

Efek Protpektif Jahe Merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley* yang Diinduksi Parasetamol

Komang Yuditya Yuda¹, Susianti², Tri Umiana Soleha³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Mikrobiologi, Fakultas kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit pada hepar paling banyak disebabkan oleh virus namun penyakit hepar akibat toksik obat tidak dapat dikesampingkan. Salah satu obat-obatan yang memiliki efek hepatotoksik adalah parasetamol. Efek toksik parasetamol terkait dengan stress oksidatif dan inflamasi. Jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) memiliki efek hepatoprotektif melalui mekanisme sebagai antioksidan dan anti-inflamasi. **Tujuan:** Untuk mengetahui adanya efek protektif jahe merah terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih yang diinduksi parasetamol dan untuk mengetahui adanya pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif jahe merah. **Metode:** Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur *Sprague dawley* yang dibagi dalam 5 kelompok dan diberi perlakuan selama 14 hari. K1 (hanya diberikan akuades), K2 (hanya diberikan parasetamol 750 mg/kgBB dosis tunggal per oral pada hari ke-14) serta P1, P2, dan P3(diberikan Jahe merah masing-masing 50, 100, dan 200 mg/kgBB per oral selama 14 hari dan pada hari ke-14 diberikan parasetamol 750 mg/kgBB dosis tunggal per oral). **Hasil:** Hasil rerata persentase luas area kerusakan hepar adalah K1: 0%, K2: 70,8%, P1: 57,28%, P2: 47,8%, dan P3: 29,52%. Pada kelompok P1, P2, dan P3 mengalami penurunan jika dibandingkan dengan K2. **Kesimpulan:** Terdapat efek protektif jahe merah dan terdapat pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif jahe merah terhadap gambaran histopatologi hepar yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci: Jahe, Jahe Merah, Hepar, Parasetamol, *Zingiber officinale*.

Protective Effect of Red Ginger (*Zingiber Officinale Var Rubrum*) on Histopathological Image of White Rat's Liver (*Rattus Norvegicus*) Strain *Sprague Dawley* Induced By Paracetamol

Abstract

Background: Most liver disease is caused by virus but drug-induced liver disease can not be ruled out. One of the drug with hepatotoxic effects is paracetamol. Paracetamol's toxic effects associated with oxidative stress and inflammation. Red ginger (*Zingiber officinale var rubrum*) has a hepatoprotective effect through mechanisms as an antioxidant and anti-inflammatory. **Objective:** To know the effect of red ginger protective on histopathology image of white rat's liver induced by paracetamol and to know the effect of increasing dose on red ginger protective effect. **Method:** This study used 25 male white rats of *Sprague dawley* strains divided into 5 groups and treated for 14 days. K1 (only given distilled water), K2 (paracetamol alone given 750 mg / kgBB single dose orally on day 14) and P1, P2, and P3 (given red ginger respectively 50,100, and 200 mg / kgBW orally over 14 days and at day 14 given paracetamol 750 mg / kgBB single dose per oral). **Results:** The mean percentage of hepatic damage are K1: 0%, K2: 70,8%, P1: 57,28%, P2: 47,8%, and P3: 29,52%. In groups P1, P2, and P3 the mean percentage of hepatic damage are decreased when compared to K2. **Conclusion:** There is a protective effect of red ginger and there is a dose-enhancing effect on the red ginger protective effect on paracetamol-induced histopathological image of white rats's liver.

Keywords: Ginger, Red Ginger, Hepar, Paracetamol.

