan bantuan sonde oral, serta diberikan 1 jam sebelum pemberian jahe merah. Besar dosis yang digunakan adalah 5 g/kgBB yang diberikan selama 42 hari berturut-turut.

3) Degenerasi dan nekrosis hepatosit

Kerusakan sel diamati menggunakan skoring Brunt *et al.*, (1999) dengan melihat adanya degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis yang dipulas dengan pewarnaan *Hematoksilin-Eosin* dan diamati di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x. Masing-masing preparat dilihat dalam lima lapang pandang mikroskopik, setelah itu dilakukan skoring. Hasil dari kelima lapang pandang ini selanjutnya dirata-rata. Pengamatan akan dilakukan di

Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Degenerasi parenkimatosia ditandai dengan adanya granula-granula dalam sitoplasma yang merupakan endapan protein, sehingga sitoplasma sel menjadi keruh dan terjadi pembengkakan. Degenerasi hidropik ditandai dengan adanya vakuola yang berisi air dalam sitoplasma yang mengakibatkan sitoplasma menjadi pucat dan membengkak. (Tsany dkk., 2019). Degenerasi lemak tampak sebagai sel yang memiliki vakuola besar yang berisi lemak sehingga menekan nukleus ke tepi sel..

Nekrosis adalah inti sel yang mati dan terlihat lebih kecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat serta padat (piknotis). Kemudian akan terjadi karioreksis dan inti sel yang mati akan benar-benar hilang disebut juga kariolisis.

3.5 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari-April 2022 di Kandang Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga sebagai tempat pemeliharaan dan perlakuan hewan coba. Pembuatan ekstrak jahe merah dilaksanakan di Laboratorium Kedokteran Dasar Veteriner Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Pembuatan dan pengamatan preparat histopatologi hepar tikus putih akan dilaksanakan di Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

3.6 Bahan dan Materi Penelitian

3.6.1 Bahan penelitian

Penelitian ini menggunakan ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*), tikus putih (*Rattus norvegicus*), monosodium glutamat. Bahan untuk preparat histopatologi organ hepar adalah: formalin 10%, alkohol 70%, 80%, 90%, 95% dan absolute, paraffin cair, xylol, pewarna HE (*Hematoxilin-Eosin*), dan aquades.

3.6.2 Alat penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sepuluh buah kandang tikus, tempat air minum, tempat pakan, sekam, timbangan berat badan, timbangan digital, botol obat, jarum sonde, needle 20G, spuit tuberculin ukuran 1 cc, gloves, masker, tissue, alat bedah steril (blade, scalpel, pinset, gunting, bedah), kertas label, kamera, tabung ukur, gelas beaker, mikroskop dan alat tulis. Sedangkan alat yang digunakan dalam proses pembuatan preparat histopatologi hepar yaitu *cover glass*, mikrotom, oven, cetakan parafin dan *object glass*.

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Persiapan hewan coba

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) diadaptasi selama tujuh hari di Kandang Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Adaptasi ini bertujuan agar hewan coba tidak mengalami stres selama penelitian. Selama penelitian berlangsung, hewan coba diberikan pakan dan minum secara *ad libitum*.

3.7.2 Penentuan dosis monosodium glutamat

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Lestari dkk (2021) dosis dari MSG yang digunakan sebagai induksi pada tikus yaitu 5 g/kgBB. Dosis tersebut dilakukan perbandingan untuk berat badan tikus 100 gram dengan cara $(5 \text{ g} \times 100 \text{ g}) / 1000 \text{ g} = 0.5 \text{ g}/100 \text{ gBB}$.

3.7.3 Pembuatan ekstrak jahe merah

Jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) segar dipotong tipis-tipis lalu dikeringkan dalam oven dengan suhu 49-55 °C dan digiling menjadi bubuk dan kemudian diekstraksi. Persiapan ekstraksi etanol jahe merah dapat menggunakan metode maserasi. Bubuk jahe merah sebanyak 2 kg direndam dalam delapan liter etanol PA 96% selama 48 jam. Selanjutnya untuk memisahkan ampas dari larutan dilakukan proses penyaringan. Setelah itu filtrat dilakukan penguapan menggunakan rotavapor selama 4-5 jam pada suhu 50°C untuk mendapatkan ekstrak jahe merah.

3.7.4 Penentuan dosis ekstrak jahe merah

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Yuda dkk (2019) dosis dari ekstrak jahe merah yang digunakan sebagai antioksidan pada tikus yaitu 50, 100, dan 200 mg/kgBB. Perhitungan dosis terdapat pada lampiran 2.

3.7.5 Tahap perlakuan

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan yang menjadi objek penelitian sebanyak 25 ekor dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, setiap kelompok perlakuan memiliki masing-masing anggota sebanyak lima ekor.

Sebelum dilakukan perlakuan tikus putih diadaptasi selama tujuh hari. Penelitian ini dilakukan dengan lima perlakuan, diantaranya:

- 1) Kelompok K(-): Tikus putih diberikan CMC Na 1% sebanyak 1 ml peroral.
- 2) Kelompok K(+): Tikus putih diberikan MSG dengan dosis 5 g/KgBB sebanyak 1 ml dan CMC Na 1% sebanyak 1 ml peroral.
- 3) Kelompok P(1): Tikus putih diberikan MSG dengan dosis 5 g/KgBB sebanyak 1 ml dan ekstrak jahe merah dengan dosis 50 mg/KgBB sebanyak 1 ml peroral.
- 4) Kelompok P(2): Tikus putih diberikan MSG dengan dosis 5 g/KgBB sebanyak 1 ml dan ekstrak jahe merah dengan dosis 100 mg/KgBB sebanyak 1 ml peroral.
- 5) Kelompok P(3): Tikus putih diberikan MSG dengan dosis 5 g/KgBB sebanyak 1 ml dan ekstrak jahe merah dengan dosis 200 mg/KgBB sebanyak 1 ml peroral.

3.7.6 Pembuatan preparat histopatologi

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada hari ke-43 dilakukan eutanasi dengan cara dislokasi cervicalis. Pembedahan dilakukan pada regio abdomen untuk selanjutnya diambil organ hepar. Organ diambil dengan hati-hati agar tidak terjadi kerusakan jaringan. Kemudian, organ dimasukkan ke dalam wadah yang berisi formalin 10% untuk mengawetkan organ.

Setelah itu melakukan proses dehidrasi sebelum jaringan dibuat menjadi preparat. Kemudian dilakukan proses *clearing* guna membersihkan jaringan. Selanjutnya dilakukan *embedding* (pembuatan blok parafin), *sectioning* (pemotongan blok parafin menggunakan mikrotom), *staining* (pengecatan

menggunakan pewarnaan *Haematoxylin-Eosin*) dan *mounting* (penutupan/perekatan). Selanjutnya dilakukan pemeriksaan menggunakan preparat histopatologi organ ginjal tikus putih di Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Cara pembuatan preparat seperti pada lampiran 3.

3.7.7 Pemeriksaan preparat histopatologi

Preparat histopatologi organ hepar tikus putih diperiksa dengan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400 kali terhadap lima lapang pandang yang berbeda dari setiap preparat dan dilakukan skoring berdasarkan skoring histopatologi hepatosit Brunt *et al.*, (1999). Hasil dari kelima lapang pandang ini selanjutnya dirata-rata. Pengamatan tingkat degenerasi dan nekrosis hepatosit pada organ hepar yang dilakukan pada preparat kontrol negatif, kontrol positif serta tiga kelompok perlakuan dengan pemberian dosis ekstrak jahe merah yang berbeda.

Tabel 3.1 Skoring Histopatologi Hepatosit (Brunt *et al.*, 1999)

