

## SUB-ACUTE TOXICITY TEST OF RED GINGER EXTRACT (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) ON MICE (*Mus musculus*)

<sup>1</sup>Putu Sulistiawati Dewi, <sup>2</sup>Mochammad Taha Ma'ruf

<sup>1,2</sup>Oral and Maxillofacial Surgery Department, Faculty of Dentistry, Universitas Mahasaraswati Denpasar

Received date: May 4, 2023 Accepted date: May 12, 2023 Published date: June 23, 2023

### KEYWORDS

Toxicity, subacute, red ginger,  
histopathology, mice



DOI: 10.46862/interdental.v19i1.6289

### ABSTRACT

**Introduction:** Red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) is one of the herbal plants used as a wound healing drug because it contains high oleoresin and essential oil. Red ginger also has antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial properties that can strengthen the immune system and prevent infection. For the safety of using herbal plants, it is necessary to do a toxicity test. Subacute toxicity test is a test to detect toxic effects after administration of test preparations with repeated doses given orally to test animals for 28 days. **Objectives:** the aim of the study is to determine whether red ginger extract has a toxic effect on the liver of mice. **Materials and Methods:** This is a laboratory experimental study using in vivo laboratory experimental methods using The Post Test Only Control Group design with sample grouping using a Completely Randomized Design. The 25 mice were divided into 5 groups, namely group I as control, group II to group V given the test extract at doses of 100, 200, 400, and 800mg/KgBW with one oral administration. On day 28, the mice were autopsied, and histopathological observations of the liver were performed. The data obtained were analyzed using the Kruskal Wallis test and continued with the Mann Whitney U test. **Results and Discussions:** in the control group tended to be in normal conditions, in treatment P1 parenchymal degeneration occurred, in treatment P2 hydropic degeneration occurred, in 55 treatment P3 hydropic degeneration and necrosis occurred, while in treatment P4 necrosis occurred. **Conclusions:** Red ginger extract had a subacute toxic effect on the liver of mice at a dose of 400 mg/kg BW, which was a score of 3 (hydropic degeneration) and a dose of 800mg/kg BW showed a score of 4 (necrosis).

### Corresponding Author:

Putu Sulistiawati Dewi  
Faculty of Dentistry, Mahasaraswati Denpasar University  
Jl. Kamboja No.11 A Denpasar, Bali-Indonesia  
e-mail address: [drg.sulistiadewi74@unmas.ac.id](mailto:drg.sulistiadewi74@unmas.ac.id)

**How to cite this article:** Dewi, PS, Ma'ruf MT. (2023). Sub-Acute Toxicity Test Of Red Ginger Extract (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) on Mice (*Mus musculus*), *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi* 19 (1), 1-5.

**Copyright:** ©2023 Putu Sulistiawati Dewi. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

# UJI TOKSISITAS SUB-AKUT EKSTRAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale var. Rubrum*) TERHADAP MENCIT (*Mus musculus*)

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) merupakan salah satu tanaman herbal yang digunakan sebagai obat penyembuh luka karena mengandung oleoresin dan minyak atsiri yang tinggi. Jahe merah juga memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri yang dapat memperkuat sistem kekebalan tubuh dan mencegah infeksi. Untuk keamanan penggunaan tanaman herbal, perlu dilakukan uji toksisitas. Uji toksisitas subakut adalah uji untuk mendeteksi efek toksik setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama 28 hari. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ekstrak jahe merah memiliki efek toksik pada hati mencit.

