

**PENGARUH EKSTRAK BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea* L.)**

**TERHADAP NEKROSIS TUBULUS GINJAL**

**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)  
yang Diinduksi *Monosodium Glutamate* (MSG)**

**Skripsi**

Untuk memenuhi persyaratan

Mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**Lola Iva Dewi**  
**30102000101**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**  
**SEMARANG**

**2024**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**PENGARUH EKSTRAK BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea. L*)  
TERHADAP NEKROSIS TUBULUS GINJAL  
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus  
norvegicus*) yang Diinduksi *Monosodium Glutamate* (MSG)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh


**Lola Iva Dewi**  
**30102000101**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
Pada tanggal 18 April 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji :**

Pembimbing I


Penguji I

  
dr. Moch. Agus Suprijono, M.Kes.

  
dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed.

Pembimbing II

Penguji II

  
dr. Arini Dewi Antari, M.Biomed.

  
Drs. Purwito Soegeng P., M.Kes.

Semarang, 22 April 2024  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung  
Dekan



**Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H.**

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Lola Iva Dewi

NIM : 30102000101

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**“PENGARUH EKSTRAK BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea* L.)  
TERHADAP NEKROSIS TUBULUS GINJAL**

**(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Monosodium Glutamate (MSG))”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumber. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 7 Maret 2024



Lola Iva Dewi

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum wr wb*

*Alhamdulillahirobil'alamin*, puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugrah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Pengaruh Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) terhadap Nekrosis Tubulus Ginjal (Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi *Monosodium Glutamate* (MSG))”**. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Skripsi ini dapat diselesaikan oleh penulis karena tidak lepas dari doa, motivasi, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini penulis ingi menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. dr. Moch. Agus Suprijono, M.Kes selaku Dosen Pembimbing I dan dr. Arini Dewi Antari, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, saran, waktu, dan dorongan sehingga penyusunan dari skripsi ini dapat terselesaikan
3. dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed selaku Dosen Penguji I dan Drs. Purwito Soegeng Prasetijono, M.Kes selaku Dosen Penguji II yang telah meluangkan waktu, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan saran dan masukan dalam penyempurnaan skripsi ini.
4. dr. Sumarno, M.Si.Med., Sp. PA. yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

5. Kepala Bagian Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada dan staff serta jajarannya yang telah membantu dan menyediakan tempat untuk penelitian ini dari awal hingga selesai.
6. Kepala Bagian Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada dan staff serta jajarannya yang telah membantu dan menyediakan tempat untuk pembuat preparat penelitian dari awal hingga selesai.
7. Kedua orang tua saya yang saya cintai dan sayangi Bapak Guruh Santoso dan Ibu Rukmi Budi yang telah memberikan doa, motivasi, serta dukungan moral dan spiritual selama penyusunan skripsi ini. Kedua kakak saya yang saya sayangi Azizah Amalia Novia Sani dan Farizal Rivai Adiansyah yang selalu memberikan motivasi, doa, dan dukungan selama penyusunan skripsi ini.
8. Serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik secara langsung dan tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Maka dari itu, penulis berharap saran dan kritik yang membangun untuk perbaikan di masa yang mendatang. Besar harapan saya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta bermanfaat bagi pembaca

*Wassalamu'alaikum wr. wb.*

Semarang, 7 Maret 2024

Penulis



Lola Iva Dewi

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1. Tujuan Umum .....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1. Manfaat Teori.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1. Nekrosis Tubulus Ginjal .....	6
2.1.1. Pengertian.....	6
2.1.2. Patofisiologi .....	6
2.1.3. Gambaran Histopatologi yang Diharapkan .....	8
2.2. Bunga Telang .....	9
2.2.1. Definisi .....	9
2.2.2. Kandungan Kimia Bunga Telang.....	11
2.3. <i>Monosodium Glutamate</i> (MSG).....	14
2.3.1. Definisi .....	14
2.3.2. Metabolisme MSG .....	16

2.3.3.	Mekanisme MSG pada Kerusakan Ginjal .....	17
2.4.	Pengaruh Ekstrak Bunga Telang ( <i>Clitoria ternatae L</i> ) terhadap Nekrosis Tubulus Ginjal.....	22
2.5.	Kerangka Teori.....	25
2.6.	Kerangka Konsep .....	26
2.7.	Hipotesis.....	26
<b>BAB III</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	27
3.2	Variabel dan Definisi Operasional .....	27
3.2.1.	Variabel Penelitian .....	27
3.2.2.	Definisi Operasional.....	27
3.3	Populasi dan Sampel .....	29
3.3.1.	Populasi .....	29
3.3.2.	Sampel.....	29
3.3.3.	Besar Sampel.....	30
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	30
3.4.1.	Instrumen.....	30
3.4.2.	Bahan Penelitian.....	31
3.5	Cara Penelitian .....	31
3.5.1.	Pembuatan Ekstrak Bunga Telang .....	31
3.5.2.	Dosis Penelitian.....	32
3.5.3.	Pengalokasian Subjek.....	32
3.5.4.	Prosedur Penelitian.....	33
3.5.5.	Pengambilan Jaringan dan Pembuatan Preparat.....	34
3.5.6.	Pengamatan Nekrosis Tubulus Ginjal .....	36
3.6	Tempat dan Waktu .....	36
3.6.1.	Tempat Penelitian.....	36
3.6.2.	Waktu Penelitian .....	36
3.7	Alur Penelitian .....	37
3.8	Analisis Hasil .....	38
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>39</b>
4.1	Hasil Penelitian .....	39
4.1.1.	Deksriptif Data .....	40

4.1.2. Analisis Hasil .....	41
4.2 Pembahasan.....	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	48
5.1 Kesimpulan .....	48
5.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA .....	50
LAMPIRAN.....	56





## DAFTAR SINGKATAN



AGC	: <i>Aspartate-glutamate carrier</i>
AKG	: <i>A-ketoglutarate</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
AST	: <i>Aspartate aminotransferase</i>
BCAA	: <i>Branched-chain amino acid</i>
BCKA	: <i>Branched-chain keto acid</i>
BCAT	: <i>Branched-chain aminotransferase</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DNase	: <i>Deoxyribonuclease</i>
DPPH	: <i>2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl</i>
ERK1/2	: <i>Extracellular Signal-Regulated Protein Kinases 1 &amp; 2</i>
EAAC-1	: <i>Excitatory Amino Acid Carrier-1</i>
GC	: <i>Glutamate carrier</i>
GDH	: <i>Glutamate Dehydrogenase</i>
GLT-1	: <i>Glutamate-Aspartate Transporter-1</i>
GLAST-1	: <i>Glutamate Transporter-1</i>
GLU	: <i>Dietary glutamate</i>
HE	: <i>Hematoksin Eosin</i>
IC	: <i>Inhibition Concentration</i>
IRR	: <i>Indonesian Renal Registry</i>
LD	: <i>Lethal Dose</i>
KGDH	: <i>Ketoglutarate Dehydrogenase</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MSG	: <i>Monosodium Glutamate</i>
NaDC-1	: <i>Na-dicarboxylate cotransporter-1</i>
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronik</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
RT	: <i>Replacement Therapy</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
Suclg2	: <i>Succinyl-Coa Ligase</i>
TCA	: <i>Tricarboxylate</i>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1.</b>	Anatomi Tubulus Ginjal.....	8
<b>Gambar 2.2.</b>	Histologi Normal Ginjal Tikus Putih Pewarnaan H&E, Pembesaran 400x .....	8
<b>Gambar 2.3</b>	Nekrosis Tubulus Tikus Putih Pewarnaan H&E, Pembesaran 400x .....	9
<b>Gambar 2.4.</b>	Bunga Telang .....	10
<b>Gambar 2.5.</b>	Bunga Telang Kering .....	11
<b>Gambar 2.6.</b>	Manfaat Senyawa Fenolik.....	12
<b>Gambar 2.7.</b>	Jenis dan Manfaat Flavonoid .....	13
<b>Gambar 2.8.</b>	Metabolisme MSG pada Ginjal.....	17
<b>Gambar 2.9.</b>	Perjalanan Nekrosis.....	19
<b>Gambar 2.10.</b>	Pembagian ROS .....	20
<b>Gambar 2.11.</b>	Struktur Lewis ROS .....	20
<b>Gambar 2.12.</b>	Siklus TCA MSG .....	21
<b>Gambar 2.13.</b>	Mekanisme Kerusakan Ginjal.....	22
<b>Gambar 2.14.</b>	Kerangka Teori.....	25
<b>Gambar 2.15.</b>	Kerangka Konsep .....	26
<b>Gambar 3.1.</b>	Alur Penelitian .....	37
<b>Gambar 4.1.</b>	Grafik bar rerata jumlah nekrosis sel tubulus ginjal .....	40

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 4.1.</b>	Hasil Rerata Jumlah Nekrosis Tubulus Ginjal.....	40
<b>Tabel 4.2.</b>	Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Rerata Jumlah Nekrosis Tubulus Ginjal .....	41
<b>Tabel 4.3.</b>	Hasil Uji Transformasi Data .....	42
<b>Tabel 4.4.</b>	Hasil Uji <i>Kruskal Wallis</i> .....	42
<b>Tabel 4.5.</b>	Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> .....	43



## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Surat Izin Penelitian .....	56
<b>Lampiran 2.</b> <i>Ethical Clearance</i> .....	59
<b>Lampiran 3.</b> Data Penelitian.....	60
<b>Lampiran 4.</b> Gambaran Histopatologi Tubulus Ginjal.....	62
<b>Lampiran 5.</b> Hasil Analisis Data Penelitian .....	65
<b>Lampiran 6.</b> Dokumentasi Penelitian.....	72
<b>Lampiran 7.</b> Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	75



## INTISARI

Gagal ginjal adalah penyakit rusaknya ginjal secara *irreversible* yang mempunyai angka kejadian tinggi. Konsumsi MSG berlebihan menjadi salah satu penyebab terjadinya nekrosis tubulus ginjal. Ekstrak bunga telang mengandung antioksidan sehingga mencegah nekrosis tubulus ginjal. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak bunga telang terhadap nekrosis tubulus ginjal pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi MSG.

Jenis penelitian menggunakan eksperimental dengan rancangan “*post test only randomized control group design*” dengan sampel penelitian 25 ekor tikus putih jantan, dibagi menjadi 5 kelompok secara acak. Dosis induksi MSG adalah sebesar 3 mg/gBB/hari. Pada kelompok P1, P2, dan P3 masing masing akan diberikan ekstrak bunga telang dengan dosis 150 mg/kgBB/hari, 300 mg/kgBB/hari dan 600 mg/kgBB/hari. Setelah perlakuan selama 21 hari dilakukan pembuatan preparat dan pengamatan. Data yang diperoleh diolah menggunakan SPSS versi 29.0 dengan uji *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

Rerata jumlah sel nekrosis tubulus ginjal kelompok kontrol negatif (0 sel), kelompok kontrol positif (9,72 sel), kelompok P1 (6,08 sel), kelompok P2 (1,52 sel), dan kelompok P2 (1,4 sel). Kelompok perlakuan menunjukkan hasil penurunan jumlah sel nekrosis dibanding dengan kelompok kontrol positif. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan hasil signifikan ( $p < 0,05$ ). Uji *Mann-Whitney* menunjukkan perbedaan signifikan rerata jumlah nekrosis tubulus ginjal pada semua pasangan kelompok ( $p < 0,05$ ) kecuali pada pasangan kelompok P2 dan P3 ( $p > 0,05$ ).

Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat pengaruh ekstrak bunga telang terhadap nekrosis pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi MSG.

**Kata kunci:** *Monosodium Glutamate*, Bunga Telang, Nekrosis Tubulus Ginjal

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Gagal ginjal adalah penyakit rusaknya fungsi ginjal secara *irreversible* dan kronis yang menyebabkan bergantungnya pasien pada *replacement therapy* (RT) (Soeli et al., 2021). Konsumsi MSG yang berlebih dan dalam jangka waktu yang lama akan berpengaruh terhadap fungsi ekskresi ginjal. Terutama pada sel epitel tubulus proksimal ginjal, struktur inilah yang rentan terhadap zat toksik hasil metabolisme MSG yang kemudian akan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) (V. Kumar et al., 2017). *Monosodium glutamate* (MSG) adalah salah satu penyedap makanan dan penguat rasa yang paling banyak digunakan dalam masakan yang didalamnya terkandung asam glutamat, H<sub>2</sub>O, dan natrium (Hussin et al., 2021; Kurtanty et al., 2018). Bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) adalah salah satu tanaman herbal yang memiliki potensi baik di bidang pengobatan sebagai antioksidan (Oguis et al., 2019). Hal ini dikarenakan kandungan zat antosianin dan flavonoid lainnya (Chayaratanasin et al., 2015; Putu Anggun Cipta Rosalita Jelantik dan Cahyaningsih, 2022). Dengan demikian, perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak bunga telang terhadap nekrosis pada tubulus ginjal.

Kematian yang disebabkan oleh gagal ginjal menurut WHO menyumbang sekitar 850.000 kematian tiap tahunnya (Arunachalam et al., 2021). Berdasarkan data dari *Indonesian Renal Registry* (IRR) pada tahun

2016, 98% pasien dengan gagal ginjal menjalani terapi hemodialisis dan sisanya menjalani terapi peritoneal dialisis serta transplantasi ginjal (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018; Rasyid et al., 2022; Suhardjono, 2014). Namun, beban biaya pengobatan tersebut cukup besar dan dapat mempengaruhi kualitas hidup dari pasien gagal ginjal (Krishnan et al., 2020). Lamanya proses dan banyaknya frekuensi hemodialisis juga menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien. Konsumsi MSG di Indonesia menunjukkan bahwa terdapat adanya peningkatan tiap tahunnya. Peningkatan total produksi dari MSG di Indonesia yang mencapai 254.900 ton per tahunnya dengan rata-rata konsumsi mencapai 24,1% pertahun (Munasiah, 2020; Riskesdas, 2018). Studi menunjukkan bahwa pemberian MSG sebanyak 3 mg/gBB/hari selama 21 hari sudah mempunyai efek toksik yang mempengaruhi gambaran histopatologi berupa nekrosis dari ginjal tikus (Abd-Elkareem et al., 2022). Pemberian ekstrak bunga telang sebesar 10 mg/kgBB/hari, 50 mg/kgBB/hari dan 100 mg/kgBB/hari selama 28 hari dapat mempengaruhi gambaran histopatologi testis tikus (Iamsaard et al., 2014). Literatur menunjukkan efek antioksidan bunga telang terbukti bahwa pemberian ekstrak bunga telang sebanyak 100 mg/kg/hari selama 7 hari dapat menurunkan kadar ureum darah sehingga bunga telang dengan efek antioksidannya diharapkan mampu menjadi alternatif pengobatan untuk gagal ginjal (Nuryadin Zain et al., 2021).