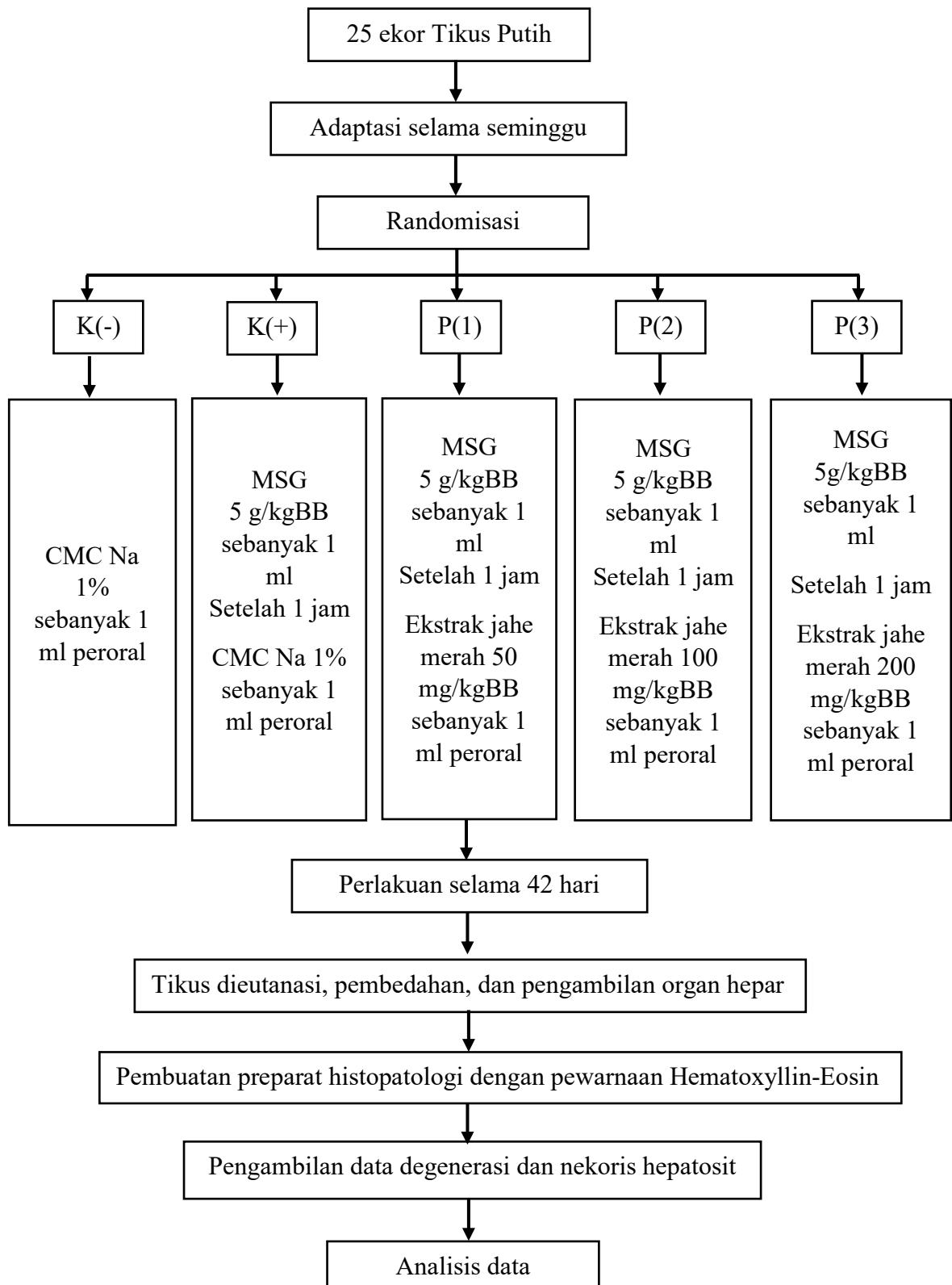
	Degenerasi	Nekrosis
Tidak ada	0	0
Minimal (1-25%)	1	1
Ringan (26-50%)	2	2
Sedang (51-75%)	3	3
Berat (76-100%)	4	4

3.8 Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini menggunakan uji statistika non parametrik yang menggunakan analisis dari aplikasi SPSS (*Statistical Product and Service Solution*). Data penelitian kemudian diuji menggunakan uji *Kruskal Wallis* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan diantara kelompok perlakuan. Apabila terdapat

perbedaan yang signifikan kemudian dilanjutkan menggunakan uji *Mann Whitney* yang digunakan untuk mengetahui letak perbedaan diantara kelompok perlakuan.

3.9 Diagram Alir



BAB 4 HASIL PENELITIAN

Hasil dari penelitian ini dibagi menjadi lima kelompok perlakuan dari 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*). Seluruh perlakuan dilakukan selama 42 hari. Kelompok yang digunakan selama penelitian terdiri dari Kelompok kontrol yaitu kontrol negatif (K-) dan kontrol positif (K+). Kelompok perlakuan yaitu P1, P2, dan P3.

Kelompok (K-) adalah kelompok tikus dengan pemberian CMC Na 1% sebanyak 1 ml peroral. Kelompok (K+) adalah kelompok tikus yang diberikan MSG 5 g/kgBB sebanyak 1 ml, setelah 1 jam diberikan CMC Na 1% sebanyak 1 ml peroral. Kelompok perlakuan yaitu P1, P2, dan P3 dengan pemberian MSG 5 g/kgBB sebanyak 1 ml per oral, setelah 1 jam diberikan ekstrak jahe merah dengan dosis berturut-turut (P1) 50 mg/kg BB, (P2) 100 mg/kgBB, (P3) 200 mg/kgBB.

Hasil skoring yang diamati secara mikroskopis pada jaringan hepar pada tikus putih menunjukkan adanya degenerasi dan nekrosis. Perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada hasil uji *Kruskall-Wallis* menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pada setiap variabel perlakuan yaitu degenerasi dan nekrosis. Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan adanya perbedaan antar perlakuan.

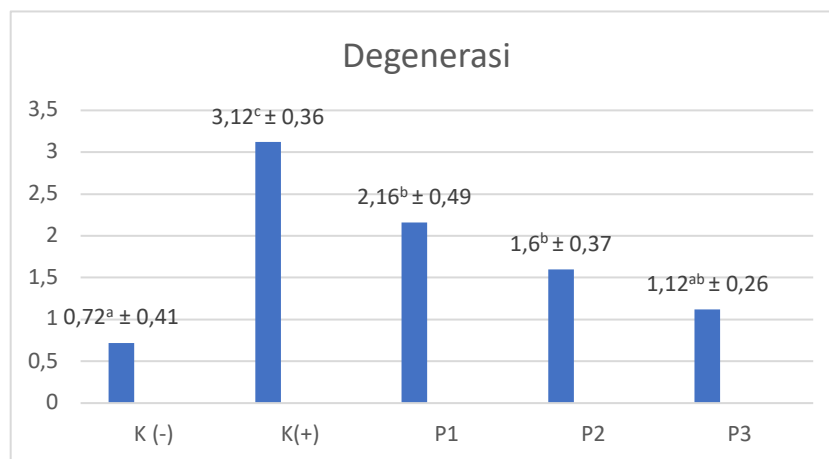
4.1 Degenerasi

Pengamatan pada gambaran histopatologi hepar tikus putih ditemukan adanya degenerasi. Hasil pengamatan dianalisis menggunakan uji *Kruskall-Wallis* dan didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antar kelompok perlakuan yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jahe merah berpengaruh pada variabel penelitian. Skor rata-rata dari degenerasi dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Skor rata-rata dan standar deviasi degenerasi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah perlakuan dengan pemberian monosodium glutamat (MSG) dan ekstrak jahe merah.

Perlakuan	Degenerasi (Rata-rata $\pm$ SD)
K(-)	0,72 ^a $\pm$ 0,41
K(+)	3,12 ^c $\pm$ 0,36
P1	2,16 ^b $\pm$ 0,49
P2	1,60 ^b $\pm$ 0,37
P3	1,12 ^{ab} $\pm$ 0,26

Keterangan : Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$)



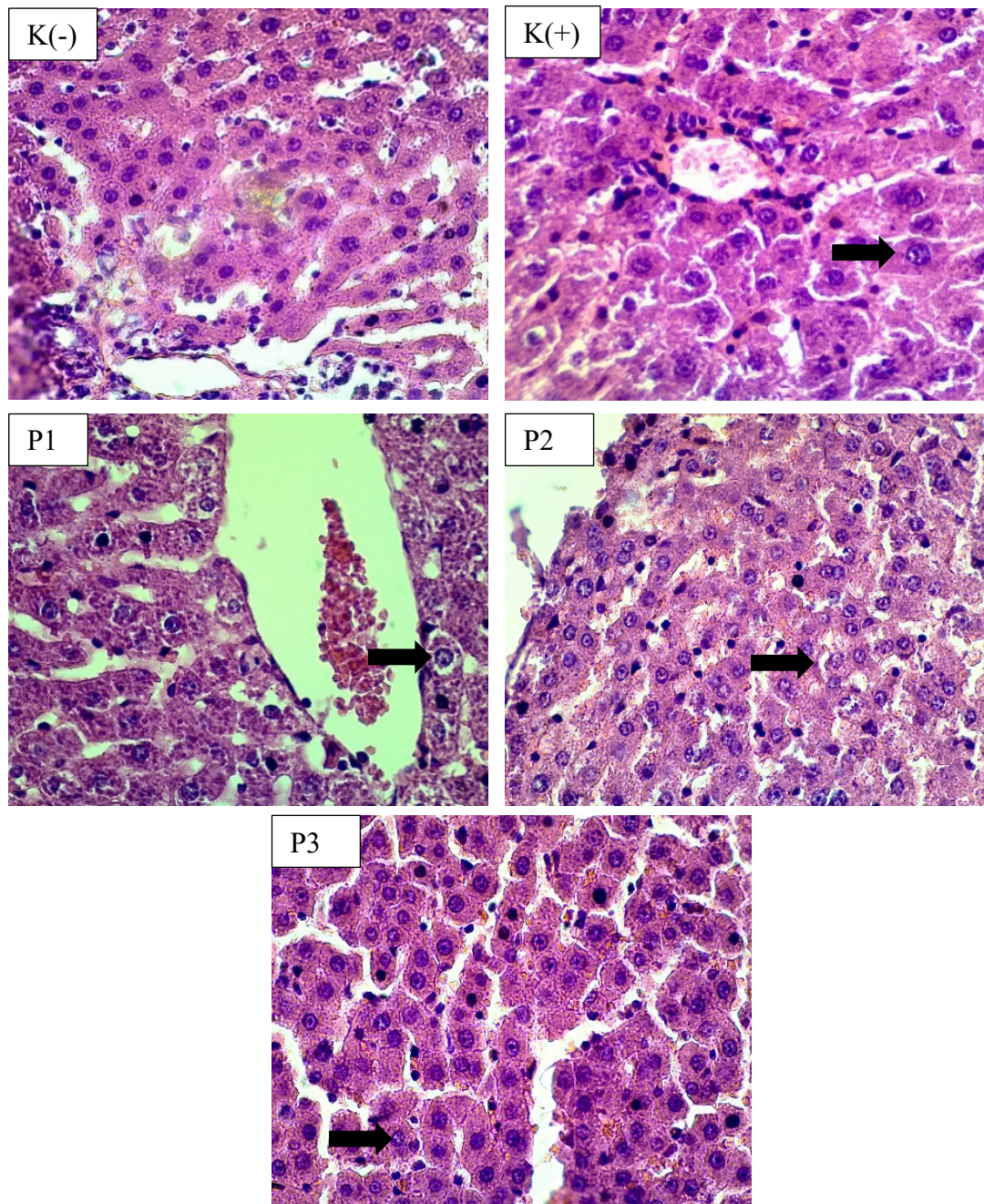
Gambar 4.1 Grafik rata-rata degenerasi hepatosit pada histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang dipapar monosodium glutamat dan diberi ekstrak jahe merah.