**Bahan dan Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorium dengan menggunakan metode eksperimen laboratorium *in vivo* dengan menggunakan desain The Post Test Only Control Group dengan pengelompokan sampel menggunakan Rancangan Acak Lengkap. Tikus sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok I sebagai kontrol, kelompok II hingga kelompok V yang diberikan ekstrak uji dengan dosis 100, 200, 400, dan 800 mg/KgBB dengan satu kali pemberian. Pada hari ke-28, mencit diautopsi dan dilakukan pengamatan histopatologi hepar. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney U. **Hasil dan Pembahasan:** pada kelompok kontrol cenderung dalam kondisi normal, pada perlakuan P1 terjadi degenerasi parenkim, pada perlakuan P2 terjadi degenerasi hidropik, pada perlakuan P3 terjadi degenerasi hidropik dan nekrosis, sedangkan pada perlakuan P4 terjadi nekrosis. **Simpulan:** Ekstrak jahe merah memiliki efek toksik subakut pada hati mencit dengan dosis 400 mg/kg BB yaitu skor 3 (hydropic degeneration) dan dosis 800 mg/kg BB menunjukkan skor 4 (nekrosis).

**KATA KUNCI :** Histopatologi, jahe merah, mencit, sub akut, toksisitas

## PENDAHULUAN

Dunia sedang menghadapi krisis kesehatan global yang belum pernah terjadi sebelumnya yang dipicu oleh pandemi COVID-19. Di tengah krisis kesehatan akibat adanya pandemi yang belum juga usai, pengobatan herbal menjadi salah satu alternatif yang dapat digunakan untuk memutus rantai penularan serta menjaga imunitas tubuh. Jamu merupakan obat herbal tradisional yang telah dipraktikkan selama berabad-abad di masyarakat Indonesia untuk menjaga kesehatan. Tanaman yang dapat dikonsumsi dan dibuat menjadi jamu untuk *immune booster* antara lain adalah temu lawak, kunyit, dan jahe merah.<sup>1</sup>

Namun peningkatan penggunaan obat tradisional ini tidak diikuti dengan pemahaman yang baik tentang obat tradisional. Masyarakat menganggap bahwa obat tradisional selalu aman dan tidak ada risiko bahaya bagi kesehatan dan keselamatan konsumen. Banyak studi telah menunjukkan bahwa beberapa jenis obat tradisional dan atau bahannya diketahui toksik baik sifat bawaannya maupun akibat kandungan bahan yang tidak diizinkan atau

bahan asing berbahaya.<sup>2</sup> Oleh sebab itu dalam rangka pengembangan dan penggunaan obat herbal yang terstandar, tidak cukup hanya dengan uji khasiat saja, perlu dilakukan pengujian keamanan seperti uji toksisitas akut, uji toksisitas sub akut, uji toksisitas kronik, dan uji toksisitas sub kronik.<sup>3</sup>

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respons yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia.<sup>4</sup> Uji toksisitas sangat penting untuk mencegah risiko akibat pemaparan senyawa tertentu pada manusia. Data ini digunakan bertujuan untuk menentukan sifat dan tempat efek toksik dan menentukan kadar tanpa efek samping yang sering disebut *no observed adverse effect level* (NOAEL). Salah satu kelebihan penelitian ini adalah kita dapat menggunakan satu atau beberapa dosis yang relatif tinggi yang dapat menginduksi tanda-tanda toksisitas. Tanda-tanda ini akan membantu menunjukkan

secara tepat organ sasaran dan efek khusus yang disebabkan oleh dosis.<sup>5</sup>

Salah satu tanaman yang sering digunakan di masyarakat adalah jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*). Jahe merah telah digunakan sebagai obat herbal khususnya menyangkut penyembuhan luka karena kandungan *oleoresin* dan minyak atsiri yang tinggi (1-4%). Minyak atsiri juga memiliki efek antimikrobal dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen. Sedangkan kandungan *oleoresin* dan flavonoid pada jahe merah memiliki efek antiinflamasi dalam menghambat keluarnya enzim *siklooksigenase* dan *lipoksigenase*. Jahe merah juga memiliki sifat antioksidan, antiradang, dan antibakteri yang mampu memperkuat daya tahan tubuh dan mencegah infeksi.<sup>6,7</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Rahel Yuana Sadikim yang menguji pengaruh pemberian ekstrak jahe merah terhadap jumlah sel makrofag dan pembuluh darah pada luka bersih mencit jantan, menunjukkan bahwa terdapat peningkatan jumlah makrofag dan pembuluh darah dan membuktikan bahwa ekstrak jahe merah dapat membantu mempercepat penyembuhan luka.<sup>7</sup> Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mega Sintya yang menguji pengaruh pemberian gel ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*) konsentrasi 10%, 20%, dan 30% terhadap peningkatan kepadatan kolagen pasca ekstraksi gigi pada marmot (*Cavia porcellus*) menunjukkan bahwa gel ekstrak jahe merah konsentrasi 30% lebih efektif dalam meningkatkan kepadatan kolagen daripada konsentrasi 20% dan 10%.<sup>8</sup>