Konsumsi MSG mempengaruhi berbagai fungsi fisiologis pada manusia, salah satunya pada organ ginjal. MSG dalam darah berdisosiasi

menjadi sodium dan *glutamate*. *Glutamate* akan difiltrasi pada korpuskulum ginjal dan diteruskan melewati tubulus pada korteks ginjal sehingga menyebabkan ginjal menjadi rentan terhadap efek toksik MSG (Aidaros et al., 2019). MSG juga meningkatkan hiperselularitas pada glomerulus ginjal, perubahan sitoarsitektur ginjal, menimbulkan edema pada sel tubulus ginjal dan infiltrasi dari sel inflamasi pada korteks ginjal, dan akhirnya dapat mendegenerasi tubulus ginjal serta menyebabkan kesetimbangan redoks terganggu yang kemudian akan memulai adanya respons peradangan yang meningkatkan kerentanan jaringan ginjal terhadap peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan modifikasi protein, yang menyebabkan kematian sel hingga gagal ginjal (Arunachalam et al., 2021; Onyesife et al., 2023). MSG menyebabkan adanya produksi berlebih dari radikal bebas dan berkurangnya antioksidan endogen untuk menangkal radikal bebas (Sharma, 2015). Bagian dari ginjal yang paling rentan terhadap zat toksik dan radikal bebas adalah tubulus ginjal. Hal ini disebabkan akibat banyaknya mitokondria pada sel tubulus ginjal dan proses reabsorpsi pada ginjal membutuhkan energi yang paling banyak sehingga banyak membutuhkan ATP yang apabila mengalami kerusakan akan dapat merusak fungsi ginjal (Eirin, Lerman dan Lerman, 2017).

Antioksidan dapat berperan aktif dalam menangkal stress oksidatif dengan cara melakukan pengikatan terhadap radikal bebas, menghambat enzim oksidatif, mengikat ion logam, dan menjadi enzim kofaktor antioksidan. Zat antioksidan pada bunga telang ini dapat dijadikan alternatif



untuk menjadi nefroprotektor. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang sebanyak 300 mg/kgBB/hari dan 600 mg/kgBB/hari selama 21 hari dapat berperan sebagai antioksidan dengan menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) (Putri, Wasita dan Indarto, 2023). Studi lain juga menunjukkan adanya manfaat nefroprotektif dari ekstrak bunga telang dengan induksi CCl<sub>4</sub> ditandai penurunan sel-sel inflamasi dan nekrosis pada tubulus ginjal tikus (Chandra, 2019). Namun, belum ada studi yang melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak bunga telang terhadap nekrosis tubulus ginjal pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi MSG . Berdasarkan uraian masalah di atas, peneliti tertarik dalam melakukan penelitian terkait pengaruh pemberian ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) terhadap nekrosis tubulus ginjal pada tikus putih.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) terhadap nekrosis tubulus ginjal pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *monosodium glutamate* (MSG)?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) terhadap nekrosis tubulus ginjal pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *monosodium glutamate* (MSG).

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Mengetahui rerata sel nekrosis tubulus ginjal tiap-tiap kelompok
- 1.3.2.2. Memperoleh nekrosis tubulus ginjal pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang hanya diinduksi MSG.
- 1.3.2.3. Memperoleh nekrosis tubulus ginjal pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi MSG dan diberi ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) dengan dosis 150 mg/kgBB/hari, 300 mg/kgBB/hari, 600 mg/kgBB/hari.

## 1.4. Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Manfaat Teori

Sebagai masukan dan tambahan informasi pengembangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) terhadap nekrosis pada tubulus ginjal.

### 1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian dapat menjadi bahan yang patut dipertimbangkan dalam memanfaatkan bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) sebagai upaya preventif penanganan penyakit ginjal.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Nekrosis Tubulus Ginjal**

##### **2.1.1. Pengertian**

Nekrosis adalah suatu bentuk kematian sel yang ditandai dengan hancurnya membran sel dan kebocoran enzim seluler yang akhirnya tercernanya sel. Nekrosis memunculkan reaksi peradangan yang diinduksi oleh zat yang dilepaskan dari sel yang mati dan berfungsi untuk menghilangkan zat sisa dan memulai proses perbaikan selanjutnya. Enzim yang bertanggung jawab untuk mencerna sel bersama dari lisosom, atau bersalah dari sel yang sekarat, dan bisa juga bersalah dari leukosit yang terekrut sebagai bagian dari reaksi peradangan yang muncul. Nekrosis merupakan puncak dari cedera sel *reversible* yang tidak dapat diperbaiki kembali (V. Kumar et al., 2017)

##### **2.1.2. Patofisiologi**

Tahapan nekrosis ditandai dengan adanya gambaran piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Piknosis digambarkan dengan pengecilan dari penyusutan nukleus dan peningkatan basophil; di mana DNA berkondensasi menjadi massa menyusut yang gelap. Nukleus yang mengalami piknosis selanjutnya terfragmentasi yang dinamakan karioreksis. Pada akhirnya, nukleus mengalami kariolisis di mana basophil memudar karena tercernanya DNA oleh aktivitas dari *deoxyribonuclease (DNase)* (Kumar et al., 2017).

Nekrosis tubular akut adalah salah satu jenis kerusakan dari organ ginjal yang dapat ditunjukkan dengan adanya kerusakan, nekrosis sel epitel tubulus, dan turunnya fungsi ginjal secara akut. Nekrosis tubular akut adalah penyebab yang paling sering pada *Acute Kidney Injury* (AKI). Iskemik ginjal, sepsis, dan nefrotoksin adalah penyebab mayor dari nekrosis tubular akut. Nekrosis tubular akut yang disebabkan oleh iskemia dan nefrotoksin adalah penyebab yang paling sering pada AKI yang merupakan suatu sindrom klinis umum yang ditandai dengan penurunan tiba tiba atau hilangnya fungsi ginjal. AKI tidak hanya berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas tetapi juga meningkatkan risiko dari terjadinya penyakit ginjal kronik (PGK). Nekrosis tubular akut ini terjadi dalam beberapa fase. Pada fase awal, terjadinya hipoksia berkepanjangan yang diikuti dengan iskemia menyebabkan cedera pada endotel ginjal dan sel epitel tubulus dengan kombinasi adanya nekrosis dan apoptosis. Saat semakin memburuknya cedera, pengeluaran dari sitokin pro-inflamasi menginduksi kaskade inflamasi. Debris nekrotik seluler dapat menyebabkan obstruksi intratubular. Pada fase pemeliharaan terjadi perbaikan sel, apoptosis, dan proliferasi untuk mempertahankan integritas sel dan tubulus. Selama fase pemulihan, tekanan darah kembali pada angka normal. Selain itu juga terjadinya perbaikan homeostatis dan polaritas dari sel-sel (Kellum et al., 2021).

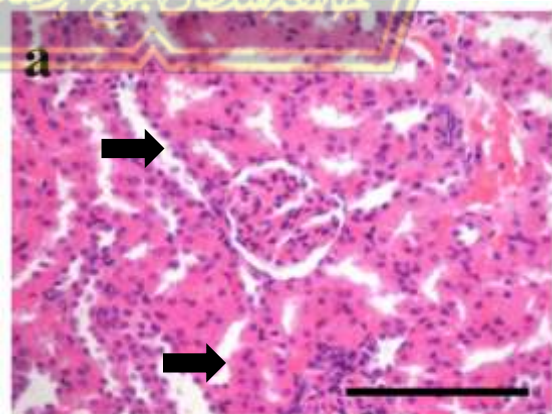
### 2.1.3. Gambaran Histopatologi yang Diharapkan

Ginjal dibagi menjadi bagian luar yaitu korteks dan bagian dalam yaitu medulla. Di bagian luar, korteks dilapisi oleh jaringan ikat kapsula, jaringan ikat perirenal, dan jaringan adiposa. Pada korteks ini dapat ditemukan tubulus ginjal dan glomerulus ginjal.



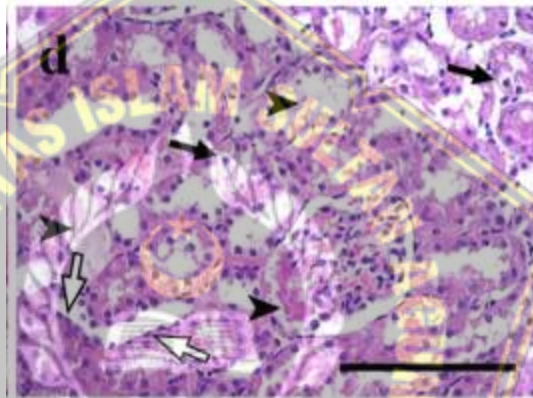
**Gambar 2.1.** Anatomi Tubulus Ginjal  
(Tortora & Derrickson, 2014)

Berikut adalah gambaran histologi ginjal normal. Tubulus ginjal ditunjukkan dengan panah hitam.



**Gambar 2.2.** Histologi Normal Ginjal Tikus Putih Pewarnaan H&E,  
Pembesaran 400x  
(Abd-Elkareem et al., 2022)  
Panah hitam: Tubulus ginjal

Gambaran nekrosis pada tubulus ginjal dengan pembesarannya yang berbeda dapat dilihat pada Gambar 2.3. di mana terdapat gambaran degenerasi dari sel tubulus ginjal, sel yang mengalami nekrosis, dan sitoplasma yang mengalami vakuolasi ditunjukkan dengan panah hitam serta epitel yang rata ditunjukkan dengan panah putih serta gumpalan hialin pada lumen tubulus ginjal yang ditunjukkan dengan kepala panah hitam (Abd-Elkareem et al., 2022).



**Gambar 2.3** Nekrosis Tubulus Tikus Putih Pewarnaan H&E, Pembesaran 400x (Abd-Elkareem et al., 2022)

Panah hitam : vakuolasi sel  
 Panah putih : epitel rata  
 Kepala panah : panah hitam

## 2.2. Bunga Telang

### 2.2.1. Definisi

Bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) adalah sebuah tumbuhan dari famili Fabaceae atau polong-polongan. Tanaman ini mempunyai sifat merambat menahun dan dapat ditemukan tumbuh di berbagai wilayah yang memiliki iklim tropis dan subtropis. Seluruh bagian dari bunga telang diyakini memiliki potensi efek menyembuhkan.

Beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa kelopak bunga telang memiliki kemampuan sebagai agen antioksidan, antiobesitas, antikanker, antidiabetes, antiinflamasi, dan antibiotik (Marpaung, 2020).

Bunga telang ini memiliki ciri warna yang sangat beragam mulai dari putih, ungu muda, dan biru muda hingga biru tua. Bunga telang inipun bisa dalam bentuk tunggal atau berpasangan. Pedikel dari bunga telang dapat tumbuh hingga panjang 4-9 mm dan panjang bracteolesnya sekitar 12mm. Bunga telang ini dapat mengandung 6 sampai 8 biji yang berwarna coklat atau hitam (Ezzudin M. dan Rabeta, 2018). Ciri fenotipik lainnya adalah mempunyai batang ramping yang berbulu halus dengan daun-daunnya yang berhelai-helai yang berbentuk elips (John Sushma et al., 2016). Berikut gambar dari bunga telang yang sudah dideskripsikan di atas.



**Gambar 2.4.** Bunga Telang  
(Dokumentasi Pribadi,2024)

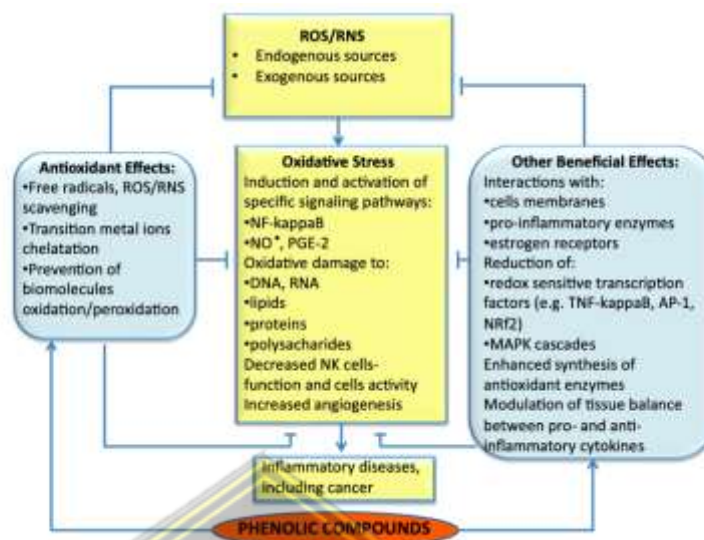


**Gambar 2.5.** Bunga Telang Kering  
(Dokumentasi Pribadi, 2024)

### **2.2.2. Kandungan Kimia Bunga Telang**

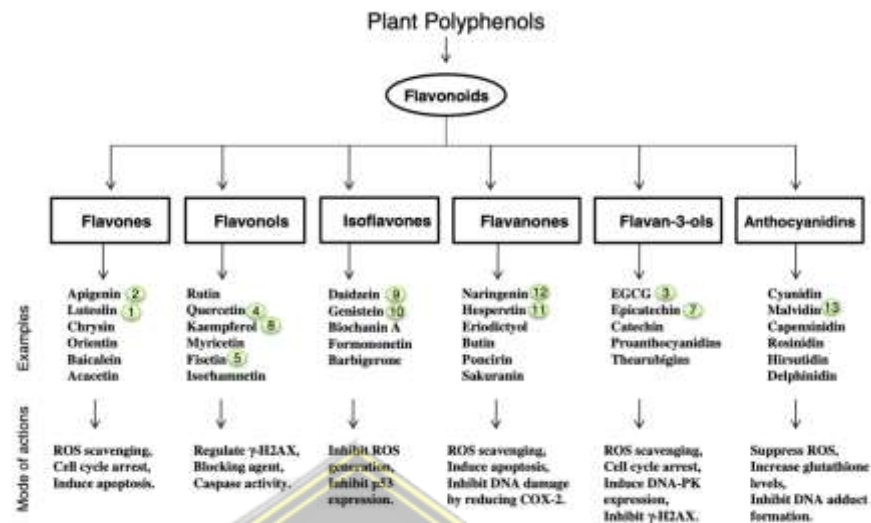
Banyak penelitian yang sudah meneliti dari kandungan kimia bunga telang dan aktivitas antioksidannya. Beberapa evaluasi fitokimia pada bagian bunga telang ini membuktikan bahwa terdapat metabolit-metabolit yang dapat berfungsi sebagai antioksidan. Salah satu penelitian menunjukkan bahwa kandungan senyawa fenolik pada ekstrak etanol dari bunga telang mempunyai kemampuan dalam menghambat radikal bebas sehingga mengindikasikan bahwa bunga telang mempunyai sifat antioksidan yang kuat (Putra Tuan et al., 2021). Berdasarkan dari struktur kimia dari senyawa fenolik ini, lima kelas dari senyawa fenolik dibedakan menjadi lebih dari sepuluh seperti flavonoid, asam fenolik, tannin, dan lignin. Berikut adalah gambar dari manfaat senyawa fenolik (Kruk et al., 2022) .