Pada tabel 4.1 terlihat bahwa rata-rata skor hepatosit yang mengalami degenerasi pada kelompok (K-) yang diberikan CMC Na 1% tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok perlakuan P3, tetapi memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok perlakuan lainnya. Skor rata-rata degenerasi hepatosit kelompok (K+) terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap empat kelompok lainnya (K-, P1, P2, dan P3). Kelompok perlakuan P1 dan P2 tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) sedangkan terdapat

perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada perlakuan P1 dan P3. Pada hasil rata-rata degenerasi kelompok P2 tidak ditemukan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok P3.

Pada gambar 4.1 terlihat bahwa nilai rata-rata terendah pada degenerasi hepatosit terdapat pada kelompok kontrol negatif (K-) sebesar $0,72^a \pm 0,41$, sedangkan nilai rata-rata tertinggi terdapat pada kontrol positif (K+) sebesar $3,12^d \pm 0,36$. Nilai rata-rata tertinggi degenerasi hepatosit pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak jahe merah terdapat pada kelompok perlakuan P1 sebesar $2,16^c \pm 0,49$ selanjutnya diikuti dengan kelompok perlakuan P2 sebesar $1,60^b \pm 0,37$, dan P3 sebesar $1,12^{ab} \pm 0,26$.

Gambaran histopatologi degenerasi hepatosit dapat dilihat pada Gambar 4.2



Gambar 4.2 Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) tingkat degenerasi (perbesaran 400x;pewarnaan HE) pada kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3). Tanda panah hitam menunjukkan degenerasi sel (➡)

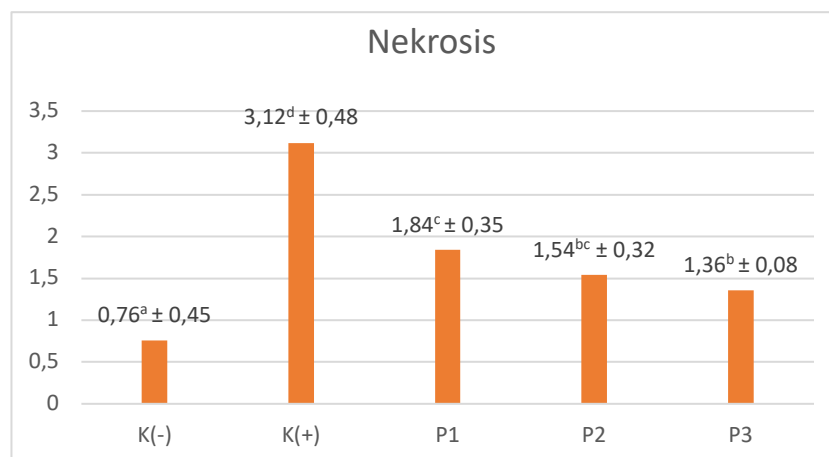
4.2 Nekrosis

Pengamatan pada gambaran histopatologi hepar tikus putih ditemukan adanya nekrosis. Hasil pengamatan dianalisis menggunakan uji *Kruskall-Wallis* dan didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antar kelompok perlakuan yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jahe merah berpengaruh pada variabel penelitian. Skor rata-rata dari degenerasi dapat dilihat pada Tabel 4.2

Tabel 4.2 Skor rata-rata dan standar deviasi nekrosis hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah perlakuan dengan pemberian monosodium glutamat (MSG) dan ekstrak jahe merah.

Perlakuan	Nekrosis (Rata-rata $\pm$ SD)
K(-)	0,76 ^a $\pm$ 0,45
K(+)	3,12 ^d $\pm$ 0,48
P1	1,84 ^c $\pm$ 0,35
P2	1,56 ^{bc} $\pm$ 0,32
P3	1,36 ^b $\pm$ 0,08

Keterangan : Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$)



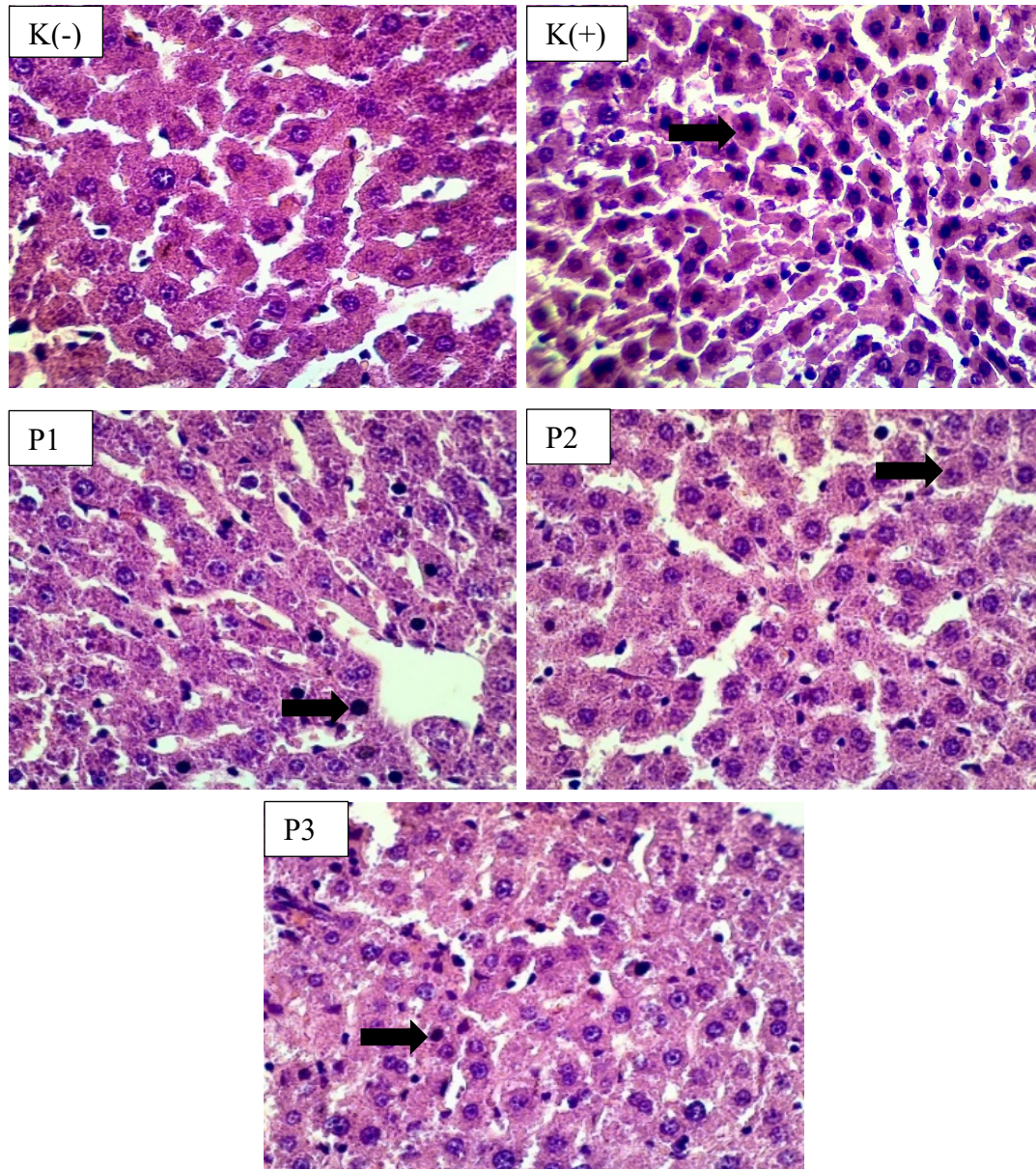
Gambar 4.3 Grafik rata-rata nekrosis hepatosit pada histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang dipapar monosodium glutamat dan diberi ekstrak jahe merah.