Korespondensi : Komang Yuditya Yuda, Jl. Raden Gunawan, Perumahan Palem Permai 1 Blok N no 3, Hajimena, Natar, Lampung Selatan, No. HP : 085279646365, Email : komang_yuda25@yahoo.com

Pendahuluan

Penyakit pada hepar sangat beragam dapat berupa hepatitis, sirosis hepar, kanker hepar, perlemakan hepar, kolestasis, *jaundice*, *hemochromatosis*, dan abses hepar. Penyebab penyakit hepar sangat bervariasi, antara lain dapat disebabkan oleh virus, efek toksik obat, alkohol, racun, jamur, dan lain-lain.¹

Penyakit pada hepar paling banyak disebabkan oleh virus namun penyakit hepar akibat efek toksik obat tidak dapat dikesampingkan. Penyakit hepar akibat efek toksik obat sangat sulit untuk dideteksi. Hal inilah yang mengakibatkan sulitnya mendapatkan angka prevalensinya. Diperkirakan tingkat kejadian tahunan dari

drug-induced liver injury (DILI) di seluruh dunia adalah 13,9-24,0 per 100.000 penduduk,² dan di Eropa dilaporkan 1664 kasus dilaporkan pada tahun 1995-2005. Pada penelitian terbaru di Perancis menunjukkan adanya 14 kasus per 100.000 orang per tahun.³

Banyak obat yang memiliki efek toksik terhadap hepar salah satunya adalah *acetaminophen* atau parasetamol. Obat ini di Indonesia sering digunakan sebagai obat anti-piretik atau analgesik dan sebagai bahan campuran. Obat ini tersedia dalam bentuk sediaan tablet, sirup, supositoria, dan intravena.⁴

Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa parasetamol memiliki efek hepatotoksik yang bergantung pada dosis yang diberikan. Sebagian kecil dari parasetamol dikonversi menjadi toksin yang reaktif yaitu *N-asetil-p-benzokuinon imina* (NAPQI) oleh beberapa sitokrom P450. NAPQI akan dihilangkan oleh konjugasi dengan *glutathione* (GSH).⁵ Setelah penggunaan parasetamol dalam dosis besar maka NAPQI akan semakin banyak dan akan menghabiskan GSH di hepar sehingga akan terjadi akumulasi NAPQI, lalu akan terjadi nekrosis yang dapat menyebabkan kerusakan hepar.⁶ Kerusakan hepar dapat dicegah dengan cara mengkonsumsi obat-obat tradisional. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat untuk mencegah kerusakan hepar adalah jahe merah.⁷

Jahe merah mengandung lebih banyak zat yang berguna seperti *zingeron*, 6-shogaol, 6-gingerol, *pardols*, *β-bisabolene*, *zingiberenol* dan *α-farnesene*,⁸ yang dapat digunakan sebagai anti-inflamasi, anti-kanker, anti-oksidan, dan sebagai hepatoprotektif dibandingkan dengan jahe putih.⁹ Oleh karena itu, penulis ingin melakukan penelitian tentang efek hepatoprotektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test only control group design*. Penelitian dilakukan di *Animal House*

Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk proses pemeliharaan dan perlakuan, pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 10 sampai 16 minggu yang diperoleh dari Balai Penelitian Veteriner (Balivet) Bogor. Sampel penelitian sebanyak 25 ekor tikus yang dipilih secara acak yang dibagi dalam lima kelompok. Digunakan lima kelompok untuk mengetahui bagaimana keadaan normal hepar dan kerusakan hepar yang hanya diinduksi parasetamol serta pengaruh jahe merah terhadap kerusakan tersebut.

Kelompok perlakuan pada penelitian ini di bagi menjadi 5 kelompok dengan pembagian: Kelompok kontrol normal (K1) Kelompok tikus yang hanya diberi akuades, namun tidak diinduksi parasetamol dan tidak diberikan jahe merah. Kelompok kontrol negatif (K2) Kelompok tikus yang diinduksi dengan parasetamol 750 mg/kgBB per oral dosis tunggal pada hari ke-14. Kelompok perlakuan 1 (P1) Kelompok tikus yang diinduksi jahe merah dengan dosis 50 mg/kgBB/hari selama 14 hari dan diikuti dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB per oral dosis tunggal pada hari ke-14. Kelompok perlakuan 2 (P2) Kelompok tikus yang diinduksi jahe merah dengan dosis 100 mg/kgBB/hari selama 14 hari dan diikuti dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB per oral dosis tunggal pada hari ke-14. Kelompok perlakuan 3 (P3) Kelompok tikus yang diinduksi jahe merah dengan dosis 200 mg/kgBB/hari selama 14 hari dan diikuti dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB per oral dosis tunggal pada hari ke-14. Setelah diberikan perlakuan terakhir pada hari ke-14 semua kelompok tidak dilakukan perlakuan kembali hanya diberikan pakan standard dan minum, setelah 24 jam perlakuan terakhir atau hari ke-15 semua kelompok dilakukan terminasi dengan *chloroform*.