**Gambar 2.6.** Manfaat Senyawa Fenolik  
(Kruk et al., 2022)

Bunga telang ini sendiri mempunyai kandungan antioksidan yang natural seperti flavonoid, antosianin, asam fenolik, glikosid, dan prosianidin. Suatu penelitian menunjukkan bahwa pigmen antosianin pada bunga telang menyebabkan tingginya aktivitas antioksidan dibandingkan dengan tumbuhan lainnya, Flavonoid adalah senyawa fenolik yang sudah diindikasi mempunyai aktivitas antioksidan, menghilangkan radikal bebas, antiinflamasi, hepatoprotektif, dan aktivitas antivirus. Senyawa flavonoid ini sebenarnya adalah sebagai penjaga tanaman dari stress yang berasal dari lingkungan. Kemudian, antosianin pada tanaman berfungsi sebagai protector tanaman dari sinar UV karena antosianin mengandung antioksidan yang tinggi. Mekanisme aksi dari flavonoid ini dapat dilihat pada gambar di bawah ini (George, Dellaire, dan Rupasinghe, 2017).



**Gambar 2.7.** Jenis dan Manfaat Flavonoid  
(George et al., 2017)

Stres oksidatif adalah kondisi tidak seimbangannya produksi spesies oksigen reaktif dengan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh. Spesies oksigen reaktif (ROS) seperti hidrogen peroksida, anion superoksida, dan radikal hidroksil biasanya dihasilkan dalam tubuh manusia melalui proses metabolisme aerobik. Kondisi stres oksidatif yang naik dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit degeneratif. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa mengonsumsi antioksidan dapat memiliki potensi untuk mencegah penyakit yang terkait dengan stres oksidatif (Marpaung, 2020).

Aktivitas antioksidan dari bunga telang ini sudah terdapat penelitiannya. Penelitian mengenai aktivitas antioksidan dari 15 jenis bunga menyatakan jika ekstrak bunga telang adalah salah satu bunga dengan aktivitas antioksidan paling tinggi. IC50 (*inhibitor concentration*) merupakan banyak konsentrasi larutan dari sampel

tertentu yang diperlukan agar dapat menghambat 50% radikal bebas DPPH. Terdapat penelitian yang membuktikan bahwa IC<sub>50</sub> dari ekstrak metanol bunga telang yaitu sebanyak 95,3 mg/ml dibandingkan dengan IC<sub>50</sub> vitamin C yang sebanyak 70,80 mg/ml. Kemudian penelitian yang menunjukkan hasil bahwa IC<sub>50</sub> ekstrak air bunga telang sebanyak 84,15 µg/ml sedangkan itu IC<sub>50</sub> asam askorbat sebanyak 5,34 µg/ml. Akan tetapi, terdapat penelitian yang menunjukkan hasil bahwa kemampuan ekstrak bunga telang dalam mereduksi radikal bebas lebih tinggi apabila dibandingkan dengan vitamin C. Selain itu, suatu penelitian menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang mempunyai kemampuan efektif dalam melindungi sel kulit dari stress oksidatif akibat hydrogen peroksida dan sinar ultraviolet (Marpaung, 2020). Ekstrak bunga telang ini telah dilakukan uji toksisitas pada tikus dengan LD<sub>50</sub> selama 14 hari di mana pemberian ekstrak bunga telang sebanyak >2000 mg/kgBB masuk ke dalam kategori “toksik ringan”. Efek toksisitas ini berupa pengamatan pada mata, kulit, bulu, kelesuan pada tikus, diare, temor, kejang bahkan kematian (Dewi et al., 2023).

### **2.3. *Monosodium Glutamate* (MSG)**

#### **2.3.1. Definisi**

*Monosodium glutamate* (MSG) adalah natrium garam dari asam amino yang dikenal sebagai asam glutamat. Asam glutamat atau glutamat adalah salah satu jenis asam amino yang paling umum

dijumpai dalam alam. Asam glutamat merupakan komponen utama dalam banyak protein dan peptida, dan bisa ditemukan di sebagian besar jaringan. Produksi MSG dilakukan secara komersial melalui proses fermentasi molase, namun juga terdapat dalam berbagai produk yang berasal dari protein yang mengalami proses fermentasi, seperti kecap. Komponen utama dari berbagai produk makanan yang kaya protein, seperti daging, ikan, susu, dan beberapa jenis sayuran adalah asam glutamat. Namun, hanya bentuk bebas dari asam glutamat yang memiliki pengaruh pada reseptor *glutamate*. Ketika asam glutamat ini terikat dengan asam amino lain dalam protein, maka tidak akan merangsang reseptor *glutamate* (Bera et al., 2017). MSG ini berbentuk seperti bubuk kristal yang sudah lama dimanfaatkan untuk penambah rasa pada makanan.

MSG ini dimanfaatkan menjadi penambah rasa karena kandungan asam glutamatnya yang mempunyai efek demikian. Komposisi dari MSG ini terdiri dari 78% glutamat, 12% natrium, dan 10% air. Mekanisme MSG dalam memberikan tambahan rasa adalah dengan MSG yang apabila larut dalam air liur atau saliva akan berdisosiasi menjadi bentuk anion dari glutamat. Zat glutamat ini nantinya dapat membuka *channel*  $Ca^{2+}$  pada neuron-neuron yang terletak pada sel-sel reseptor pengecap di lidah yang menyebabkan  $Ca^{2+}$  dapat berpindah ke dalam sel dan menyebabkan adanya depolarisasi reseptor dan potensial aksi yang akan disalurkan ke otak

dan dapat diinterpretasikan menjadi rasa yang enak (Yonata dan Iswara, 2016).

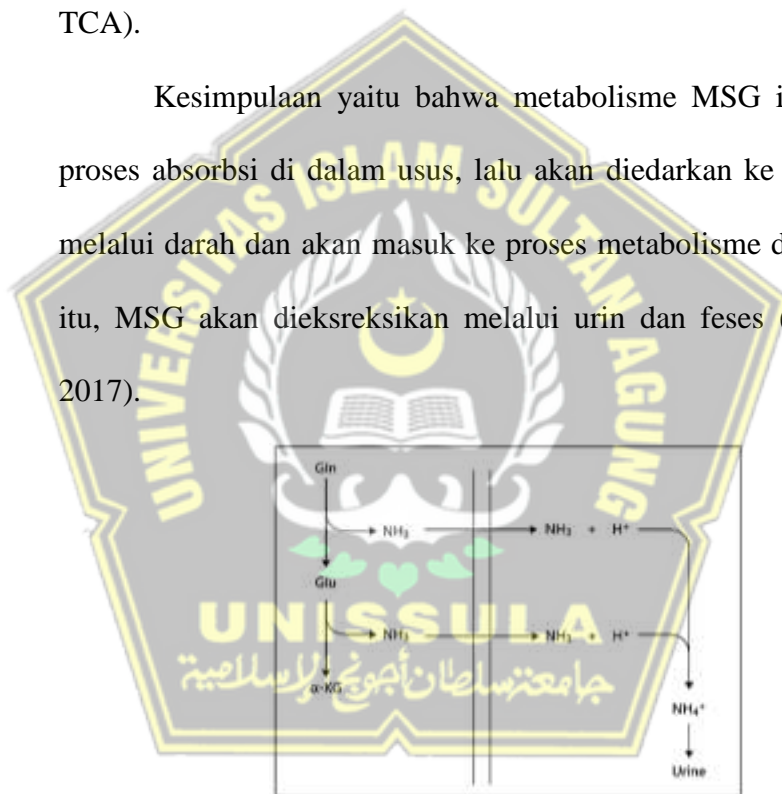
### 2.3.2. Metabolisme MSG

MSG yang sudah dikonsumsi nantinya akan mengalami metabolisme di dalam tubuh. Metabolisme dari MSG ini sendiri dimulai ketika MSG yang dikonsumsi larut ketika bercampur dengan air ataupun saliva akan berdisosiasi. Senyawa MSG yang semula berbentuk garam bebas akan berubah menjadi anion dari *glutamate* (Yonata dan Indah, 2016). Dapat disimpulkan bahwa konsumsi MSG ini akan memproduksi *glutamate* bebas yang dapat mengaktifkan reseptor glutamat. Kemudian nantinya MSG akan diteruskan ke saluran pencernaan. Beberapa bagian dari glutamat ini akan berikatan dengan usus kecil dan sebagian besar lainnya akan dilepaskan ke dalam peredaran darah (Dewi Fortuna et al., 2021).

Usus kecil merupakan tempat yang digunakan untuk melakukan katabolisme dari beberapa asam amino terutama asam amino *non-essensial* contohnya seperti *glutamine*, *glutamate*, dan *aspartate*. Setelah masuk ke usus kecil, glutamat akan ditranspor dari usus ke lumen melalui membrane apikal. Transport utama dari glutamat (GLU) adalah EAAC-1, GLT-1, dan GLAST-1. Setelah mencapai di dalam enterosit dari usus kecil, katabolisme dilakukan di dalam sitosol dan mitokondria. Proses ini dinamakan sebagai transaminasi. Transaminasi ini dilakukan dengan bantuan dari beberapa enzim seperti *aminotransferase*, *glutamate dehidrogenase*

(GDH), dan *alanin aminotransferase*.  $\alpha$ -Ketoglutarate (AKG) adalah produk terakhirnya yang kemudian akan dimetabolisme dengan memasuki siklus asam trikarboksilat (siklus TCA) menjadi karbondioksida. Selain itu, AKG dapat masuk ke enterosit melalui transpor menggunakan NaDC-1. Selanjutnya glutamate akan diubah menjadi karbondioksida melalui siklus asam trikarboksilat (siklus TCA).

Kesimpulan yaitu bahwa metabolisme MSG ini mengalami proses absorpsi di dalam usus, lalu akan diedarkan ke seluruh tubuh melalui darah dan akan masuk ke proses metabolisme di hati. Setelah itu, MSG akan diekskresikan melalui urin dan feses (Kazmi et al., 2017).

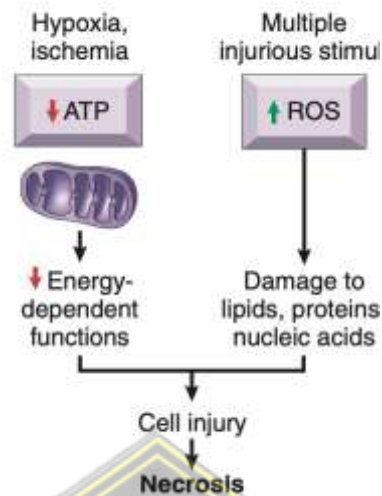


**Gambar 2.8.** Metabolisme MSG pada Ginjal  
(Sharma, 2015)

### 2.3.3. Mekanisme MSG pada Kerusakan Ginjal

Metabolisme dari makanan dan faktor-faktor ekstraseluler dan intraseluler seperti hormon, sitokin, dan proses detoksifikasi akan berpengaruh pada produksi stress oksidatif (Sharma et al., 2013). Pada

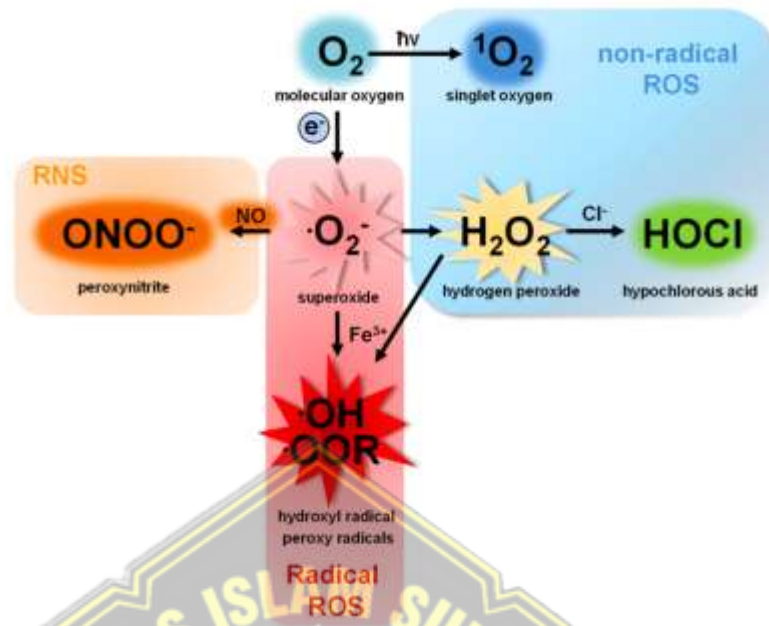
kondisi fisiologisnya, dalam proses metabolisme ini terjadi proses eliminasi. Salah satu cara mengeliminasi dari hasil metabolisme MSG ini dengan mengeluarkannya melalui urin. Pembentukan urin ini terjadi pada ginjal sehingga metabolisme zat sisa MSG ini akan berpengaruh pada ginjal. Metabolisme glutamat pada ginjal yang berlebih pada asupan MSG yang kronis dapat menjadi sumber dari ROS (*reactive oxygen species*). MSG dapat menyebabkan produksi dari radikal bebas menjadi meningkat dan antioksidan endogen pada tubuh tidak dapat memenuhi kebutuhan tubuh (Masre et al., 2019). Radikal bebas merupakan spesies kimia yang mempunyai satu elektron bebas. Keadaan ini adalah keadaan yang tidak stabil sehingga memudahkan radikal bebas ini beraksi dengan berbagai molekul. Maka dari itu, jika radikal bebas ini diproduksi di dalam sel dapat menyerang asam nukleat dan bermacam-macam protein seluler dan lipid. Ditambah dengan radikal bebas mempunyai kemampuan untuk memulai reaksi dengan molekul di sel yang menyebabkan terproduksinya radikal bebas dengan jenis lain yang dapat berimbas dengan terbentuknya rantai kerusakan. Efek dari ROS ini berupa peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan kerusakan pada protein. Hal ini kemudian akan berakibat dengan kerusakan sel dan selanjutnya terjadinya nekrosis. Berikut ada mekanisme dari kerusakan sel yang berakibat nekrosisnya sel (V. Kumar et al., 2017).