Pada Tabel 4.2 dapat dilihat bahwa hasil rata-rata dari hepatosit yang mengalami nekrosis antara tiap perlakuan yang diberikan menunjukkan adanya perbedaan yang

signifikan ($p < 0,05$). Kelompok kontrol negatif (K-) memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol positif (K+) maupun dengan kelompok perlakuan P1, P2, dan P3. Skor rata-rata nekrosis hepatosit pada kelompok kontrol positif (K+) menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok perlakuan P1, P2, dan P3. Kelompok perlakuan P2 tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok P1 dan P3, akan tetapi kelompok perlakuan P1 menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok perlakuan P3.

Pada gambar 4.3 terlihat bahwa nilai rata-rata terendah pada nekrosis hepatosit terdapat pada kelompok kontrol negatif (K-) sebesar $0,76^a \pm 0,45$, sedangkan nilai rata-rata tertinggi terdapat pada kontrol positif (K+) sebesar $3,12^c \pm 0,48$. Nilai rata-rata tertinggi nekrosis hepatosit pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak jahe merah terdapat pada kelompok perlakuan P1 sebesar $1,84^b \pm 0,35$ selanjutnya diikuti dengan kelompok perlakuan P2 sebesar $1,56^b \pm 0,32$, dan P3 sebesar $1,36^b \pm 0,08$.

Gambaran histopatologi nekrosis hepatosit dapat dilihat pada Gambar 4.4



Gambar 4.4 Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) tingkat nekrosis (perbesaran 400x; pewarnaan HE) pada kelompok kontrol negative (K-), kontrol positif (K+), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3). Tanda panah kuning menunjukkan nekrosis sel (■➡)

BAB 5 PEMBAHASAN

5.1 Degenerasi

Hasil pengamatan mikroskopik histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi monosodium glutamate dengan dosis MSG 5 g/kgBB peroral selama 42 hari menyebabkan kerusakan hepar yaitu degenerasi. Sejalan dengan penelitian Lestari dkk (2021) bahwa pemberian MSG dengan dosis 5g/kgBB dapat menyebabkan degenerasi hepatosit.

Tingkat degenerasi tertinggi pada hepatosit terdapat pada kelompok kontrol positif K(+). Hal ini terjadi karena MSG yang diberikan pada kelompok kontrol positif K(+) menyebabkan sel kehilangan fungsinya, karena asupan MSG yang tinggi menyebabkan metabolisme MSG yang tinggi pula. Metabolisme MSG yang tinggi akan meningkatkan kadar radikal bebas yang berpotensi merusak sel.

Mekanisme toksik MSG menimbulkan peningkatan akumulasi Ca^{2+} intrasel secara masif. Reseptor glutamate yaitu *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) berfungsi untuk membantu masuknya Ca^{2+} secara berlebihan sehingga Ca^{2+} yang masuk via reseptor ini akan mengaktivasi NO sintase dan protein kinase C, serta membentuk radikal bebas pada hepatosit. Peningkatan senyawa ROS di dalam sel dan menginisiasi adanya stress oksidatif pada sel yang berakibat pada pembengkakan pada sel, terjadinya peroksidase lipid dan penurunan level glutathione. Induksi MSG secara berlebihan juga dapat mengakibatkan gangguan keseimbangan antara antioksidan dengan oksidan sehingga menyebabkan kerusakan membran hepatosit pada hepar (Onyema *et al.*, 2006)

Penggunaan MSG berlebihan dalam jangka waktu lama akan menyebabkan akumulasi glutamat dalam tubuh (Andreas dkk., 2015) Peningkatan beberapa senyawa dalam aktivitas seluler menyebabkan peningkatan senyawa ROS di dalam sel dan menginisiasi adanya stress oksidatif pada sel yang berakibat pada pembengkakan pada sel. Pembengkakan sel merupakan manifestasi pertama pada hampir semua jejas sel, sebagai akibat pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel. Perubahan tahapan ini disebut degenerasi parenkim (Rohmani dan Rakhmawatie, 2016)

Ketidakstabilan sel dalam memompa ion Na^+ ke luar dari sel menyebabkan peningkatan masuknya cairan dari ekstraseluler ke dalam sel sehingga sel tidak memompa ion natrium yang cukup dan mengakibatkan sel mengalami pembengkakan. Degenerasi parenkim dapat berlanjut menjadi degenerasi hidropik (Maulina., 2018)

Hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatososa terlihat adanya granula dalam sitoplasma yang merupakan endapan protein, sehingga sitoplasma sel menjadi keruh dan terjadi pembengkakan. Sedangkan degenerasi hidropik ditandai dengan adanya vakuola yang berisi air dalam sitoplasma yang mengakibatkan sitoplasma menjadi pucat dan membengkak (Tsany dkk., 2019)

Kelompok kontrol negatif K(-) menunjukkan skor degenerasi yang paling rendah. Degenerasi tersebut dapat terjadi karena faktor dari tikus itu sendiri atau dari variabel yang tidak dapat dikendalikan seperti cuaca maupun lingkungan.

Berdasarkan hasil uji statistik, kelompok yang diberikan ekstrak jahe merah dengan dosis berturut-turut (P1) 50 mg/kg BB, (P2) 100 mg/kgBB, (P3) 200 mg/kgBB

menunjukkan bahwa ekstrak jahe merah dapat menurunkan tingkat degenerasi pada hepatosit. Pemberian ekstrak jahe merah dengan dosis 50 mg/kgBB pada kelompok perlakuan P1 dapat memperlihatkan penurunan degenerasi hepatosit namun menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dibanding dengan dosis 200 mg/kgBB (Tabel 4.1). Hal tersebut disebabkan karena kurangnya jumlah antioksidan yang dapat menstabilkan dan mencegah kerusakan oksidatif akibat paparan monosodium glutamat, selain itu adanya paparan monosodium glutamat terus-menerus bisa menyebabkan kerusakan seperti degenerasi yang tidak bisa diatasi oleh aktivitas antioksidan dari ekstrak jahe merah. Kelompok perlakuan 3 (P3) dengan dosis 200mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol negatif (K-) yang artinya terapi pada P3 berhasil menurunkan degenerasi hepatosit. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jahe merah dengan dosis 200mg/kgBB efektif dalam menurunkan nekrosis hepatosit yang diinduksi monosodium glutamat.

Berdasarkan hasil penelitian Ahmed dkk (2015), ekstrak etanol jahe merah mengandung senyawa antioksidan yang mampu meredam efek radikal bebas dalam tubuh. Ekstrak jahe merah dapat mengurangi perubahan histopatologi pada organ hepar, sehingga ekstrak jahe merah memiliki sifat hepatoprotektif terhadap kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas.

Seperti yang dilaporkan oleh siddraju dan varun (2007) dalam saber bahwa, senyawa fenol dalam ekstrak jahe merah dapat mengurangi kadar radikal bebas dalam tubuh dengan cara menghambat terjadinya peroksida lipid, melindungi DNA, dan memiliki kemampuan antioksidan yang kuat (Saber A and Sakr., 2007)

[6]-gingerol dan [6]-shogaol memiliki menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat. Aktivitas antioksidan ekstrak tumbuhan yang mengandung komponen polifenol karena kapasitasnya untuk donor atom hidrogen atau elektron dan untuk menangkap radikal bebas (Syafitri dkk., 2018)

5.2 Nekrosis

Pada pemeriksaan preparat histopatologi hepar yang diinduksi MSG 5 g/kgBB peroral selama 42 hari menyebabkan kerusakan hepar berupa nekrosis. Jika cedera cukup hebat, maka sel akan mencapai dimana sel tidak lagi mampu mengkompensasi suatu titik “*point of no return*”. Sel mati tidak dapat melangsungkan metabolisme (Arimbi dkk., 2016). Perubahan sel tersebut bersifat ireversibel yang disebut dengan nekrosis. Salah satu hal yang menandai keadaan ireversibel adalah ketidakmampuan untuk memperbaiki disfungsi mitokondria (kekurangan fosforilasi oksidatif dan pembentukan ATP) (Kumar *et al.*, 2007).

Pemberian MSG menyebabkan cairan intrasel masuk ke sitosol dalam jumlah besar. Hal ini dapat lebih mudah terjadi pada membran sel yang terganggu permeabilitasnya. Perubahan sifat membran dari unsur-unsur sel seperti mitokondria dan lisosom dapat terjadi akibat peroksidasi lipid karena induksi radikal bebas secara terus-menerus. Efek toksik mulanya akan merusak membran sel, selanjutnya akan merusak bagian inti sehingga mengakibatkan struktur dan fungsi tidak normal dan lama-kelamaan akan mengakibatkan terjadinya nekrosis. (Agverianti dkk., 2019).