Oleh karena itu penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efek toksisitas sub akut jahe merah terhadap mencit secara *in vivo*.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris secara *in vivo* menggunakan rancangan *The Post Test Only Control Group* dengan pengelompokan sampel menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Penelitian ini menggunakan 25 mencit yang dibagi menjadi 5 kelompok. Sebelum dilakukan perlakuan, hewan coba diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari dengan diberikan pakan dan air secukupnya. Kemudian

kelompok 1 diberi dosis 100mg/kgBB ekstrak jahe merah, kelompok 2 diberikan dosis 200mg/kgBB ekstrak jahe merah, kelompok 3 diberikan dosis 400mg/kgBB ekstrak jahe merah, kelompok 4 diberikan dosis 800mg/kgBB ekstrak jahe merah dan kelompok kontrol diberi akuades. Hewan uji diobservasi secara individual sekurang-kurangnya pada 30 menit pertama setelah pemberian sediaan uji, dan secara periodik setiap 4 jam selama 24 jam pertama dan sehari sekali setelah itu selama 28 hari.

Untuk uji toksisitas sub-akut, instrumen yang akan digunakan pada penelitian ini adalah preparat histopatologi hati. Preparat dibuat dari hasil otopsi hewan yang diambil organ hatinya, kemudian dicuci dengan larutan fisiologis 0,9%, kemudian dimasukkan dalam larutan dapar formaldehida 10% dan hasilnya dilihat di bawah mikroskop. Setelah itu dilakukan pewarnaan menggunakan Hematoksin-Eosin (HE), preparat diamati di bawah mikroskop. Pemeriksaan preparat awalnya menggunakan pembesaran 100 kali, kemudian dilanjutkan dengan pembesaran 400 kali. Toksisitas diamati dari preparat histopatologi hati mencit berdasarkan nilai kerusakan degenerasi *parenkimatos*, degenerasi *hidropik*, dan nekrosis. Data yang diperoleh dikonversi ke dalam angka (*scoring*), yaitu 1 (normal), 2 (degenerasi *parenkimatos*), 3 (degenerasi *hidropik*), dan 4 (nekrosis).<sup>9</sup>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* serta uji homogenitas dengan *Levene Test* telah dilakukan dan didapatkan hasil sebaran data tidak normal dan homogen. Analisis efek perlakuan diuji sesudah diberikan ekstrak jahe merah dengan berbagai dosis. Hasil analisis kemaknaan dengan *Kruskal Wallis* disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji *Kruskal Wallis* Uji Toksisitas Sub-Akut

Variabel Antar Kelompok	N	Beda Rerata	Kruskal-Wallis H	df	Asymp. Sig.	
Hasil	K	5	3,40	21,724	4	0,000
Amatan	P1	5	8,50			
	P2	5	14,50			
	P3	5	16,10			
	P4	5	22,50			
	Total	25				

Keterangan : N : jumlah sampel; Sig ( $\rho$ ) : signifikan

Berdasarkan hasil uji *Kruskal Wallis* pada Tabel 1 diperoleh nilai  $p=0,000$  dimana nilai tersebut  $<0,05$  yang berarti terdapat perbedaan signifikan atau nyata diantara kelompok perlakuan. Untuk mengetahui kelompok mana saja yang berbeda bermakna dilakukan *Mann Whitney*. Hasil uji disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji *Mann Whitney U Test* Toksisitas Sub-Akut