**Gambar 2.9.** Perjalanan Nekrosis  
(V. Kumar et al., 2017)

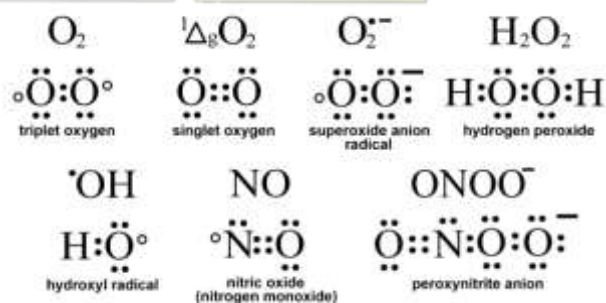
ROS (*reactive oxygen species*) adalah spesies molekul yang dihasilkan dari oksigen molekular dalam 4 langkah reduksi 1 elektron berturut-turut yang biasanya terjadi di mitokondria. Terdapat 3 jenis utama dari ROS yaitu anion superoksida ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrogen perioksida ( $H_2O_2$ ), dan hidroksil ( $OH$ ).  $OH$  dan  $O_2^{\cdot-}$  disebut sebagai radikal bebas karena merupakan senyawa yang mengandung oksigen dengan sifat reaktif (Collin, 2019). Berikut adalah gambar pembagian ROS .





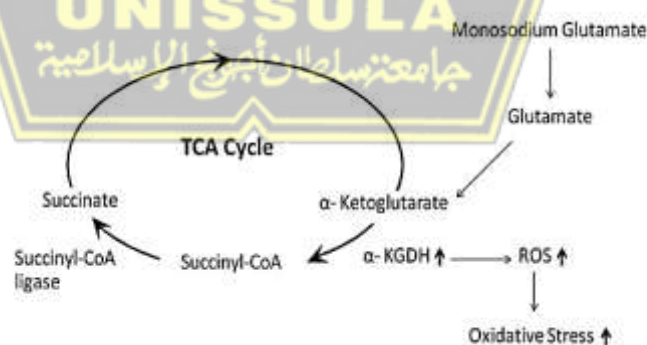
**Gambar 2.10.** Pembagian ROS  
(Herb & Schramm, 2021)

Senyawa dari  $O_2^{\cdot -}$  dan  $H_2O_2$  mempunyai andil dalam reaksi redoks di mitokondria yang akan meningkat apabila terjadi stress oksidatif seperti contohnya akibat macam-macam penyakit atau stimulus-stimulus. Stress oksidatif merefleksikan keadaan terjadinya ketidakseimbangan antara produksi ROS dan aksi dan antioksidan endogen dalam menetralkan ROS (Collin, 2019).



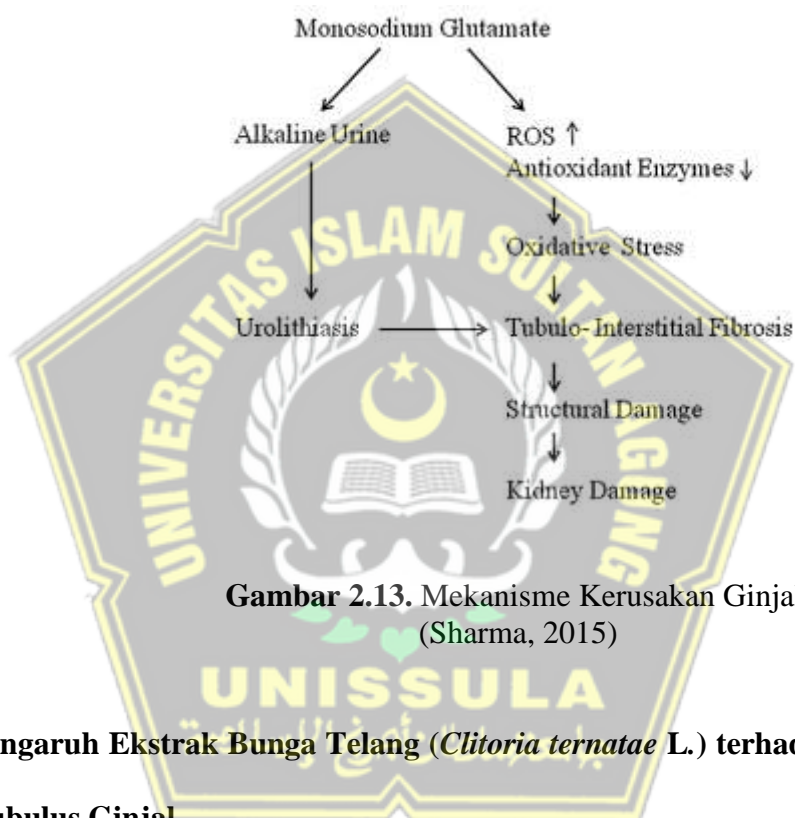
**Gambar 2.11.** Struktur Lewis ROS  
(Demidchik, 2015)

Ginjal adalah organ yang rentan terhadap stress oksidatif akibat dari tingginya reaksi oksidasi yang terjadi pada mitokondria selama proses detoksifikasi dan metabolisme berlangsung. Mekanisme dari MSG dapat menyebabkan peningkatan ROS sudah diteliti. Pada metabolisme MSG ini salah satu prosesnya adalah terjadinya siklus TCA. Peningkatan signifikan dalam ekspresi enzim  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenasi (KGDH) dan suksinil-CoA ligase (Suc1g2) menyatakan bahwa pemberian MSG dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan percepatan siklus TCA. Peningkatan ini diduga akibat dari percepatan katabolisme asam amino seperti glutamat. Peningkatan  $\alpha$ -KGDH ini diduga dapat berhubungan produksi ROS akibat konsumsi MSG (Sharma et al., 2014). Pada suatu studi, marker lipid perioksidasi dilaporkan meningkat pada ginjal tikus yang diberikan MSG di mana hal ini mengindikasikan terjadinya peningkatan stress oksidatif (Paul et al., 2012).



**Gambar 2.12.** Siklus TCA MSG  
(Paul et al., 2012)

Peningkatan stress oksidatif dari ginjal ini akan berakibat pada kerusakan sel sehingga pada akhirnya sel dapat mati. Pada suatu penelitian, terbukti bahwa pemberian MSG pada ginjal tikus dapat menyebabkan perubahan yang dijelaskan pada gambar di bawah ini (Sharma, 2015).



**Gambar 2.13.** Mekanisme Kerusakan Ginjal  
(Sharma, 2015)

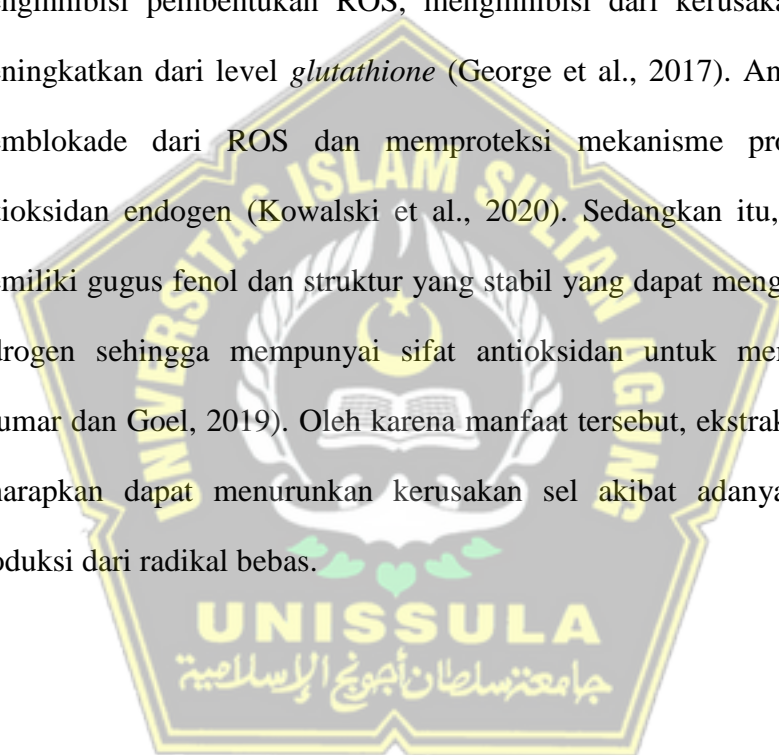
#### **2.4. Pengaruh Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatae* L.) terhadap Nekrosis Tubulus Ginjal**

Bunga telang diketahui mempunyai manfaat karena kandungannya yang berguna untuk menghilangkan radikal bebas (Ezzudin M dan Rabeta, 2018). Senyawa fenolik yang terdiri dari flavonoid, antosianin, dan asam fenolik berkontribusi pada kapabilitas antioksidan yang tinggi pada bunga telang (Jamsari et al., no 2021). Kerusakan sel yang diakibatkan oleh radikal bebas bisa diakibatkan oleh beberapa keadaan salah satunya adalah adanya

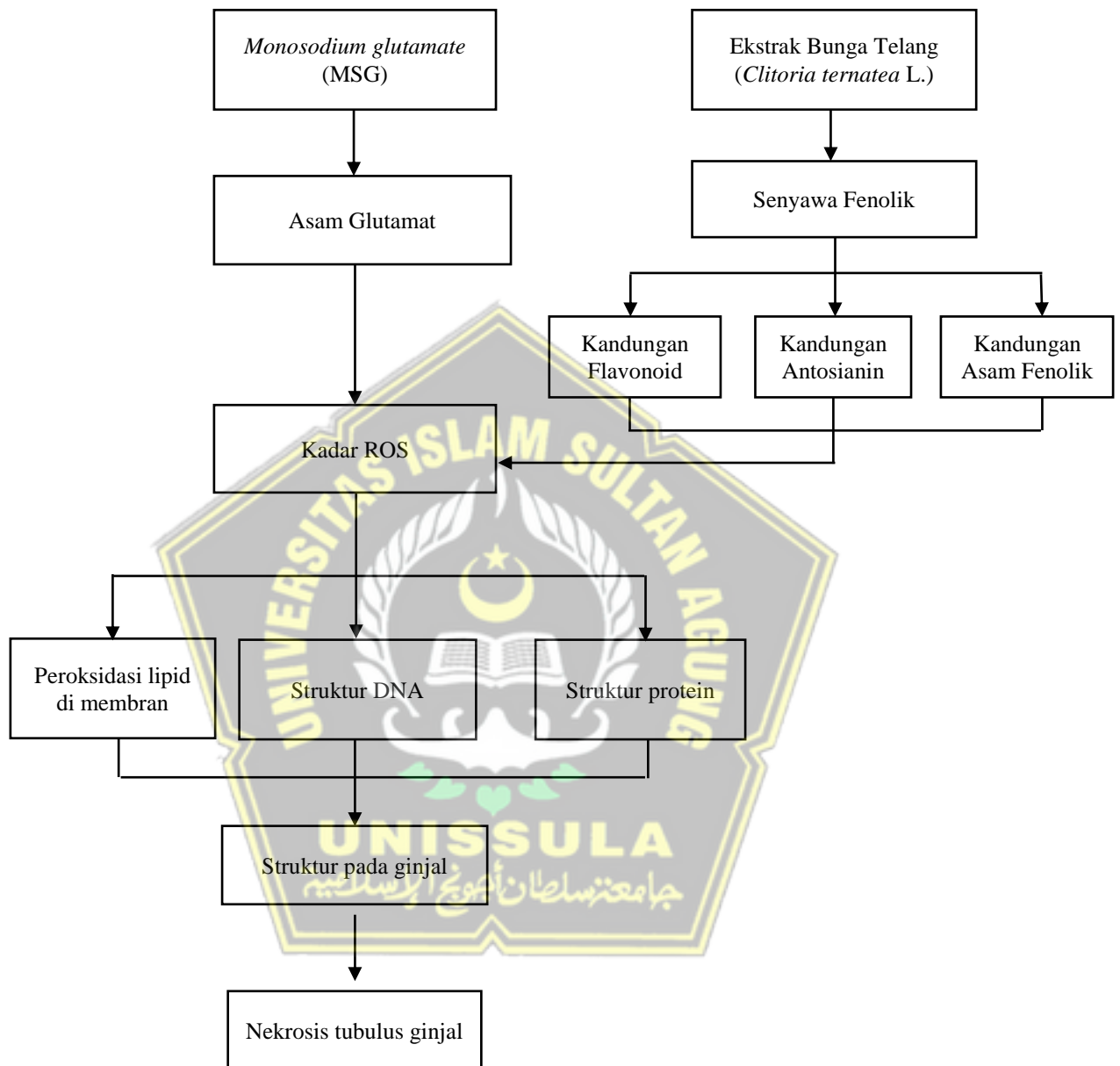
zat toksik. Kerusakan sel ini dapat menyebabkan kematian sel yang dapat terjadi melalui nekrosis, apoptosis, atau pola campuran nekroptosis (V. Kumar et al., 2017).