Peningkatan peroksidasi lipid disebabkan oleh efek langsung dari peningkatan generasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan upaya jaringan untuk

memulihkan keadaan oksidatif normal. Selain itu, penurunan kegiatan Glutathione S-Transferase (GST) dan SOD dapat dihasilkan dari inaktivasinya ROS. Glutathione bertindak sebagai penangkap radikal bebas dan dapat menstabilkan struktur membran dengan menghilangkan radikal bebas yang terbentuk selama reaksi peroksidasi lipid (Atef *et al.*, 2019)

Nekrosis hepatosit dinilai dengan membandingkan hasil perhitungan persentase nekrosis hepatosit antara kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol negatif (K-) menunjukkan skor nekrosis yang paling rendah. Dijumpainya sel nekrosis pada kelompok kontrol disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya faktor dari tikus itu sendiri atau dari variabel yang tidak dapat dikendalikan seperti cuaca maupun lingkungan sehingga menyebabkan terjadinya nekrosis hepatosit pada kelompok kontrol (Kumar V *et al.*, 2007).

Nekrosis paling banyak ditemukan pada kelompok kontrol positif (K+). Jenis nekrosis yang ditemukan berupa karioreksis, piknotis dan kariolisis. Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian MSG dengan dosis 5 g/KgBB dapat menyebabkan kerusakan pada hepatosit berupa nekrosis.

Berdasarkan hasil uji statistik, kelompok yang diberikan ekstrak jahe merah dengan dosis berturut-turut (P1) 50 mg/kg BB, (P2) 100 mg/kgBB, (P3) 200 mg/kgBB menunjukkan bahwa ekstrak jahe merah dapat menurunkan tingkat nekrosis pada hepatosit. Pemberian ekstrak jahe merah dengan dosis 50 mg/kgBB pada kelompok perlakuan P1 dapat memperlihatkan penurunan nekrosis hepatosit namun menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dibanding dengan dosis 200 mg/kgBB (Tabel 4.1). Hal tersebut disebabkan karena kurangnya jumlah

antioksidan yang dapat menstabilkan dan mencegah kerusakan oksidatif akibat paparan monosodium glutamat, selain itu adanya paparan monosodium glutamat terus-menerus bisa menyebabkan kerusakan seperti degenerasi yang tidak bisa diatasi oleh aktivitas antioksidan dari ekstrak jahe merah. Hasil skoring histopatologi hepar kelompok P3 menunjukkan adanya penurunan nekrosis yang paling tinggi dan memiliki nilai yang paling mendekati hasil skoring histopatologi hepar kelompok K(-). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jahe merah dengan dosis 200mg/kgBB dapat menurunkan nekrosis hepatosit

Hal tersebut terjadi karena jahe merah memiliki gingerol dan shogaol yang merupakan bioaktif flavonoid. Gingerol dan shogaol dapat meningkatkan aktivitas dari enzim antioksidan seperti SOD dan glutathione peroxidase (GSHPx) dengan cara mengaktifkan *nuclear factor erythroid 2 related factor* (Nrf2). GSH-Px bekerja dengan mengatalisis destruksi H_2O_2 dan hidroperoksida lipid melalui konversi GSH tereduksi menjadi teroksidase, sehingga membrane lipid terlindungi dari oksidase oleh peroksida. Gingerol dapat meningkatkan kadar GSH dengan meningkatkan ekspresi mRNA dan ekspresi protein dari enzim antioksidan seperti γ -glutamyl-cysteine ligase yang mengatur batas biosintesis GSH (Yuda dkk., 2019). Superoksida Dismutase (SOD) merupakan antioksidan yang berfungsi untuk mengatalisis superoksida menjadi hidrogen peroksida, menangkap dan menguraikan radikal bebas di dalam sel menjadi zat yang kurang reaktif (Simanjutak dkk., 2020)

BAB 6 PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) dapat menurunkan tingkat degenerasi hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG)
2. Pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber officinal* var. *rubrum*) dapat menurunkan tingkat nekrosis hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG)

6.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka saran yang dapat diajukan adalah pemberian ekstrak jahe merah dengan dosis 200 mg/kg BB merupakan dosis efektif yang dapat menurunkan kerusakan hepatosit.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) terhadap histopatologi tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamat (MSG) pada organ lain dan pemeriksaan kadar-kadar enzim seperti SGPT dan SGOT.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana, I. K., & Suciati, S. W. (2016). NPAK TILAS JAHE GAJAH (*Zingiber officinale* Roscoe var *officinale*) DAN JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var *rubrum*). *Jurnal Farmasi Galenika*, 3(1).
- Ahmed, G. M. J., Soeharto, S., Sujuti, H. (2015). The effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extract on liver histopathology and alanine aminotransferase serum level in carbofuran-induced rats. *International Journal of PharmTech Research*, 8(5), 889-897
- Al-Zuhroh, T. Y., Santoso, K. P., Yunita, M. N., Hidajati, N., & Praja, R. N. (2021). Gambaran Nekrosis Hepar Mencit yang Diinduksi Monosodium Glutamat dan Ekstrak Methanol Biji Kopi Robusta (*Coffea Canephora*). *Jurnal Medik Veteriner*, 4(2). <https://doi.org/10.20473/jmv.vol4.iss2.2021.213-220>
- Anggraeny, E., Tjandrakirana, dan Ducha, N. 2014. Pengaruh Pemberian Filtrat Tauge Kacang Hijau terhadap Histologi Hepar Mencit yang Terpapar MSG . *LenteraBio*, 3(3), 186–191.
- Agverianti, T., Muhartono, M., dan Berawi, K. N. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas (*Alpinia Galanga*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (*mus musculus* L.) yang Diinduksi Monosodium Glutamat. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 7(2), 7–13
- Aisyah, S., H. Budiman., D. Florenstina., dan D. Aliza.2015. Efek Pemberian Minyak Jelantah terhadap Gambaran Histopatologis Hati Tikus Putih. *Jurnal Media Veterinaria*. 9(1) : 23.
- Andreas, H., Trianto, H. F., dan Ilmiawan, M. I. 2015. Gambaran Histologi Regenerasi Hati pasca Penghentian Paparan Monosodium Glutamat pada Tikus wistar. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 3(1).
- Ardyanto, T. D. 2004. MSG dan Kesehatan : Sejarah, Efek dan Kontroversinya . *INOVASI*, 1(16).
- Arimbi, Darsono, R., Plumeriastuti, H., Widiyanto, T. V., dan Legowo, D. 2015. Respons Sel dan Jaringan terhadap Jejas. *Buku Ajar Patologi Umum Veteriner .Airlangga University Press*. Hal.28
- Aryanti, I., Bayu, E. S., & Kardhinata, E. H. 2015. Identifikasi Karakteristik Morfologis dan Hubungan Kekerabatan pada Tanaman Jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) di Desa Dolok Saribu Kabupaten Simalungun . *Jurnal Online Agroekoteknologi*, 3(3), 963–975.

- Atef, H., El-Morsi, D., El-Sherbiny, M., El-Shafey, M., Fahmy, E., El-Kattawy, H., & Saeed, A. 2019. Monosodium glutamate induced hepatotoxicity and oxidative stress: Pathophysiological, biochemical and electron microscopic study. *The Medical Journal of Cairo University*, 87(March), 397–406.
- Bak, M., Seon, Jun, M., jeong, W. (2012). 6-Shogaol-Rich Extract from Ginger Up-Regulates the Antioxidant Defense Systems in Cells and Mice.
- Brunt, E. M., Janney, C. G., Di Bisceglie, A. M., Neuschwander-Tetri, B. A., & Bacon, B. R. 1999. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *American Journal of Gastroenterology*, 94(9), 2467–2474
- Banerjee, A., Mukherjee, S., & Maji, B. K. 2021. Efficacy of *Coccinia grandis* against monosodium glutamate induced hepato-cardiac anomalies by inhibiting NF-KB and caspase 3 mediated signalling in RAT model. *Human & Experimental Toxicology*, 40(11), 1825–1851.
- Djabir, Y. Y. 2020. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber officinale* ROSC Var rubrum) Dalam Memproteksi Dan Memperbaiki gangguan FUNGSI Hati Dan Ginjal tikus Akibat Induksi parasetamol. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 24(2), 33–36
- Eweka AO, Om'Iniabohs FAE. 2007. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the small intestine of adult Wistar rats. *Electron J Biomed.*;2:14-8.
- Fitriani, N., Rif'ah, M., Aulia, R., dan Hidayat, S. 2021. Studi Literatur Pengaruh Pemberian Beberapa Zat Terhadap perubahan Struktur Hepar tikus putih (*rattus norvegicus*) Dan Mencit (*mus musculus*). *Bio Educatio : (The Journal of Science and Biology Education)*, 6(1).
- Hestianah, E. P., Anwar, C., Kuncorojakti, S., dan Yustinasari, L. R. 2014. Buku Ajar Histologi Veteriner Jilid 2. Revka Petra Media. Hal. 32
- Isdadiyanto , S., dan Tana, S. 2019. Struktur Histologi Hepar Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan setelah Pemberian Teh Kombucha Konsentrasi 75% dengan Waktu Fermentasi yang Berbeda. *Bioma*, 21(2), 165–172.
- Johan, A. P., Ilmiawan, M. I., Handini, M., Nawangsari, dan Pratiwi, S. E. 2018. Gambaran Histopatologi dan Kemampuan Regenerasi Hepar Tikus Wistar Jantan Dewasa Pasca penghentian Paparan Monosodium Glutamat. *Cerebellum*, 4(4).
- Junquiera, LC and Carneiro, J 2012. Histologi dasar, Edisi 10. trans. A Dharma, EGC, Jakarta.