Bahan penelitian terdiri dari jahe merah bubuk yang didapat dari Balai Penelitian Tanaman Obat dan Rempah (Balitro) Bogor dan parasetamol yang didapat dari apotik. Bahan penelitian jahe merah dengan dosis 50

mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari serta parasetamol dengan dosis 750 mg/kgBB/hari dosis tunggal diberikan secara per oral. Bahan tambahan berupa akuades dan pakan hewan.

Metode perhitungan rerata persentase luas area kerusakan jaringan hepar dengan cara mengamati satu lapang pandang dibagi menjadi 48 area lalu hitung jumlah area yang rusak dibagi dengan 48 dikalikan dengan 100%. Data yang diperoleh dari hasil pengamatan histopatologi di bawah mikroskop diuji menggunakan program analisis statistik. Hasil penelitian dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji normalitas data *Shapiro-Wilk*. Setelah dilakukan uji normalitas didapatkan data terdistribusi normal dengan nilai $p > 0,05$, maka digunakan uji parametrik *One Way ANOVA* yang kemudian dilakukan uji *Post Hoc Tamhane*.

Hasil

Kelompok kontrol normal (K1) pada penelitian ini hanya diberikan akuades. Pada kelompok ini tampak hepatosit tersusun radier, yaitu hepatosit tersusun dari perifer lobulus ke vena sentralis sebagai pusatnya dan tidak tampak adanya degenerasi ataupun nekrosis pada hepatosit. Sinusoid tampak normal tersusun radier, seperti pada Gambar 1A.

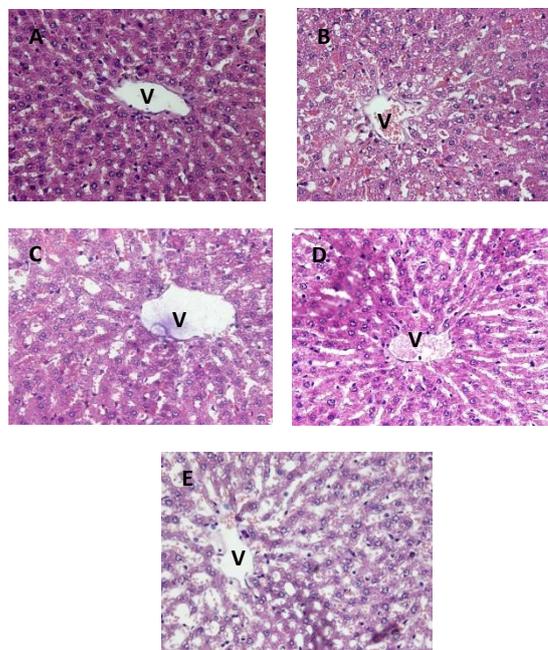
Kelompok kontrol negaif (K2) pada penelitian ini hanya diberikan parasetamol dengan dosis 750 mg/kgBB dosis tunggal secara per oral pada hari ke-14 perlakuan. Pada kelompok ini terlihat hepatosit tersusun tidak beraturan, batas antar hepatosit tidak jelas, bentuk sinusoid tidak jelas dan menyempit, serta tampak degenerasi dan nekrosis pada hepatosit di setiap lapang pandang, terlihat pada Gambar 1B.