Kelompok	P1	P2	P3	P4
K	0,032*	0,008*	0,008*	0,008*
P1	-	0,032*	0,032*	0,008*
P2	-	-	0,690	0,008*
P3	-	-	-	0,032*

Keterangan:

K: kelompok kontrol diberi CMC-Na 0,3%; P1: diberi perlakuan ekstrak jahe merah dosis 100 mg/kg BB; P2: diberi perlakuan ekstrak jahe merah dosis 200 mg/kg BB; P3: diberi perlakuan ekstrak jahe merah dosis 400 mg/kg BB; P4: diberi perlakuan ekstrak jahe merah dosis 800 mg/kg BB. BB: berat badan.

Hasil pada Tabel 2 dikatakan bahwa perbedaan antar kelompok dilihat dari nilai signifikan. Pada hasil uji *Mann-Whitney* perbedaan kelompok yang signifikan diperoleh pada semua kombinasi perlakuan karena signifikansinya  $p<0,05$  kecuali perlakuan P2 dengan P3 karena nilai signifikansinya  $p>0,05$  sehingga dapat disimpulkan hampir semua kombinasi memberikan hasil yang signifikan berbeda terhadap hasil penelitian kecuali pada pemberian perlakuan ekstrak jahe dosis 200mg/kg BB dengan 400mg/kg BB yang memberikan hasil yang tidak berbeda signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak jahe merah kepada mencit setelah pemberian selama 28 hari.

Uji toksisitas subakut dilakukan untuk mendapatkan data tentang keracunan obat atau bahan kimia yang digunakan secara sengaja atau secara tidak sengaja yang dimasukkan ke dalam tubuh berulang kali, dalam jangka waktu yang lama. Kerusakan hati akibat zat toksik dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu jenis zat kimia yang terlibat, besarnya dosis yang diberikan, serta lamanya paparan zat.<sup>10</sup> Efek toksik pada organ dalam sel hati dapat mengakibatkan berbagai jenis kerusakan hati seperti nekrosis, kolestasis dan sirosis.<sup>11</sup>

Berdasarkan hasil yang didapat dijelaskan bahwa pada uji toksisitas sub-akut terdapat perbedaan signifikan

antara kelompok perlakuan dengan nilai  $p<0,05$ . Perbedaan kelompok yang signifikan diperoleh pada semua kombinasi perlakuan karena signifikansinya  $p<0,05$  kecuali perlakuan P2 dengan P3 karena nilai signifikansinya  $p>0,05$  sehingga dapat disimpulkan hampir semua kombinasi memberikan hasil yang signifikan berbeda terhadap hasil penelitian kecuali pada pemberian perlakuan ekstrak jahe dosis 200mg/kgBB dengan 400mg/kgBB yang memberikan hasil yang tidak berbeda signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak jahe merah toksik di hati mencit pada dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB.

Jahe merah yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, saponin, dan tanin yang sudah dilakukan banyak penelitian akan manfaat baiknya bagi suatu jaringan atau organ hidup. Seperti flavonoid yang memiliki kandungan yang serupa dengan antioksidan serta dapat melindungi struktur sel, anti inflamasi dan sebagai antibiotik. Akan tetapi, apabila diberikan dengan dosis besar dengan sekali pemberian di waktu yang sama pada mencit, akan menyebabkan gangguan pada tanda yang vital, misalnya suhu tubuh, denyut nadi, sistem pernafasan, tekanan darah hingga kematian.<sup>12</sup>

Ekstrak jahe merah juga memiliki kandungan alkaloid. Banyak alkaloid yang beracun bagi mamalia dan ada juga sebagian besar digunakan sebagai obat. Banyak alkaloid golongan pyrrolizidine bersifat racun terutama terhadap hepar (hepatotoxic), juga dapat merangsang pembentukan kanker (carcinogenic), dapat menyebabkan mutasi sel (mutagenic), dan dapat menyebabkan kelainan janin (teratogenic). Dalam kasus yang serius dapat menyebabkan kerusakan hepar bahkan kematian.<sup>13</sup>