- Kazmi, Z., Fatima, I., Perveen, S., and Malik, S. S. 2017. Monosodium glutamate: Review on clinical reports. *International Journal of Food Properties*, 1–9.
- Kritis, A. A., Stamoula, E. G., Paniskaki, K. A., & Vavilis, T. D. 2015. Researching glutamate “induced cytotoxicity in different cell lines: A comparative/collective analysis/study. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00091>
- Kurtanty, D., Fatih, D. M., & Upa, N. P. 2018. Review Monosodium Glutamat. *Primer Koperasi Ikatan Dokter Indonesia*.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL . 2013. Buku ajar patologi. 7th ed. Jakarta: EGC;
- Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., Robbins, S. L., Cornain, S., and Nasar, I. M. 2015. Buku Ajar Patologi Robbins. Elsevier (Singapura).
- Legoh, C., Kaseke, M. M., dan Pasiak, T. F. 2017. Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar yang Diberi Jus Tomat setelah Diinduksi Monosodium Glutamat. *Jurnal e-Biomedik*, 5(1).
- Lestari, S. A., Wardani, D. P., dan Sudarsono, T. A. 2021. Efek Monosodium Glutamat Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Putih (rattus norvegicus) Galur Wistar. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, 12(1), 56.
- Maulida, A., Ilyas, S., dan Hutahaean, S. 2013. Pengaruh Pemberian Vitamin C Dan E Terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit (Mus musculus L.) Yang Dipajankan Monosodium Glutamat (MSG), 15–20.
- Maulina, M. 2018. Zat Zat yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar. Unimal Press . Lhokseumawe
- Munadi, R. 2020. Analisis Komponen Kimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Rimpang Jahe Merah (Zingiber officinale Rosc. Var rubrum). *Cokroaminoto Journal of Chemical Science*, 2(1), 1–6.
- Muthusamy, V. R., Kannan, S., Sahaasivam, K., Gounder, S. S., Davidson, C. J., Boeheme, C., Hoidal, J. R., Wang, L., and Rajasekaran, N. S. 2012. Acute Exercise Stress Activates Nrf2/ARE Signaling and Promotes Antioxidant Mechanisms in the Myocardium. *Free Radical Biology and Medicine*. 5(2):266-376
- Nazarudin, Z., Muhimmah, I., & Fidiansih, I. 2017. Segmentasi Citra untuk Menentukan Skor Kerusakan Hati secara Histologi. *Seminar Nasional Informatika Medis (SNIMed)*, 9, 15–21.
- Nicholls, D. G., & Budd, S. L. 1998. Neuronal excitotoxicity: The role of mitochondria. *BioFactors*, 8(3-4), 287–299. <https://doi.org/10.1002/biof.5520080317>

- Onyema, O.O. Farombi, O.E. Emerole, O.G. Ugoha, I.A. and Onyeze, O.G. 2006. Effect vitamin E on Monosodium Glutamat Induced Hepatotoxicity and Stres Oxidative in Rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* Vol 43 pp 20-24
- Pane, Y. S., Machrina, Y., Hasan, S., Lumongga, F., & Yunanda, Y. 2021. Natural product of Gambier (*Uncaria Gambier* Roxb) extracts to counter against hepatotoxicity effects due to monosodium glutamate induction in male mice. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 12(1), 104.
- Parle, M., & Kadian, R. 2013. Behavioral models of psychosis. *International Research Journal Of Pharmacy*, 4(7), 26–30.
- Pulido S.G.A.O dan Bigiani A. 2005. *Glutamate Reseptors in Peripheral Tissue: Excitatory Transmission Outside the CNS*, Springer US
- Rohmani, A., dan Rakhmawatie, M. D. 2016. Efek EKSTRAK Kulit Manggis TERHADAP Gambaran histopatologi hepar Tikus wistar Yang Diinduksi formalin. *MAGNA MEDICA: Berkala Ilmiah Kedokteran Dan Kesehatan*, 1(2), 88. <https://doi.org/10.26714/magnamed.1.2.2015.88-95>
- Saber A and Sakr. 2007. Ameliorative Effetct of Ginger (*Zingiber officinale*) on Menzaceb Fungicide Induced Liver Injury in Albino Rats. *Australian Journal of Basic and Applied Sciances*, 1(4): 650-656
- Saragih, J., Assa, J., & Langi, T. 2015. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) Menghambat Oksidasi Minyak Kacang Tanah (*Arachis hypogaea* L.).
- Setiani, N. N., Loho, L., dan Lintong, P. 2016. Gambaran Histopatologik Hati Tikus Wistar (*rattus norvegicus*) yang diinduksi Monosodium Glutamate (MSG) dan Diberikan Sari Air Bawang Daun (*allium fistulosum* L.). *Jurnal e-Biomedik*, 4(2)
- Simanjuntak, E. J., & Zulham, Z. 2020. Superoksida dismutase (SOD) dan Radikal Bebas. *JURNAL KEPERAWATAN DAN FISIOTERAPI (JKF)*, 2(2), 124–129. <https://doi.org/10.35451/jkf.v2i2.342>
- Susanti, E. 2015. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Diberi Insektisida Golongan Piretroid (Sipermetrin). [SKRIPSI]. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Hal.28
- Snell, RS 2012, *Anatomi klinis berdasarkan sistem*, trans. L Sugiharto, EGC, Jakarta, Hal. 122-127
- Suckow, M. A., Wilson, R. P., Hankenson, F. C., and Foley, P. 2020. *The laboratory rat*. Academic Press.

- Supu, R. D., Diantini, A., and Levita, J. 2019. Red Ginger (*zingiber officinale* var. *rubrum*): its chemical constituents, pharmacological activities and safety. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1), 23–29.
- Syafitri, D. M., Levita, J., Mutakin, M., and Diantini, A. 2018. A review: Is Ginger (*zingiber officinale* var. *Roscoe*) potential for future phytomedicine? *Indonesian Journal of Applied Sciences*, 8(1).
- Tsany, K., Sutyarso, S., Kanedi, M., and Busman, H. 2019. Organ-protective effect of red ginger extracts in male mice induced by paraquat. *Jurnal Ilmiah Biologi Eksperimen Dan Keanekaragaman Hayati*, 6(2), 8–17.
- Yonata, A., dan Iswara, I. 2016. Efek Toksik Konsumsi Monosodium Glutamat. *Majority*, 5(3).
- Yuda, K. Y., Susianti, dan Soleha, T. U. 2019. Efek Protektif Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley yang Diinduksi Parasetamol. *Majority*, 8(2).
- Zanfirescu, A., Ungurianu, A., Tsatsakis, A. M., Nițulescu, G. M., Kouretas, D., Veskoukis, A., Tsoukalas, D., Engin, A. B., Aschner, M., and Margină, D. (2019). A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(4), 1111–1134.

Lampiran 1. Perhitungan dosis MSG

Besar dosis monosodium MSG berdasarkan penelitian Lestari dkk (2021), sebesar 5 g/kgBB maka besar dosis pada tikus dengan kisaran berat badan 100g dihitung sebesar:

$$100\text{g}/1000\text{g} \times 5 \text{ g/kgBB/hari} = 0,5 \text{ g atau } 500 \text{ mg}/100\text{g tikus/hari}$$

Lampiran 2. Perhitungan dosis jahe merah

Besar dosis jahe merah adalah 50, 100, dan 200 mg/kgBB/hari (Yuda dkk., 2019), maka besar dosis pada tikus dengan kisaran berat badan 100g dihitung menjadi:

$$1) \text{ P1: } 100 \text{ g}/1000 \text{ g} \times 50 \text{ mg/kgBB/hari} = 5 \text{ mg}/100 \text{ g tikus/hari}$$

$$\text{Satu kelompok perlakuan} = 5 \text{ mg} \times 5 \text{ tikus}$$

$$= 25 \text{ mg/kelompok/hari}$$

$$5 \text{ kali perlakuan} = 125 \text{ mg/kelompok}/5 \text{ hari}$$

Suspensi diberikan sebanyak 1 ml/tikus, untuk satu kelompok perlakuan 5 ml/hari, sehingga untuk 5 hari menjadi 25ml/5 hari

$$\text{CMC Na } 1\% = 1/100 \times 25 = 0,25 \text{ g} = 25 \text{ mg}$$

Suspensi ekstrak jahe merah (5 hari) = 125 mg ekstrak jahe merah + 25 mg serbuk CMC Na 1% + aquades 25 ml

$$2) \text{ P2 : } 100 \text{ g}/1000 \text{ g} \times 100 \text{ mg/kgBB/hari} = 10 \text{ mg}/100 \text{ g tikus/hari}$$

$$\text{Satu kelompok perlakuan} = 10 \text{ mg} \times 5 \text{ tikus}$$

$$= 50 \text{ mg/kelompok/hari}$$

$$5 \text{ kali perlakuan} = 250 \text{ mg/kelompok}/5 \text{ hari}$$

Suspensi diberikan sebanyak 1 ml/tikus, untuk satu kelompok perlakuan 5 ml/hari, sehingga untuk 5 hari menjadi 25ml/5 hari

$$\text{CMC Na } 1\% = 1/100 \times 25 = 0,25 \text{ g} = 25 \text{ mg}$$

Suspensi ekstrak jahe merah (5 hari) = 250 mg ekstrak jahe merah + 25 mg serbuk CMC Na 1% + aquades 25 ml