Kelompok perlakuan 1 (P1) pada penelitian ini diberikan jahe merah dengan dosis 50 mg/kgBB/hari secara per oral selama 14 hari dan diberikan parasetamol dengan dosis 750 mg/kgBB dosis tunggal secara per oral pada hari ke-14 perlakuan. Pada kelompok ini terlihat hepatosit mulai tersusun beraturan membentuk pola radier, sinusoid mulai jelas terlihat, dan terdapat penurunan rerata persentase luas area jaringan hepar yang rusak berupa degenerasi ataupun

nekrosis di setiap lapang pandang, terlihat pada Gambar 1C.

Kelompok perlakuan 2 (P2) pada penelitian ini diberikan jahe merah dengan dosis 100 mg/kgBB/hari secara per oral selama 14 hari dan diberikan parasetamol dengan dosis 750 mg/kgBB dosis tunggal secara per oral pada hari ke-14 perlakuan. Pada kelompok ini terlihat hepatosit tersusun mulai beraturan, sinusoid lebih jelas terlihat, dan terdapat penurunan rerata persentase luas area jaringan hepar yang rusak berupa degenerasi ataupun nekrosis pada setiap lapang pandang, terlihat pada Gambar 1D.

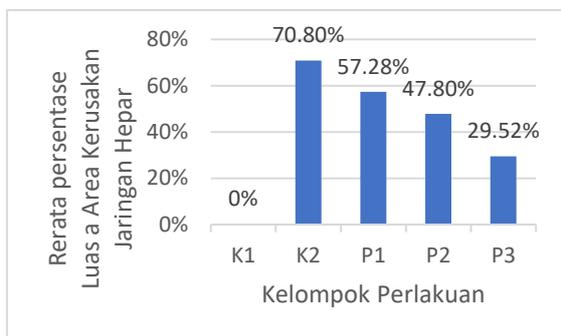
Kelompok perlakuan 3 (P3) pada penelitian ini diberikan jahe merah dengan dosis 200 mg/kgBB/hari secara per oral selama 14 hari dan diberikan parasetamol dengan dosis 750 mg/kgBB dosis tunggal secara per oral pada ke-14 perlakuan. Pada kelompok ini hepatosit tersusun beraturan membentuk pola radier, sinusoid terlihat jelas, dan terjadi penurunan rerata persentase luas area jaringan hepar yang rusak berupa degenerasi ataupun nekrosis pada setiap lapang pandang, terlihat pada Gambar 1E.



Gambar 1. Gambaran Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Hepar. A: K1, B: K2, C: P1, D: P2, dan E: P3. V: vena sentralis (400x)

Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan rerata persentase luas area kerusakan jaringan hepar untuk kelompok K1 yaitu 0 %, kelompok K2 yaitu 70.8 %,

kelompok P1 yaitu 57,28 %, kelompok P2 yaitu 47,8 %, dan kelompok P3 yaitu 29,52 %, terlihat pada gambar 2.



Gambar 2. Grafik Perbandingan Rerata Persentase Luas Area Kerusakan Jaringan Hepar.

Rerata persentase luas area kerusakan jaringan hepar diuji normaitasnya menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan semua kelompok terdistribusi dengan normal dengan nilai $p > 0.05$. selanjutnya dilakukan uji parametrik *One-way ANOVA* didapatkan hasil $p < 0.05$ yaitu $p = 0,04$ yang berarti memiliki varian yang tidak sama. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc Tamhane* dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Perhitungan dari Uji *Post Hoc Tamhane*.

Kelompok	K1	K2	P1	P2	P3
K1	-	0.001*	0.001*	0.001*	0.001*
K2	-	-	0.001*	0.001*	0.001*
P1	-	-	-	0.03*	0.001*
P2	-	-	-	-	0.001*
P3	-	-	-	-	-

*= Bermakna

Hasil perhitungan menggunakan uji *Post Hoc Tamhane* dinyatakan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada setiap kelompok dimana dengan nilai $p < 0,05$ pada setiap kelompok data.