Ginjal merupakan organ yang berguna untuk ekskresi dari hasil metabolit-metabolit pada tubuh manusia tidak terkecuali pada hasil metabolisme dari MSG. Salah satu komponen dari MSG adalah asam glutamat yang jika dimetabolisme menyebabkan peningkatan kadar ROS yang berlebihan serta penurunan pada antioksidan endogen pada tubuh yang dapat menyebabkan kerusakan sel pada ginjal. Kelebihan ROS menyebabkan kerusakan oksidatif pada molekul-molekul penting dalam sel, seperti DNA, protein, asam nukleat, dan lapisan lipid membran yang berujung kepada kematian sel ginjal dan nekrosis. Bahkan pada skala yang besar, ginjal dapat rusak sehingga menyebabkan fungsinya terganggu dan menyebabkan gagal ginjal. Literatur menyebutkan bahwa tubulus merupakan struktur dari ginjal yang rentan terkena zat-zat toksik (V. Kumar et al., 2017). Salah satu penyakit yang terjadi akibat rusaknya dari ginjal adalah nekrosis tubular akut yang nantinya jika tidak diatasi akan menyebabkan gagal ginjal. Meskipun penyebab dari nekrosis tubular akut ini adalah multifaktorial, zat-zat toksik adalah satu satu dari etiologinya. Maka dari itu, antioksidan eksogen ini diperlukan dalam mencegah terjadinya kerusakan sel hingga nekrosis pada ginjal. Senyawa fenolik dari bunga telang yang berupa flavonoid, antosianin, dan asam fenolik diharapkan dapat memberikan efek antioksidan pada tubulus ginjal yang terpapar zat toksik dari hasil metabolisme MSG. Suatu studi menyatakan bahwa senyawa fenolik ini mempunyai beberapa

keuntungan yaitu untuk memerangi radikal bebas, menghambat dari oksidasi biomolekul, dan mengurangi faktor transkripsi yang sensitif terhadap reaksi redoks (Kruk et al., 2022). Senyawa fenolik dalam memerangi ROS adalah dengan cara melakukan transfer atom hidrogen, transfer elektron *single*, transfer elektron kehilangan proton sequens, dan kelasi logam transisi (Zeb, 2020). Flavonoid dapat memerangi radikal bebas, menginduksi apoptosis, menghambat pembentukan ROS, menghambat dari kerusakan DNA, dan meningkatkan dari level *glutathione* (George et al., 2017). Antosianin dapat memblokir dari ROS dan memproteksi mekanisme produksi enzim antioksidan endogen (Kowalski et al., 2020). Sedangkan itu, asam fenolik memiliki gugus fenol dan struktur yang stabil yang dapat menghasilkan atom hidrogen sehingga mempunyai sifat antioksidan untuk memerangi ROS (Kumar dan Goel, 2019). Oleh karena manfaat tersebut, ekstrak bunga telang diharapkan dapat menurunkan kerusakan sel akibat adanya peningkatan produksi dari radikal bebas.

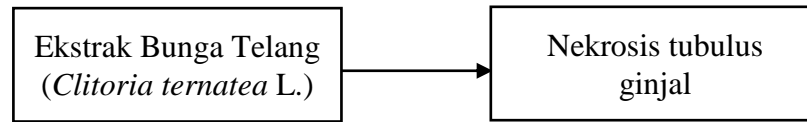


## 2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.14. Kerangka Teori

## 2.6. Kerangka Konsep



**Gambar 2.15.** Kerangka Konsep

## 2.7. Hipotesis

Terdapat pengaruh ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) terhadap nekrosis tubulus ginjal tikus putih jantan galur wistar (*Rattus novergicus*) yang diinduksi *monosodium glutamate* (MSG).



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorium dengan *post test only randomized control group design* pada tikus putih jantan *Rattus norvegicus*. Perlakuan penelitian ini adalah induksi *monosodium glutamate* (MSG) dan pemberian ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) terhadap tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

#### **3.2 Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel Penelitian**

###### **3.2.1.1. Variabel Bebas**

Ekstrak bunga telang.

###### **3.2.1.2. Variabel Terikat**

Nekrosis tubulus ginjal.

###### **3.2.1.3. Variabel Prakondisi**

*Monosodium glutamate*.

##### **3.2.2. Definisi Operasional**

###### **3.2.2.1. Ekstrak Bunga Telang**

Ekstrak bunga telang pada penelitian ini adalah ekstrak yang dibuat dari bunga telang kering sebanyak 300 gr yang dikeringkan menggunakan oven pengering dengan suhu 40°C. Lalu dihaluskan dengan cara diblender hingga menjadi



halus berupa bentuk serbuk kemudian dimaserasi dan dilarutkan dengan etanol 70% dengan perbandingan 1 : 5 (300 gr : 1,5 L) selama 2 x 24 jam dalam suhu ruang. Hasil disaring dengan kertas filter kemudian hasil filtrat dievaporasi dengan *Rotatory Evaporator* dengan suhu 40°C selama 40 menit sampai didapatkan ekstrak kental kemudian akan diberikan dalam dosis 150 mg/kgBB/hari; 300 mg/kgBB/hari; dan 600 mg/kgBB/hari selama 21 hari peroral.

Skala: Rasio

#### 3.2.2.2. Nekrosis Tubulus Ginjal

Nekrosis tubulus ginjal dapat dilihat dari ginjal kanan tikus yang dilakukan pengecatan hematoxilin eosin yang akan diamati pada mikroskop. Indikator nekrosis ditandai dengan beberapa gambaran piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Nekrosis tubulus ginjal dihitung dari jumlah sel nekrosis pada lima lapang pandang yang berbeda yang diamati di mikroskop dengan pembesaran 400x (Day, 2014; Deviana, 2018; Dey, 2018) .

Skala: Rasio

#### 3.2.2.3. *Monosodium glutamate*

*Monosodium glutamate* yang dimanfaatkan pada penelitian ini adalah (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>Na) murni 100% . Dosis MSG yang akan digunakan pada penelitian ini sebanyak 3 mg/gBB/hari selama 21 hari.

Skala: Rasio

### 3.3 Populasi dan Sampel

#### 3.3.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipelihara dan dirawat di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

#### 3.3.2. Sampel

Sampel penelitian ini adalah bagian populasi penelitian yang berjenis kelamin jantan dan memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sebagai berikut :

##### 3.3.2.1. Kriteria Inklusi

- 1) Berat 196 gr
- 2) Usia 2 bulan
- 3) Tikus jantan
- 4) Tikus dalam kondisi sehat (aktif, tidak cacat, dan beraktivitas normal)

##### 3.3.2.2. Kriteria Eklusi

- 1) Mengalami kecacatan saat perlakuan
- 2) Tikus yang tidak mau makan saat penelitian

##### 3.3.2.3. Kriteria Drop Out

- 1) Sakit atau mati selama masa adaptasi atau saat perlakuan

### 3.3.3. Besar Sampel

Besar sampel dihitung menggunakan rumus Frederer (1963) dengan hasil perhitungan sebagai berikut:

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

t : Jumlah kelompok

n : Jumlah ulangan

Jumlah dari kelompok perlakuan adalah 5, sehingga besar sampel yang dibutuhkan sebagai berikut:

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

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$n \geq 19/4$$

$$n \geq 4,75$$

Dengan pembulatan menjadi 5, sehingga jumlah sampel total pada penelitian yang akan dilakukan adalah sebesar 5 ekor tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) pada tiap kelompok perlakuan sehingga total sampel yang dibutuhkan sebesar 25 ekor tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*). Sampel diambil secara acak atau randomisasi dengan kriteria sampel yang sudah dicantumkan.

## 3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

### 3.4.1. Instrumen

Alat yang digunakan pada penelitian terdiri dari kandang tikus lengkap dengan tempat makan dan minumannya, timbangan digital, sonde lambung, kertas saring perkamen, mangkuk, batang pengaduk,

oven, kapas, tisu, aluminium foil, spuit yang ujungnya sudah ditumpulkan, gunting bedah, pinset, penangas air, mikroskop, *object glass*, *cover glass*, *beaker glass*, mikroskop, *rotatory microtome*, dan evaporator.

#### 3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari tikus putih jantan galur wistar, bunga telang, MSG murni, etanol 70%, aquadest, pelet untuk makan tikus, eosin 0,2%, hematoksilin-eosin, NaCl 0,9%, *neutral buffer formalin* 30%, parafin, *xylol*, dan alkohol 70% – 100%.

### 3.5 Cara Penelitian

#### 3.5.1. Pembuatan Ekstrak Bunga Telang

Bunga telang yang sudah didapat dikeringkan hingga dihaluskan dengan blender hingga berubah bentuk menjadi serbuk. Serbuk bunga telang yang sudah jadi dimaserasi dengan etanol 70% selama 2 x 24 jam dalam suhu ruang. Selama proses ekstraksi berlangsung, pengadukan dilakukan untuk mencampurkan bunga telang kering 300 gr dengan pelarut etanol dengan perbandingan 1 : 5 (300 gr : 1,5 L). Hasil dari proses maserasi dilakukan proses penyaringan menggunakan kertas perkamen. Kemudian, filtrat dievaporasi dengan *rotatory evaporator* dengan suhu 40°C selama 40 menit agar pelarut menguap sehingga didapatkan ekstrak kental lalu dilanjutkan dengan penimbangan berat dari ekstrak yang telah didapat.

### 3.5.2. Dosis Penelitian

#### 3.5.2.1. Dosis *monosodium glutamate* (MSG)

Dosis MSG yang digunakan adalah sebanyak 3 mg/gBB/hari yang diberikan selama 21 hari.

#### 3.5.2.2. Dosis ekstrak bunga telang

Dosis ekstrak bunga telang yang akan digunakan sebanyak 150 mg/kgBB/hari; 300 mg/kgBB/hari, serta 600 mg/kgBB/hari selama 21 hari.

### 3.5.3. Pengalokasian Subjek

Pengalokasian subjek dilakukan secara randomisasi dengan subjek dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan di mana tiap kelompok terdiri dari 5 tikus. Cara melakukan randomisasi adalah pertama dengan pemberian label pada tikus yang diberi label 1 sampai 5 lalu dibuat tabel kosong yang berisi kolom yang berjumlah semua sampel penelitian yang terbagi dalam kelompok. Langkah selanjutnya adalah tikus dimasukkan secara acak ke dalam suatu kelompok dan memberi label pada tikus tersebut sesuai dengan kategori kelompok.

1. Kontrol (-) : kelompok tikus yang hanya diberi pakan dan minum standar (K-).
2. Kontrol (+) : Kelompok tikus yang hanya diinduksi MSG 3 mg/gBB/hari (K+).
3. Perlakuan 1 : Kelompok tikus yang diinduksi MSG 3 mg/gBB/hari setelah itu diberi ekstrak bunga telang 150 mg/kgBB/hari (P1).

4. Perlakuan 2 : Kelompok tikus yang diinduksi MSG 3 mg/gBB/hari setelah itu diberi ekstrak bunga telang 300 mg/kgBB/hari (P2).
5. Perlakuan 3 : Kelompok tikus yang diinduksi MSG 3 mg/gBB/hari setelah itu diberi ekstrak bunga telang 600 mg/kgBB/hari (P3).

#### 3.5.4. Prosedur Penelitian

1. Mempersiapkan 25 ekor tikus putih jantan galur wistar (*Rattus novergicus*) sesuai dengan kriteria (rerata berat badan sebesar 196 gram dengan usia 2 bulan).
2. Tikus dilakukan adaptasi selama 3 hari dan diberi makanan standar (pelet dan air minum air mineral).
3. Pada hari ke-4, tikus dilakukan randomisasi menggunakan nomor undi dan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu K(-), K(+), P1, P2, dan P3.
4. Timbangan disiapkan sebagai alat penimbang makanan tikus dan ekstrak bunga telang dibuat dalam seminggu sekali sesuai dosis.
5. Memberikan larutan MSG secara oral dilakukan sebelum pemberian makan pada pagi hari.
6. Memasukkan ekstrak bunga telang menggunakan metode *gavage* yang merupakan metode oral dengan menggunakan sonde ke tiap-tiap kelompok perlakuan.
7. Pada kelompok P1, P2, serta P3 MSG diberikan setelah pemberian ekstrak bunga telang dengan estimasi waktu sekitar 60 menit.

8. Perlakuan induksi MSG dan pemberian ekstrak bunga telang dilakukan selama 21 hari sehingga total waktu penelitian adalah 24 hari.

### **3.5.5. Pengambilan Jaringan dan Pembuatan Preparat**

#### **3.5.5.1. Pengambilan jaringan**

Tikus dilakukan anestesi dengan eter yang dibasuhkan ke kapas lalu ditempatkan pada wadah kaca. Kemudian tikus akan dilakukan nekropsi dengan posisi terlentang lalu keempat ekstremitas tikus difiksasi menggunakan jarum pentul. Setelah itu, alkohol diberi di permukaan abdomen tikus agar memudahkan proses nekropsi. Proses penyatan dilakukan di daerah linea alba dari dagu tikus hingga ke tulang pelvis tikus dengan membuka lapisan kulit serta fascia. Rongga abdomen dibuka dari daerah processus xypoides hingga ke daerah ossis pubis (tulang kemaluan) untuk mengambil organ ginjal. Sebelum dilakukan pengambilan, ginjal dibebaskan dari lapisan lemak dan organ sekelilingnya menggunakan piset lalu menggantung ginjal hingga terangkat dan dipotong di area hilus ginjal. Sampel jaringan ginjal yang sudah didapat akan disimpan pada kulkas dengan suhu 80°C untuk selanjutnya dapat dilakukan pembuatan preparat. Setelah prosedur nekropsi selesai, tikus harus dipastikan telah mati, jika diperlukan proses dekapitasi dapat dilakukan sebelum tikus dikubur atau dibakar pada incinerator suhu tinggi.