Kenaikan dosis menyebabkan banyak organ yang dikenai sehingga akan timbul kerja yang lebih berat. Pada efek toksik yang menimbulkan kematian, berbagai organ akan mengalami kegagalan satu persatu. Jika zat yang digunakan dalam jumlah besar maka dapat menimbulkan kerusakan. Efek toksik segera terjadi setelah senyawa toksik mencapai organ hati dan ginjal pada konsentrasi yang tinggi.<sup>11</sup> Zat toksik tidak mempengaruhi semua organ secara merata, karena dipengaruhi oleh kepekaan suatu organ, juga tingginya kadar senyawa atau metabolitnya di

organ sasaran. Kadar ini selain bergantung pada dosis yang diberikan juga pada derajat absorpsi, distribusi, pengikatan, dan ekskresi.<sup>5</sup>

## SIMPULAN

Ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) memiliki efek toksisitas sub-akut pada hati hewan mencit (*Mus musculus*) pada dosis 400 mg/kg BB, yaitu skor 3 (degenerasi hidropik) dan dosis 800mg/kg BB menunjukkan skor 4 (nekrosis) di hari ke-28.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa, keluarga penulis dan semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kusumo AR, Farrel YW, Haekal PD, Izzatidiva K, Raihan IS, Shinta SP. Jamu Tradisional Indonesia: tingkatan imunitas tubuh secara alami selama pandemi. *Layanan Masyarakat (Journal of Public Service)* 2020; (4)2: 465-471.
2. Kemenkes RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/187/2017 tentang Formularium Ramuan Obat Tradisional Indonesia. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 2017: 9.
3. Melisa E, Muhaimin, Yuliawati, Fathur S. Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sungkai Terhadap Fungsi Ginjal Mencit Putih Betina. *Majalah Farmasi dan Farmakologi* 2022; 26(1): 32-37.
4. Ditjen POM. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014. Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo. Jakarta: Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI. 2014: 3, 4, 11, 15, 28, 30, 32.
5. Wahyuni FS, Putri IN, Arisanti D. Uji Toksisitas Subkronis Fraksi Etil Asetat Kulit Buah Asam Kandis Terhadap Fungsi Hati Dan Ginjal Mencit Putih Betina. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* 2017; 3(2): 202-212.
6. Purwanto, B. Herbal dan Keperawatan Komplementer. Yogyakarta: Nuha Medika; 2013. p. 108-109.
7. Sadikim RY, Willy S dan Iswinarno DS. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap Jumlah Sel Makrofag dan Pembuluh Darah pada Luka Bersih Mencit (*Mus musculus*) Jantan (Penelitian Eksperimental pada Hewan Coba). *Jurnal Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin* 2018; (30)2: 121-127.
8. Dewi PS, Ma'aruf MT. Red Ginger Rhizome Extract Gel Improves Collagen Density Post Extraction Of Guinea Pig Teeth. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi* 2021; (17)1: 1-8.
9. Dhuha NS, Haeria, Putri HE. Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus spina-christi L.*) Berdasarkan Gambaran Morfologi dan Histologi Hati Mencit. *Ad-Dawaa Journal of Pharmaceutical Sciences* 2019; (2)1: 43-48.
10. Handani KS, Utami WS, Hermansyah B, Normasari R. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) pada Uji Toksisitas Akut. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences* 2018; (4)2: 55-59.
11. Kardela W, Ifora I. Uji Toksisitas Sub Akut Ekstrak Etanol Biji Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Terhadap Fungsi Hati Dan Ginjal Pada Mencit Putih Jantan. *Prosiding PIT.* 2018; p. 574-579.
12. Ibnu A. Pengaruh Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale Rosc*) Terhadap Perubahan Pelebaran Alveolus Paru-Paru Tikus (*Rattus Norvegicus*) yang Terpapar Allethrin. Skripsi. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim; 2010.
13. Nora A, Seprianto. Bioteknologi Bahan Alam. Modul Kuliah Universitas Esa Unggul. Jakarta: Universitas Esa Unggul; 2017. p. 10-11, 23-24.