3) $P3 : 100 \text{ g}/1000 \text{ g} \times 200 \text{ mg/kgBB/hari} = 20 \text{ mg}/100 \text{ g tikus/hari}$

Satu kelompok perlakuan = $20 \text{ mg} \times 5 \text{ tikus}$

$$= 100 \text{ mg/kelompok/hari}$$

5 kali perlakuan = $500 \text{ mg/kelompok}/5 \text{ hari}$

Suspensi diberikan sebanyak 1 ml/tikus , untuk satu kelompok perlakuan 5 ml/hari , sehingga untuk 5 hari menjadi $25 \text{ ml}/5 \text{ hari}$

$$\text{CMC Na } 1\% = 1/100 \times 25 = 0,25 \text{ g} = 25 \text{ mg}$$

Suspensi ekstrak jahe merah (5 hari) = $500 \text{ mg ekstrak jahe merah} + 25 \text{ mg}$
serbuk CMC Na 1% + aquades 25 ml

Lampiran 3. Pembuatan preparat histologi

Proses pembuatan sediaan preparat histopatologis dan pewarnaan dengan Hematoxyllin-Eosin (HE) adalah sebagai berikut:

1. Fiksasi bertujuan untuk menghentikan metabolisme jaringan, membunuh mikroorganisme, dan mengeraskan jaringan sehingga memudahkan pemotongan. Jaringan difiksasi dalam Buffer Neutral Formalin 10% sampai jaringan mengeras kurang lebih selama 2 jam. Sampel jaringan yang sudah terfiksasi ditrimming setebal $\pm 0,5$ cm, kemudian dipotong. Potongan jaringan dimasukkan kedalam tissue processor otomatis.
2. Dehidrasi bertujuan untuk menarik keluar air dari jaringan secara bertahap. Proses ini dilakukan dengan merendam jaringan kedalam larutan alkohol dengan konsentrasi meningkat (70%, 80%, 90%, 95% dan absolute) dengan perendaman pada setiap konsentrasi dilakukan selama 30 menit.
3. Clearing atau penjernihan bertujuan untuk menggantikan larutan alkohol dari jaringan. Proses ini dilakukan dengan menggunakan xylol I dan xylol II. Xylol bertujuan untuk melarutkan alkohol dan paraffin. Proses ini berlangsung selama 30 menit.
4. Impregnasi atau infiltrasi bertujuan untuk menyamakan keadaan jaringan dengan bahan pengeblockan. Proses ini dilakukan dengan mengisikan paraffin I dan paraffin II kedalam pori-pori jaringan agar jaringan mengeras dan mudah dipotong menggunakan pisau mikrotom. Proses ini berlangsung selama 2 jam.

5. Embedding dan blocking bertujuan untuk memudahkan proses pemotongan dengan menggunakan mikrotom. Pada proses ini, jaringan ditanam dalam block paraffin dan didinginkan selama 24 jam.
6. Sectioning merupakan proses pemotongan jaringan menggunakan pisau mikrotom dengan ketebalan 4-5 μm . Kemudian, sediaan diletakkan pada gelas objek dan disimpan dalam inkubator pada suhu 37° C selama 24 jam.
7. Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE). Namun sebelum proses pewarnaan, preparat harus dideparafinisasi dengan larutan xylol (I dan II) selama 3 menit. Kemudian, direhidrasi dengan dicelupkan kedalam alkohol dengan konsentrasi bertingkat menurun (alkohol absolute, 95%, 90%, 80%, 70%), dengan masing-masing perendaman pada setiap konsentrasi selama 3 menit. Kemudian, dicuci dengan air mengalir selama 1 menit dan diwarnai dengan pewarna *Mayer's Hematoxyllin* dengan tahapan:
 - a. Preparat direndam dalam *Mayer's Hematoxyllin* selama 7 menit
 - b. Preparat dicuci dengan air mengalir selama 1 menit
 - c. Preparat dicelupkan kedalam larutan Lithium Carbonat 15-20 detik
 - d. Preparat dicuci dengan air mengalir selama 1 menit
 - e. Preparat direndam dalam larutan Eosin selama 2-3 menit
 - f. Preparat dicuci dengan air mengalir selama 1 menit
8. Preparat dicelupkan kedalam alkohol absolute dan alkohol 95% selama 1 menit; alkohol 90%, 80% dan 70% sebanyak 10 kali celup. Kemudian, dicelupkan xylol I dan xylol II selama 3 menit.
9. Mounting. Preparat pada proses ini ditetesi perekat canada balsam, ditutup menggunakan cover glass dan dibiarkan kering dalam suhu ruang.

Lampiran 4. Sertifikat kelaikan etik

KEH FKH Unair



KOMISI ETIK HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
Animal Care and Use Committee (ACUC)

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
“ ETHICAL CLEARENCE ”

No : 2.KEH.008.02.2022

KOMISI ETIK PENELITIAN (ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE)
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA,
TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG
DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA :

PENELITIAN BERJUDUL : PENGARUH PEMBERIAN JAHE MERAH (*Zingiber officinale* varietas rubrum) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT

PENELITI UTAMA : M Isnaini Ishaq

UNIT/LEMBAGA/TEMPAT PENELITIAN : Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

DINYATAKAN : LAIK ETIK

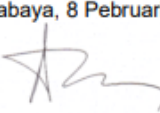
Surabaya, 8 Pebruari 2022

Mengetahui
Dekan FKH-Unair



Prof. Dr. Mirni Lamid, M.P.,Drh.
NIP. 196201161992032001

Ketua,



Dr. Nurdianto Triakoso, M.P.,Drh.
NIP. 196805051997021001

Lampiran 5. Surat keterangan determinasi

**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR**
DINAS KESEHATAN
UPT LABORATORIUM HERBAL
MATERIA MEDICA BATU
Jl. Lahor 87 Kota Batu
Jl. Raya 228 Kejayan Kabupaten Pasuruan
Jl. Kolonel Sugiono 457 – 459 Kota Malang
Email : materiamedicabatu@jatimprov.go.id



Nomor : 074/ 077/ 102.7-A/ 2022
Sifat : Biasa
Perihal : **Determinasi Tanaman Jahe Merah**

Memenuhi permohonan saudara :

Nama : M. ISNAINI ISHAQ
NIM : 061811133124
Fakultas : KEDOKTERAN HEWAN, UNIVERSITAS AIRLANGGA

1. Perihal determinasi tanaman jahe merah
Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Kelas : Monocotyledonae
Bangsa : Zingiberales
Suku : Zingiberaceae
Marga : Zingiber
Jenis : *Zingiber officinale* var. *rubrum* Theilade
Nama umum : Jahe merah.
Kunci determinasi : 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14a-15a-109a-110b-111b- 112a-113b-116a-119b-120b-128b-129a-130b-132a:Zingiberaceae-1a-2b-6a:Zingiber-1a-2b-6a-7a:Z. *officinale*.

2. Morfologi : Habitus: herba semusim tinggi 40-50 cm. Batang: batang semu, warna hijau beralur dan membentuk rimpang. Daun: tunggal hijau tua, bentuk lanset tepi rata, ujung runcing pangkal tumpul. Bunga: majemuk bentuk bulir sempit dengan ujung runcing, panjang 3-5 cm, lebar 1-2 cm, warna hijau merah, kelopak bunga bentuk tabung bergigi tiga, mahkota bunga ungu, bentuk corong panjang 2-2.5 cm. Buah: bulat panjang warna coklat. Biji: bulat warna hitam. Rimpang: kecil-kecil warna coklat kemerahan. Akar: serabut, putih kotor.

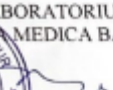
3. Bagian yang digunakan : Rimpang.
4. Penggunaan : Penelitian.