### 3.5.5.2. Pembuatan preparat

Cara membuat preparat histopatologi adalah dengan melakukan fiksasi organ ginjal dengan menggunakan larutan Netral Buffer Formalin 10% dengan lama waktu 18-24 jam. Proses selanjutnya adalah pemotongan dan memasukkan organ yang sudah difiksasi ke wadah plastik sebagai wadah untuk specimen. Kemudian proses selanjutnya adalah proses dehidrasi dengan etanol bertingkat yaitu 70%, 80%, 95%, dan terakhir dengan larutan etanol 100% sebanyak tiga kali. Proses dehidrasi tersebut dilakukan pada suhu kamar. Tahapan berikutnya adalah tahap penjernihan dengan cara memberikan campuran larutan xylol dan etanol 100% serta dua kali xylol yang dilakukan selama 45 menit dengan suhu kamar. Proses selanjutnya adalah proses infiltrasi dengan larutan campuran xylol dan parafin serta diteruskan dengan pemberian larutan parafin sebanyak tiga kali selama 45 menit pada suhu 60°C. Sampel organ yang didapat selanjutnya dicetak menjadi blok dengan diletakkan di cetakan blok yang selanjutnya dituangi parafin cair dan didinginkan di suhu kamar. Proses selanjutnya adalah penyayatan blok parafin jaringan ginjal dengan ketebalan irisan 6-8 µm sebanyak tiga sayatan dengan menggunakan *rotatory microtome*. Proses terakhir adalah pewarnaan hasil sayatan jaringan ginjal



dengan menggunakan *hematoksilin eosin* (HE) (Khristian & Inderiati, 2017).

### **3.5.6. Pengamatan Nekrosis Tubulus Ginjal**

Preparat yang sudah dibuat akan diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x dengan diamati di seluruh lapang pandang. Nekrosis ini dapat ditemukan apabila ditemukannya inti sel yang mengalami piknosis (inti mengecil dan berwarna gelap dan padat), karioreksis (inti terbagi atas fragmen-fragmen atau inti pecah), serta karyolisis (inti sel menghilang) (Day, 2014; Deviana, 2018; Dey, 2018).

## **3.6 Tempat dan Waktu**

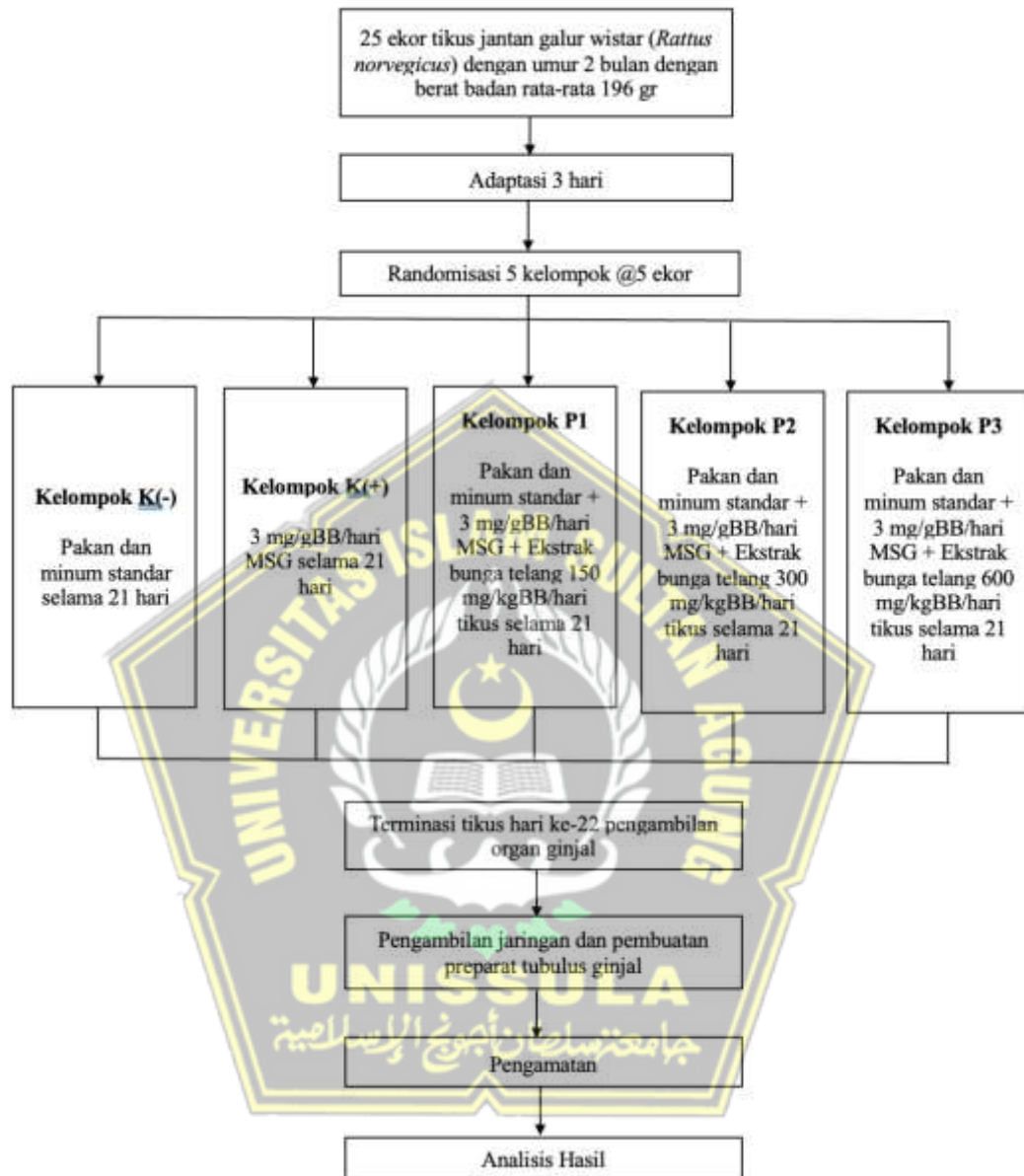
### **3.6.1. Tempat Penelitian**

Tempat penelitian untuk melakukan pemberian MSG dan ekstrak bunga telang serta pembuatan preparat histopatologi tubulus ginjal pada tikus dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) serta di Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Pengamatan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### **3.6.2. Waktu Penelitian**

Penelitian akan dilakukan pada bulan Desember 2023 – Januari 2024.

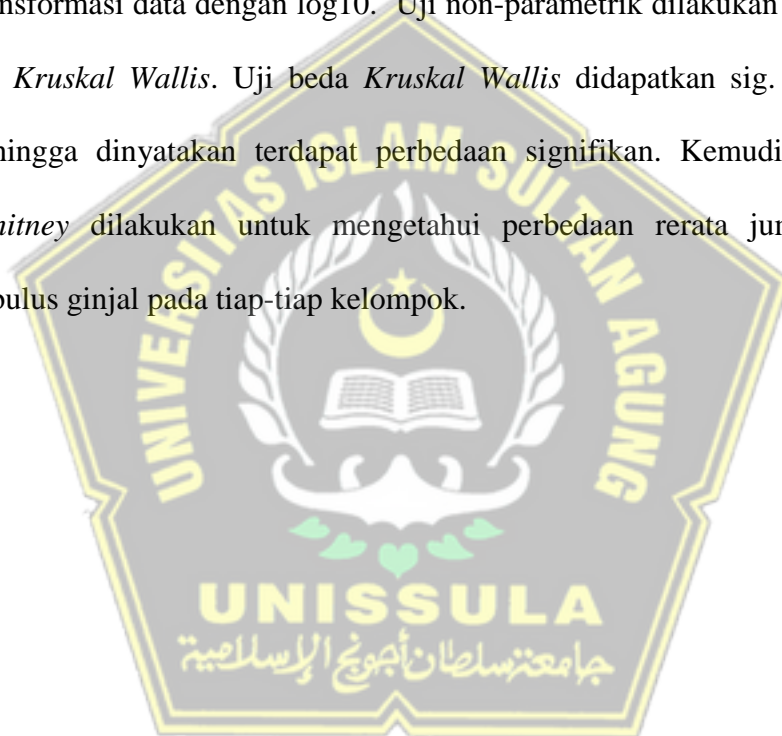
### 3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

### 3.8 Analisis Hasil

Data hasil pengamatan histopatologi dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui nekrosis tubulus ginjal tiap-tiap kelompok, lalu dianalisis untuk mengetahui normalitas data menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan dilakukan uji homogenitas dengan uji *Levene*. Data dinyatakan mempunyai distribusi tidak normal dan tidak homogen (nilai  $p < 0,05$ ) sehingga data dilakukan transformasi data dengan  $\log_{10}$ . Uji non-parametrik dilakukan menggunakan uji *Kruskal Wallis*. Uji beda *Kruskal Wallis* didapatkan sig. nilai  $p < 0,05$  sehingga dinyatakan terdapat perbedaan signifikan. Kemudian, uji *Mann Whitney* dilakukan untuk mengetahui perbedaan rerata jumlah nekrosis tubulus ginjal pada tiap-tiap kelompok.



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak bunga telang terhadap nekrosis tubulus ginjal yang diinduksi MSG. Sejumlah 25 ekor tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) dijadikan sebagai subjek penelitian. Tikus-tikus diadaptasi dan dibagi ke dalam 5 kelompok. Perlakuan dilakukan selama 21 hari dan hari selanjutnya tikus diterminasi untuk diambil organ ginjalnya. Organ ginjal yang diambil kemudian dibuat preparat dan selanjutnya diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x.

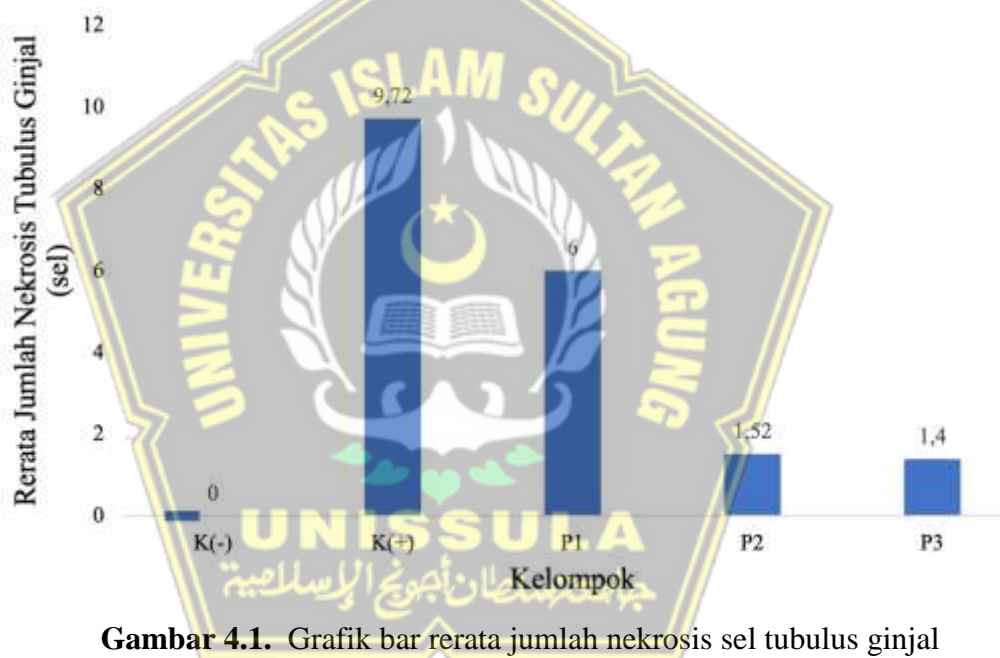
Kelompok K(-) sebagai kontrol negatif yang diberikan perlakuan pemberian pakan standar *ad libitum* tanpa pemberian ekstrak bunga telang dan MSG. Kelompok K(+) sebagai kontrol positif yang diberikan perlakuan pemberian MSG dengan dosis 3 mg/gBB/hari tanpa pemberian ekstrak bunga telang. Kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok P3 merupakan kelompok perlakuan yang diberikan MSG dengan dosis 3 mg/gBB/hari dengan ekstrak bunga telang dengan dosis masing-masing 150 mg/kgBB/hari, 300 mg/kgBB/hari, dan 600 mg/kgBB/hari.

#### 4.1.1. Deksriptif Data

Rerata jumlah nekrosis tubulus ginjal pada tiap-tiap kelompok terlihat pada Tabel 4.1 dan Grafik 4.1 di bawah ini:

**Tabel 4.1.** Hasil Rerata Jumlah Nekrosis Tubulus Ginjal

	Rerata $\pm$ SD (sel)	Median (sel)
K(-)	0,00 $\pm$ 0,00	0,00
K(+)	9,72 $\pm$ 0,32	10,00
P1	6,00 $\pm$ 0,06	6,00
P2	1,52 $\pm$ 0,80	1,60
P3	1,40 $\pm$ 0,06	1,40



**Gambar 4.1.** Grafik bar rerata jumlah nekrosis sel tubulus ginjal

Gambar 4.1 dan Tabel 4.1 memperlihatkan bahwa kelompok K(+) yang merupakan kelompok tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan diberi induksi berupa MSG dengan dosis 3 mg/gBB/hari selama 21 hari mempunyai rerata jumlah sel nekrosis tubulus ginjal (9,72 sel). Kelompok yang mempunyai sel nekrosis terendah pada tubulus ginjal adalah pada kelompok K(-) yaitu tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi pakan dan

minum standar sebanyak 0 sel. Kelompok P1, P2, dan P3 memperlihatkan penurunan rerata jumlah sel nekrosis tubulus ginjal dengan masing masing rerata jumlah sel nekrosis sebanyak 6 sel; 1,5 sel; dan 1,4 sel. Kelompok P3 adalah kelompok yang mempunyai hasil penurunan paling tinggi jika dibandingkan dengan kelompok K(+)

#### 4.1.2. Analisis Hasil

Data rerata jumlah nekrosis tubulus ginjal yang diperoleh dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Hasil dari kedua uji tersebut dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

**Tabel 4.2.** Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Rerata Jumlah Nekrosis Tubulus Ginjal

	Kelompok	Uji	Uji
		Normalitas	Homogenitas
		Nilai P	Nilai P
Rerata jumlah nekrosis tubulus ginjal	K(-)	0,000	
	K(+)	0,451*	<0,001
	P1	0,325*	
	P2	<0,001	
	P3	0,325*	

Keterangan : \* =  $p > 0,05$

Berdasarkan kedua tabel di atas dapat disimpulkan bahwa distribusi data rerata jumlah nekrosis tubulus ginjal pada kelompok K(+), kelompok P1, dan kelompok P3 terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Akan tetapi, distribusi data kelompok K(-) dan kelompok P2 tidak terdistribusi normal karena mempunyai nilai  $p < 0,05$ . Kemudian, variasi data rerata jumlah nekrosis tubulus ginjal tidak homogen

karena nilai  $p < 0,05$ . Data dinyatakan berdistribusi tidak normal dan tidak homogen sehingga pengolahan data dapat dilanjutkan melakukan transformasi log10.

Hasil uji transformasi data terlihat pada Tabel 4.3 di bawah ini:

**Tabel 4.3.** Hasil Uji Transformasi Data

Kelompok Penelitian	Uji Shapiro Wilk		Uji Levene	
	Statistik	Sig.	Statistik	Sig.
K(-)	0,000	0,000		
K(+)	0,897	0,391*		
P1	0,883	0,325*	2,631	0,065*
P2	0,552	<0,001		
P3	0,881	0,313*		

Keterangan : \* =  $p > 0,05$

Hasil uji transformasi data menunjukkan data tetap tidak terdistribusi normal.

Pengolahan data dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis*. Penggunaan uji *Kruskal Wallis* dilakukan karena data berdistribusi tidak normal dan varian data tidak homogen sehingga didapatkan hasil seperti di bawah ini:

**Tabel 4.4.** Hasil Uji *Kruskal Wallis*

Kelompok	Nilai P
K(-)	<0,001*
K(+)	
P1	
P2	
P3	

Berdasarkan hasil pengujian dengan uji *Kruskal Wallis*, hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok sampel dengan nilai  $p < 0,001$ . Analisis dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan rerata

jumlah nekrosis tubulus ginjal antar dua kelompok yang ditunjukkan pada Tabel 4.5

**Tabel 4.5.** Hasil Uji *Mann-Whitney*

<b>Kelompok</b>	<b>K(-)</b>	<b>K(+)</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>
K(-)	-	0,005*	0,005*	0,004*	0,005*
K(+)		-	0,008*	0,007*	0,008*
P1			-	0,006*	0,007*
P2				-	0,174
P3					-

Hasil analisis dari perbedaan rerata jumlah nekrosis tubulus ginjal tiap kelompok menunjukkan bahwa semua kelompok terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) kecuali pada kelompok P2 dan P3 ditunjukkan ( $p > 0,05$ ).

## 4.2 Pembahasan

Penelitian jenis ekperimental yang dilakukan dengan tujuan untuk mencari pengaruh pemberian ekstrak bunga telang terhadap nekrosis tubulus ginjal pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi MSG. Data hasil penelitian memperlihatkan bahwa pada kelompok K(-), yang diberi pakan standar, tidak terdapat nekrosis di sel tubulus ginjalnya. Namun, kelompok K(+), yang diberikan MSG, didapatkan nekrosis tubulus ginjal. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pemberian MSG mengakibatkan rusaknya tubulus ginjal. Hasil serupa ditunjukkan dari studi Abd-Elkareem et al. (2022) yang menyatakan bahwa kelompok tikus perlakuan normal ditemukan sel tubulus yang normal. Tubulus proksimal ginjal digambarkan dengan adanya epitel kuboid simpleks, *brush border*, dan lumen yang lebih sempit (Mescher et al., 2018). Sedangkan itu, pada kelompok K(+) ditemukan gambaran



histopatologi berupa degenerasi dan nekrosis pada sel tubulus ginjal. Sel epitel tubulus ginjal adalah bagian organ yang sangat sensitif terhadap iskemia dan toksin (V. Kumar et al., 2017; Onyesife et al., 2023). Hal ini disebabkan karena tubulus adalah bagian ginjal yang mempunyai laju metabolisme yang tinggi, kebutuhan oksigen yang tinggi, dan sistem enzim yang rentan. Tubulus ginjal juga berkontak langsung dengan toksin ketika melakukan fungsi ekskresi ginjal sehingga terjadi hilangnya polaritas epitel dari tubulus karena kontak dari toksin sehingga menyebabkan iskemia dan akhirnya terjadi nekrosis. Suatu penelitian menunjukkan hal serupa yaitu ditemukannya dilatasi tubulus, kerusakan *brush border*, nekrosis pada sel epitel, dan adanya area hemoragik di tubulus ginjal pada pemberian MSG sebanyak 2g/kgBB/hari selama 21 hari (Onyesife et al., 2023). Penelitian lain juga menyatakan bahwa pemberian MSG sebanyak 4 mg/gBB/hari selama 7 hari secara subkutan dapat menimbulkan nekrosis disertai dengan degenerasi tubulus. Beberapa sel masih tesa membesar dan berbentuk banyak sisi dengan sitoplasma yang lebih gelap. Inti sel-selnya dapat mengalami gambaran piknosis dan kariolisis dan disertai area perdarahan fokal di tubulus ginjal (Dixit et al., 2014). Hal ini dikarenakan MSG menyebabkan penurunan oksigen sehingga terjadinya respirasi aerobik (Onyesife et al., 2023).

MSG menyebabkan produksi ROS berlebihan dan antioksidan endogen kekurangan dalam memenuhi kebutuhan tubuh untuk memerangi dari ROS. Penurunan enzim antioksidan, peningkatan lipid peroksidasi, dan

fibrosis tubulo-interstitial adalah penyebab terjadinya toksisitas MSG di ginjal (Sharma, 2015). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pemberian MSG sebanyak 8 g/kgBB/hari selama 2 hari pada hari ke-1 dan ke-14 dengan total pemberian perlakuan selama 14 hari mempunyai efek signifikan dalam menurunkan enzim antioksidan yang diukur dengan kadar SOD (*superoksida dismutase*) dan peningkatan lipid peroksidasi yang diukur menggunakan kadar MDA (*malondialdehyde*) (Uroko et al., 2021). SOD merupakan enzim yang mempunyai peran penting dalam menyeimbangkan konsentrasi oksidan biologis yang dapat mencegah terjadinya kerusakan oksidatif. SOD berfungsi dalam melawan radikal bebas melalui siklus oksidasi/reduksi dengan kecepatan reaksi yang sangat tinggi (Zheng et al., 2023). MDA merupakan produk dari peroksidasi lipid sehingga analisis kadar MDA dapat menjadi biomarker untuk menilai stress oksidatif pada tubuh (Yekti et al., 2018).

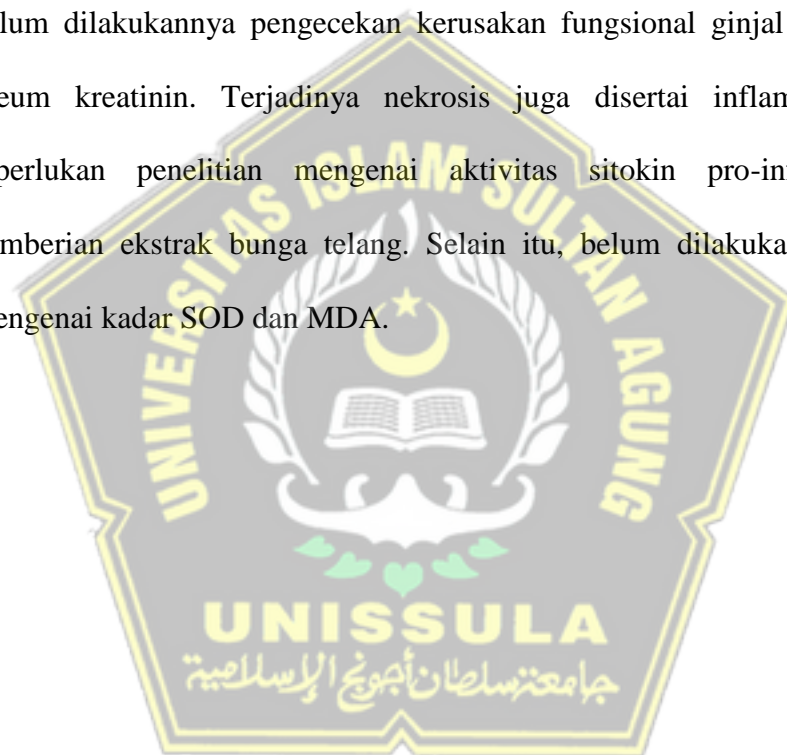
Perbandingan rerata jumlah nekrosis tubulus ginjal pada kelompok sampel menunjukkan jika pemberian bunga telang mempunyai efek menurunkan rerata jumlah nekrosis tubulus ginjal. Sifat antioksidan dari ekstrak bunga telang disebabkan karena senyawa kimia yang dimiliki dari bunga telang. Senyawa kimia tersebut adalah senyawa fenolik (Putra Tuan et al., 2021). Senyawa fenolik yang terdapat pada bunga telang berupa flavonoid, antosianin, dan asam fenolik (Al-Snafi, 2016). Flavonoid berfungsi melawan kerusakan dari radikal bebas, menghambat pembentukan ROS, menghambat rusaknya DNA, menginduksi kematian sel secara normal, dan meningkatkan kadar *glutathione* (George et al., 2017). Sementara itu,

antosianin memiliki kemampuan untuk menghambat ROS dan melindungi mekanisme produksi enzim antioksidan alami (Kowalski et al., 2020). Kemudian, asam fenolik mempunyai gugus fenol dan struktur yang konsisten yang mampu menghasilkan atom hidrogen sehingga memiliki sifat antioksidan yang efektif dalam melawan ROS (Kumar dan Goel, 2019). Efek nefroprotektif bunga telang juga ditunjukkan dengan adanya penurunan sel-sel inflamasi (Chandra, 2019). Studi terdahulu menyatakan jika ekstrak bunga telang sebanyak 400 mg/kgBB/hari menurunkan sitokin proinflamasi yaitu IL- $\beta$  dan IL-6 secara signifikan (Singh et al., 2018).

Suatu studi menyatakan bahwa pemberian ekstrak bunga telang dengan perbedaan dosis yang semakin tinggi yaitu sebanyak 100 mg/kgBB/hari dan 300 mg/kgBB/hari selama 7 hari mempunyai efek dalam menurunkan kadar ureum kreatinin ginjal yang meningkat karena rusaknya ginjal (Nuryadin Zain et al., 2021). Kadar ureum berhubungan dengan fungsi ekskresi ginjal sedangkan kadar kreatinin berfungsi untuk mendiagnosis rusaknya fungsi ginjal dengan mengecek kadar kreatinin fosfat darah. Keduanya adalah indikator dari fungsi ginjal normal apabila meningkat mengindikasikan adanya kerusakan fungsi ginjal (Pandya et al., 2016). Namun, kelompok P2 dan P3 menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan yang dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak bunga telang dengan perbedaan dosis makin tinggi belum mencapai efek yang maksimal. Studi lain menyatakan bahwa pemberian ekstrak bunga telang paling efektif adalah dengan cara perebusan dibandingkan dengan teknik maserasi seperti

yang dilakukan pada penelitian ini karena mempunyai efek antioksidan yang lebih tinggi diukur melalui kemampuan ekstrak dalam menghambat terjadinya lipid peroksidasi. Kandungan flavonoid tertinggi juga didapatkan pada ekstrak bunga telang yang dibuat dengan cara direbus. (Purwanto et al., 2022).

Akan tetapi, penelitian ini masih terdapat beberapa kelemahan yaitu belum dilakukannya pengecekan kerusakan fungsional ginjal berupa kadar ureum kreatinin. Terjadinya nekrosis juga disertai inflamasi sehingga diperlukan penelitian mengenai aktivitas sitokin pro-inflamasi pada pemberian ekstrak bunga telang. Selain itu, belum dilakukan pengecekan mengenai kadar SOD dan MDA.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

- 5.1.1 Terdapat pengaruh ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) terhadap nekrosis tubulus ginjal pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *monosodium glutamate* (MSG)
- 5.1.2 Rerata jumlah sel nekrosis tubulus ginjal dengan urutan tertinggi hingga terendah adalah pada kelompok kontrol positif dengan 9,72 sel; kelompok P3 dengan 6 sel; kelompok P2 dengan 1,52 sel; kelompok P3 dengan 1,4 sel; dan pada kelompok kontrol negatif dengan 0 sel.
- 5.1.3 Pemberian MSG meningkatkan jumlah nekrosis tubulus ginjal yang mengalami nekrosis pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang hanya diinduksi MSG secara signifikan dibandingkan dengan tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang hanya diberikan pakan standar.
- 5.1.4 Pemberian ekstrak bunga telang dengan dosis 150 mg/kgBB/hari, 300 mg/kgBB/hari, 600 mg/kgBB/hari menurunkan jumlah nekrosis pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) secara signifikan dibandingkan dengan tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang hanya diinduksi MSG.