5. Daftar Pustaka
• Anonim. 2008. *Taksonomi Koleksi Tanaman Obat Kebun Tanaman Obat Citeureup*. BPOM Direktorat Obat Asli Indonesia, Jakarta.
• Van Steenis, CGGJ. 2008. *FLORA: untuk Sekolah di Indonesia*. Pradnya Paramita, Jakarta.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 27 Januari 2022

KEPALA UPT LABORATORIUM HERBAL
MATERIA MEDICA BATU


ACHMAD MABRUR, SKM, M.Kes.
DINAS KESEHATAN
PEMBINA
NIP. 19680203 199203 1 004

Lampiran 6. Surat evaluasi hasil pemeriksaan histopatologi



Satwa Sehat Indonesia

Divisi Laboratorium Klinik Hewan (*Diagnostik dan Riset*)

Office : Jl. Dako No 52 Tidar, Malang | email : laboratorium@satwasehatindonesia.com

**HASIL PEMERIKSAAN
HISTOPATOLOGI / PATOLOGI KLINIK /
PARASITOLOGI / BIOMOLEKULER**

Nama : Aisyah Kusuma Anjani
Instansi : Universitas Airlangga
Alamat : Jl. Kalikepiting Jaya I No.25
No HP : 087888250880
Alamat Email : aisyahkanjani@gmail.com
Jenis Spesies : *Rattus norvegicus*
Pemeriksa : Drh. Dewi Mariyam

Pengamatan sediaan histopatologi organ hepar pada hewan coba yang diberi perlakuan, parameter skoring menurut Brunt *et al.*, 1999. Pengamatan ini menggunakan mikroskop cahaya (*Nikon Eclipse tipe Ei*) dengan bantuan *Optilab Microscope Camera* yang terhubung pada komputer.

Malang, 6 Juni 2022

Pemeriksa,


SATWA SEHAT
INDONESIA

(Drh. Dewi Mariyam)

Lampiran 7. Skoring Histopatologi Hepatosit

PERLAKUAN	DEGENERASI						NEKROSIS					
	1	2	3	4	5	RERATA	1	2	3	4	5	RERATA
K(-)1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K(-)2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1,2
K(-)3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
K(-)4	1	1	1	0	1	0,8	1	1	1	0	1	0,8
K(-)5	1	1	1	0	1	0,8	1	0	1	1	1	0,8
RERATA K-						0,72						0,76
K(+)1	4	4	3	3	4	3,6	2	2	3	2	4	2,6
K(+)2	2	2	3	3	4	2,8	3	4	3	4	3	3,4
K(+)3	4	3	4	3	3	3,4	4	4	2	4	4	3,6
K(+)4	3	4	2	3	2	2,8	2	3	3	2	3	2,6
K(+)5	4	3	3	2	3	3	4	4	2	3	4	3,4
RERATA K+						3,12						3,12
P1.1	1	2	2	1	1	1,4	1	1	2	2	2	1,6
P1.2	3	2	2	3	1	2,2	1	3	1	2	1	1,6
P1.3	3	3	2	2	3	2,6	2	2	1	2	3	2
P1.4	3	1	3	2	1	2	1	3	3	2	3	2,4
P1.5	3	3	3	2	2	2,6	1	2	2	2	1	1,6
RERATA P1						2,16						1,84
P2.1	1	2	1	1	1	1,2	1	2	2	2	1	1,6
P2.2	1	3	1	2	3	2	3	1	1	2	2	1,8
P2.3	1	1	1	2	2	1,4	1	1	3	2	1	1,6
P2.4	1	3	3	1	2	2	2	1	1	2	3	1,8
P2.5	1	1	1	2	2	1,4	0	1	2	1	1	1
RERATA P2						1,6						1,56
P3.1	0	1	1	1	2	1	2	1	1	2	1	1,4
P3.2	1	1	2	1	2	1,4	1	2	1	2	1	1,4
P3.3	1	1	2	2	1	1,4	1	2	1	2	1	1,4
P3.4	1	0	1	1	1	0,8	1	2	1	2	1	1,4
P3.5	1	0	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1,2
RERATA P3						1,12						1,36

Lampiran 8. Hasil analisis uji *Kruskal Wallis* degenerasi dan nekrosis hepatosit

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
	PERLAKUAN	N	Mean Rank
DEGENERASI	KN	5	4.00
	KP	5	23.00
	P1	5	17.00
	P2	5	13.00
	P3	5	8.00
	Total	25	
	KN	5	3.40
NEKROSIS	KP	5	23.00
	P1	5	16.20
	P2	5	13.50
	P3	5	8.90
	Total	25	

Test Statistics ^{a,b}		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Chi-Square	20.813	20.542
df	4	4
Asymp. Sig.	.000	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: PERLAKUAN

Lampiran 9. Hasil analisis uji *Mann Whitney* degenerasi dan nekrosis hepatosit

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PERLAKUAN	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DEGENERASI	KN	5	3.00	15.00
	KP	5	8.00	40.00
	Total	10		
NEKROSIS	KN	5	3.00	15.00
	KP	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics ^a		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Mann-Whitney U	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000
Z	-2.635	-2.635
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.008 ^b

a. Grouping Variable: PERLAKUAN

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PERLAKUAN	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DEGENERASI	KN	5	3.00	15.00
	P1	5	8.00	40.00
	Total	10		
NEKROSIS	KN	5	3.00	15.00
	P1	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics ^a		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Mann-Whitney U	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000
Z	-2.635	-2.652
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.008 ^b

a. Grouping Variable: PERLAKUAN

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PERLAKUAN	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DEGENERASI	KN	5	3.00	15.00
	P2	5	8.00	40.00
	Total	10		
NEKROSIS	KN	5	3.30	16.50
	P2	5	7.70	38.50
	Total	10		

Test Statistics ^a		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Mann-Whitney U	.000	1.500
Wilcoxon W	15.000	16.500
Z	-2.643	-2.326
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008	.020
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.016 ^b

a. Grouping Variable: PERLAKUAN

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PERLAKUAN	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DEGENERASI	KN	5	4.00	20.00
	P3	5	7.00	35.00
	Total	10		
NEKROSIS	KN	5	3.10	15.50
	P3	5	7.90	39.50
	Total	10		

Test Statistics ^a		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Mann-Whitney U	5.000	.500
Wilcoxon W	20.000	15.500
Z	-1.643	-2.603
Asymp. Sig. (2-tailed)	.100	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.151 ^b	.008 ^b

a. Grouping Variable: PERLAKUAN

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PERLAKUAN	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DEGENERASI	KP	5	8.00	40.00
	P1	5	3.00	15.00
	Total	10		
NEKROSIS	KP	5	8.00	40.00
	P1	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics ^a		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Mann-Whitney U	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000
Z	-2.627	-2.660
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.008 ^b

a. Grouping Variable: PERLAKUAN

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PERLAKUAN	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DEGENERASI	KP	5	8.00	40.00
	P2	5	3.00	15.00
	Total	10		
NEKROSIS	KP	5	8.00	40.00
	P2	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics ^a		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Mann-Whitney U	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000
Z	-2.635	-2.643
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.008 ^b

a. Grouping Variable: PERLAKUAN

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PERLAKUAN	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DEGENERASI	KP	5	8.00	40.00
	P3	5	3.00	15.00
	Total	10		
NEKROSIS	KP	5	8.00	40.00
	P3	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics ^a		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Mann-Whitney U	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000
Z	-2.635	-2.712
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008	.007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.008 ^b

a. Grouping Variable: PERLAKUAN

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PERLAKUAN	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DEGENERASI	P1	5	7.20	36.00
	P2	5	3.80	19.00
	Total	10		
NEKROSIS	P1	5	6.20	31.00
	P2	5	4.80	24.00
	Total	10		

Test Statistics ^a		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Mann-Whitney U	4.000	9.000
Wilcoxon W	19.000	24.000
Z	-1.826	-.783
Asymp. Sig. (2-tailed)	.068	.434
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.095 ^b	.548 ^b

a. Grouping Variable: PERLAKUAN

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PERLAKUAN	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DEGENERASI	P1	5	7.80	39.00
	P3	5	3.20	16.00
	Total	10		
NEKROSIS	P1	5	8.00	40.00
	P3	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics ^a		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Mann-Whitney U	1.000	.000
Wilcoxon W	16.000	15.000
Z	-2.447	-2.730
Asymp. Sig. (2-tailed)	.014	.006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.016 ^b	.008 ^b

a. Grouping Variable: PERLAKUAN

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	PERLAKUAN	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DEGENERASI	P2	5	7.20	36.00
	P3	5	3.80	19.00
	Total	10		
NEKROSIS	P2	5	7.00	35.00
	P3	5	4.00	20.00
	Total	10		

Test Statistics ^a		
	DEGENERASI	NEKROSIS
Mann-Whitney U	4.000	5.000
Wilcoxon W	19.000	20.000
Z	-1.844	-1.627
Asymp. Sig. (2-tailed)	.065	.104
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.095 ^b	.151 ^b

a. Grouping Variable: PERLAKUAN

b. Not corrected for ties.

Lampiran 10. Dokumentasi penelitian



Ekstrak jahe merah



Evaporasi ekstrak jahe merah



Kandang hewan coba



Pemberian ekstrak jahe merah



Pembedahan



Pengamatan preparat