## 5.2 Saran

Saran yang dapat disampaikan peneliti dari keterbatasan pada penelitian ini adalah:

- 5.2.1 Dilakukannya penelitian lanjutan dalam meneliti kerusakan fungsional ginjal dengan mengecek kadar ureum kreatinin ginjal dan mengecek inflamasi yang terjadi menggunakan marker sitokin pro-inflamasi berupa IL-  $\beta$  dan IL-6
- 5.2.2 Melakukan penelitian untuk mengecek kadar SOD dan MDA



## DAFTAR PUSTAKA

- Abd-Elkareem, M., Soliman, M., Abd El-Rahman, M. A. M., & Abou Khalil, N. S. (2022). *Effect of Nigella sativa L. Seed on the Kidney of Monosodium Glutamate Challenged Rats. Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.789988>
- Aidaros, A. E., Ibrahim, A., Mohammed, H., & Hassan, N. (2019). *Effect of Monosodium Glutamate on the Kidney of Male Albino Rat and Protective Role of Vitamin C. Zagazig University Medical Journal*, 25(2), 250–260. <https://doi.org/10.21608/zumj.2019.27410>
- Al-Snafi, A. E. (2016). *Pharmacological importance of Clitoria ternatea-A review. In IOSR Journal Of Pharmacy www.iosrphr.org* (Vol. 6, Issue 3). [www.iosrphr.org](http://www.iosrphr.org)
- Arunachalam, R., Rao Konda, V. G., Eerike, M., Radhakrishnan, A. K., & Devi, S. (2021). *Nephroprotective effects of ethanolic root extract of Azima tetracantha lam in adenine-induced chronic kidney failure in Wistar rats. Indian Journal of Pharmacology*, 53(3), 198–206. [https://doi.org/10.4103/ijp.IJP\\_552\\_19](https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_552_19)
- Bera, T. K., Kar, S. K., Yadav, P. K., Mukherjee, P., & Yadav, S. (2017). *World Journal of Pharmaceutical Sciences Effects of monosodium glutamate on human health: A systematic review. World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(May), 139–144.
- Chandra, S. (2019). *Evaluation of Methanolic Extract of Clitoria ternatea Hepatoprotective & Nephroprotective Activity in Rats. Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(4-A), 313–319. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i4-a.3478>
- Chayaratanasin, P., Barbieri, M. A., Suanpairintr, N., & Adisakwattana, S. (2015). *Inhibitory effect of Clitoria ternatea flower petal extract on fructose-induced protein glycation and oxidation-dependent damages to albumin in vitro. BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0546-2>
- Collin, F. (2019). *Chemical basis of reactive oxygen species reactivity and involvement in neurodegenerative diseases. In International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20102407>
- Day, C. E. (2014). *Histopathology Methods and Protocols Methods* (1st ed.). Humana Press. <http://www.springer.com/series/7651>

- Demidchik, V. (2015). *Mechanisms of oxidative stress in plants: From classical chemistry to cell biology*. In *Environmental and Experimental Botany* (Vol. 109, pp. 212–228). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2014.06.021>
- Deviana, A. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Petai (*Parkia speciosa*) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Bagian Tubulus Proksimal Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang diinduksi Paracetamol (Vol. 15, Issue 2). [www.journal-medical.hangtuah.ac.id](http://www.journal-medical.hangtuah.ac.id)
- Dewi Fortuna, A., Suhariyadi, Diah Woelansari, E., & Purwati. (2021). *Effect of Exposure of Monosodium Glutamate (MSG) on Viability of Monocyte Cells*. *Journal of SCRTE*, 5(2), 52–60.
- Dewi, S., Astuti, K. I., & Rusida, E. R. (2023). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol 70% Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Terhadap Tikus Betina Galur Wistar dengan Metode OECD 425. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 6(1), 60–66. <https://doi.org/10.29313/jiff.v6i1.10420>
- Dey, P. (2018). *Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology*. In *Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology*. Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8252-8>
- Dixit, S. G., Rani, P., Anand, A., Khatri, K., Chauhan, R., & Bharihoke, V. (2014). *To study the effect of monosodium glutamate on histomorphometry of cortex of kidney in adult albino rats*. *Renal Failure*, 36(2), 266–270. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.846865>
- Eirin, A., Lerman, A., & Lerman, L. O. (2017). *The emerging role of mitochondrial targeting in kidney disease*. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 240, pp. 229–250). Springer New York LLC. [https://doi.org/10.1007/164\\_2016\\_6](https://doi.org/10.1007/164_2016_6)
- George, V. C., Dellaire, G., & Rupasinghe, H. P. V. (2017). *Plant flavonoids in cancer chemoprevention: role in genome stability*. In *Journal of Nutritional Biochemistry* (Vol. 45, pp. 1–14). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.11.007>
- Herb, M., & Schramm, M. (2021). *Functions of ros in macrophages and antimicrobial immunity*. In *Antioxidants* (Vol. 10, Issue 2, pp. 1–39). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox10020313>
- Hussin, A. M., Tala'a, A. A., Fadhil, S. A. N., & Salman, H. A. (2021). *The adverse effect of long term intake of Monosodium Glutamate on kidney performance*. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 880(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/880/1/012056>



- Iamsaard, S., Burawat, J., Kanla, P., Arun, S., Sukhorum, W., Sripanidkulchai, B., Uabun-Dit, N., Wattathorn, J., Hipkaeo, W., Fongmoon, D., & Kondo, H. (2014). *Antioxidant activity and protective effect of Clitoria ternatea flower extract on testicular damage induced by ketoconazole in rats*. *Journal of Zhejiang University: Science B*, 15(6), 548–555. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1300299>
- Jamsari, K. S., Ti, E., Tan, T., Azima, S., & Muttalib, A. (2021). *A Review On The Anthocyanin and Antioxidant Capacities of Clitoria ternatea Flower*. 40.
- Jelantik, N. P. A. C. R., & Cahyaningsih, E. (2022). *Antioxidant potential of telang flowers (Clitoria ternatea L.) as an inhibitor of hyperpigmentation due to ultraviolet exposure*. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 18(1), 45–54. <https://doi.org/10.20885/jif.vol18.iss1.art5>
- John Sushma, N., Prathyusha, D., Swathi, G., Madhavi, T., Deva Prasad Raju, B., Mallikarjuna, K., & Kim, H. S. (2016). *Facile approach to synthesize magnesium oxide nanoparticles by using Clitoria ternatea—characterization and in vitro antioxidant studies*. *Applied Nanoscience (Switzerland)*, 6(3), 437–444. <https://doi.org/10.1007/s13204-015-0455-1>
- Kazmi, Z., Fatima, I., Perveen, S., & Malik, S. S. (2017). *Monosodium glutamate: Review on clinical reports*. In *International Journal of Food Properties* (Vol. 20, pp. 1807–1815). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1295260>
- Kellum, J. A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A., & Anders, H. J. (2021). *Acute kidney injury*. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 7, Issue 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Cegah dan Kendalikan Penyakit Ginjal dengan CERDIK dan PATUH*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. <https://www.kemkes.go.id/article/view/18030700007/cegah-dan-kendalikan-penyakit-ginjal-dengan-cerdik-dan-patuh.html>
- Khristian, E., & Inderiati, D. (2017). *Sitohistoteknologi* (2017th ed.). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kowalski, R., Gustafson, E., Carroll, M., & de Mejia, E. G. (2020). *Enhancement of biological properties of blackcurrants by lactic acid fermentation and incorporation into yogurt: A review*. *Antioxidants*, 9(12), 1–25. <https://doi.org/10.3390/antiox9121194>
- Krishnan, A., Teixeira-Pinto, A., Lim, W. H., Howard, K., Chapman, J. R., Castells, A., Roger, S. D., Bourke, M. J., Macaskill, P., Williams, G., Lok, C. E., Diekmann, F., Cross, N., Sen, S., Allen, R. D. M., Chadban, S. J., Pollock, C. A., Turner, R., Tong, A., ... Craig, J. C. (2020). *Health-Related Quality of Life in People Across the Spectrum of CKD*. *Kidney*

*International Reports*, 5(12), 2264–2274.  
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.09.028>

- Kruk, J., Aboul-Enein, B. H., Duchnik, E., & Marchlewicz, M. (2022). *Antioxidative properties of phenolic compounds and their effect on oxidative stress induced by severe physical exercise*. In *Journal of Physiological Sciences* (Vol. 72, Issue 1), BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12576-022-00845-1>
- Kumar, N., & Goel, N. (2019). *Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications*. In *Biotechnology Reports* (Vol. 24). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00370>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2017). *Robbins Basic Pathology* (10th ed.). Elsevier.
- Kurtanty, D., Faqih, D. M., & Upa, N. P. (2018). *Review Monosodium Glutamat: How To Understand It Properly* (4th ed.). Primer Koperasi Ikatan Dokter Indonesia.
- Marpaung, A. M. (2020). *Tinjauan Manfaat Bunga Telang (Clitoria ternatea L.) Bagi Kesehatan Manusia*. *Journal of Functional Food and Nutraceutical*, 1(2), 63–85. <https://doi.org/10.33555/jffn.v1i2.30>
- Masre, S. F., Nani, N. N., Razali, N. A., Yusoff, N. A., & Taib, I. S. (2019). *Low Dose Monosodium Glutamate Induced Oxidative Damage and Histopathological Changes on the Renal of Male Rats*. *Jurnal Sains Kesihatan Malaysia*, 17(SI), 33–38. <https://doi.org/10.17576/jskm-2019-05>
- Mescher, A. L., Junqueira, L. C. U., & Preceded by: Mescher, A. L. (2018.). *Junqueira's basic histology : text and atlas*.
- Muhammad Ezzudin, R., & Rabeta, M. S. (2018). *A potential of telang tree (Clitoria ternatea) in human health*. *Food Research*, 2(5), 415–420. [https://doi.org/10.26656/fr.2017.2\(5\).073](https://doi.org/10.26656/fr.2017.2(5).073)
- Munasiah, M. (2020). *Dampak Pemberian Monosodium Glutamat Terhadap Kesehatan*. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(November), 451–458.
- Nuryadin Zain, D., Pebiansyah, A., Yeni Aprilia Program Studi Farmasi, A., & Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Stik. (2021). *Aktivitas Nefroprotektif Ekstrak Etanol Bunga Telang (Clitoria ternatea L.) Terhadap Tikus Yang Diinduksi Parasetamol*. In *Aktivitas Nefroprotektif Ekstrak Etanol.....Pharmacoscript* (Vol. 4, Issue 2).
- Oguis, G. K., Gilding, E. K., Jackson, M. A., & Craik, D. J. (2019). *Butterfly pea (Clitoria ternatea), a cyclotide-bearing plant with applications in agriculture and medicine*. *Frontiers in Plant Science*, 10(May), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00645>

- Onyesife, C. O., Chukwuma, I. F., Okagu, I. U., Ndefo, J. C., Amujiri, N. A., & Ogugua, V. N. (2023). *Nephroprotective effects of Piper nigrum extracts against monosodium glutamate-induced renal toxicity in rats*. *Scientific African*, 19, e01453. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2022.e01453>
- Pandya, D., Nagrajappa, A. K., & Ravi, K. S. (2016). *Assessment and correlation of urea and creatinine levels in saliva and serum of patients with chronic kidney disease, diabetes and hypertension– A research study*. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(10), ZC58–ZC62. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20294.8651>
- Paul, M. V. S., Abhilash, M., Varghese, M. V., Alex, M., & Harikumar Nair, R. (2012). *Protective effects of  $\alpha$ -tocopherol against oxidative stress related to nephrotoxicity by monosodium glutamate in rats*. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 22(8), 625–630. <https://doi.org/10.3109/15376516.2012.714008>
- Purwanto, U. M. S., Aprilia, K., & Sulistiyani. (2022). *Antioxidant Activity of Telang (Clitoria ternatea L.) Extract in Inhibiting Lipid Peroxidation*. *Current Biochemistry*, 9(1), 26–37.
- Putri, F. T., Wasita, B., & Indarto, D. (2023). *Administrations of Butterfly Pea Flower (Clitoria Ternatea L) Extract Reduce Oxidative Stress and Increase Body Weight of Male Wistar Rats with Diabetes*. *Amerta Nutrition*, 7(3), 400–405.
- Riskesdas. (2018). *Potret Sehat Indonesia dari Riskesdas*. Kementerian Kesehatan RI.
- Sharma, A. (2015). *Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: A mini-review*. *Journal of Biomedical Science*, 22(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0192-5>
- Sharma, A., Prasongwattana, V., Cha'on, U., Selmi, C., Hipkaeo, W., Boonnate, P., Pethlert, S., Titipungul, T., Intarawichian, P., Warasawapati, S., Puapiroj, A., Sitprija, V., & Reungjui, S. (2013). *Monosodium Glutamate (MSG) Consumption Is Associated with Urolithiasis and Urinary Tract Obstruction in Rats*. *PLoS ONE*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075546>
- Sharma, A., Wongkham, C., Prasongwattana, V., Boonnate, P., Thanan, R., Reungjui, S., & Cha'on, U. (2014). *Proteomic analysis of kidney in rats chronically exposed to monosodium glutamate*. *PloS One*, 9(12), e116233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116233>

- Singh, N. K., Garabadu, D., Sharma, P., Shrivastava, S. K., & Mishra, P. (2018). *Anti-allergy and anti-tussive activity of Clitoria ternatea L. in experimental animals. Journal of Ethnopharmacology*, 224, 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.05.026>
- Soeli, Y. M., Amu, I. V., & Sune, Z. A. (2021). *Stress Level And Hemodialysis Duration Of Patients With Chronic Kidney Failure Undergoing Hemodialysis. Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 6. <https://doi.org/10.30604/jika.v6is1.773>
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2014). *Principles of Anatomy and Physiology* (B. Roesch, L. Elfers, K. Trost, B. Cheetham, E. Ault, C. Volano, & M. A. Price, Eds.; 14th ed.). Wiley.
- Tuan Putra, T. N. M., Zainol, M. K., Mohdisa, N. S., & Mohdmaidin, N. (2021). *Chemical characterization of ethanolic extract of butterfly pea flower (Clitoria ternatea). Food Research*, 5(4), 127–134. [https://doi.org/10.26656/fr.2017.5\(4\).744](https://doi.org/10.26656/fr.2017.5(4).744)
- Uroko, R., Agbafor, A., Egba, S., Nwuke, C., & Kalu-Kalu, S. (2021). *Evaluation of antioxidant activities and haematological effects of Asystasia gangetica leaf extract in monosodium glutamate-treated rats. Lekovite Sirovine*, 41, 5–11. <https://doi.org/10.5937/leksir2141005u>
- Yekti, R., Bukhari, A., Jafar, N., & Thaha, A. R. (2018). *Measurement of Malondialdehyde (MDA) as a good Indicator of Lipid Peroxidation. In Int. J. of Allied Med. Sci. and Clin. Research* (Vol. 6, Issue 4). [www.ijamsr.com](http://www.ijamsr.com)
- Yonata, A., & Indah, I. (2016). Efek toksik konsumsi monosodium glutamate. *Majority*, 5(3), 100–104.
- Zahara, M. (2022). Ulasan singkat: Deskripsi Kembang Telang (*Clitoria ternatea* L.) dan Manfaatnya. *Jurnal Jeumpa*, 9(2), 719–728. <https://doi.org/10.33059/jj.v9i2.6509>
- Zeb, A. (2020). *Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. In Journal of Food Biochemistry* (Vol. 44, Issue 9). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13394>
- Zheng, M., Liu, Y., Zhang, G., Yang, Z., Xu, W., & Chen, Q. (2023). *The Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase in Medicine, Food, and Cosmetics. In Antioxidants* (Vol. 12, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antiox12091675>