Pembahasan

Berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis untuk melihat gambaran histopatologi hepar tikus putih didapatkan bahwa pada kelompok kontrol normal yang hanya diberikan akuades memiliki gambaran mikroskopis hepar yang normal. Hepatosit normal tersusun secara radier yaitu seperti jari-jari roda dari perifer lobulus menuju ke

vena sentralis sebagai pusatnya.¹⁰ Pada kelompok kontrol negatif yang hanya diinduksi parasetamol 750 mg/kgBB dosis tunggal secara per oral, didapatkan gambaran mikroskopis yang menunjukkan adanya kerusakan jaringan hepar. Gambaran histopatologi pada kelompok ini adalah hepatosit tersusun secara tidak beraturan tidak lagi membentuk pola radier, batas antar hepatosit tidak jelas. Selain itu tampak hepatosit mengalami degenerasi dan nekrosis. Kelompok kontrol negatif ini memiliki gambaran kerusakan jaringan hepar yang paling berat dibandingkan dengan kelompok lainnya yaitu dengan rerata persentase luas area kerusakan jaringan hepar sebesar 70,80%.

Pemberian parasetamol dosis tinggi menyebabkan terbentuknya NAPQI yang semakin banyak yang mengakibatkan GSH tidak mampu lagi untuk mengeliminasi NAPQI sehingga terjadi akumulasi NAPQI di hepar.¹¹ Akumulasi ini menyebabkan stres oksidatif pada mitokondria, pembentukan *peroxynitrit*, pelepasan faktor apoptosis, dan *endonuclease G* yang akan menyebabkan kerusakan pada hepatosit berupa nekrosis sel.⁶ Akumulasi NAPQI juga akan menghasilkan radikal bebas berupa oksigen tunggal yang akan membentuk radikal hidroksil (OH^\cdot). Apabila OH^\cdot berikatan dengan protein, asam lemak tak jenuh dan DNA maka akan mengakibatkan kerusakan hepatosit. OH^\cdot merupakan *reactive oxygen species* (ROS) yang paling poten dan menjadi pencetus reaksi berantai yang membentuk lipid peroksidase.⁴

Lipid peroksidase dapat merusak struktur lemak di membrane sel yang menyebabkan peningkatan permeabilitas sel, sehingga molekul seperti NA^+ , CA^{2+} , H_2O , dan lainnya yang berada diluar membran dapat masuk dan menyebabkan pembengkakan sel, menurunnya integritas membrane sel bahkan sampai lisis, kerusakan mitokondria, kerusakan DNA inti, dan kerusakan lainnya.¹²

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian parasetamol dengan dosis 750 mg/kgBB dosis tunggal secara per oral dapat menginduksi kerusakan hepar berupa reaksi inflamasi, degenerasi, dan nekrosis hepatosit, serta terjadi peningkatan

peroksidasi lemak dan penurunan dari GSH dan SOD.¹³

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) memiliki efek protektif terhadap hepar yaitu sebagai anti-oksidan dan anti-inflamasi.⁸ Jahe merah memiliki gingerol dan shogaol yang merupakan bioaktif flavonoid.¹⁴

Gingerol dan shogaol dapat meningkatkan aktivitas dari enzim antioksidan seperti SOD dan *glutathione peroxidase* (GSH-Px).⁸ GSH-Px bekerja dengan mengatalisis destruksi H₂O₂ dan hidroperoksida lipid melalui konversi GSH tereduksi menjadi teroksidase, sehingga membrane lipid dan hemoglobin terlindungi dari oksidasi oleh peroksida.¹⁵ Gingerol dapat meningkatkan kadar GSH dengan meningkatkan ekspresi mRNA dan ekspresi protein dari enzim antioksidan seperti γ -*glutamyl-cysteine ligase* yang mengatur batas biosintesis GSH.¹⁶

Jahe merah memiliki kandungan senyawa 6-gingerol yang memiliki efek anti-inflamasi yaitu dengan meregulasi ekspresi dari TNF α dan IL6 yang merupakan sitokin pro inflamasi. 6-gingerol dan 6-shogaol juga dapat menghambat mediator inflamasi seperti NO dan PGE sehingga proses inflamasi dapat dihambat dan kerusakan hepar dapat berkurang.¹⁷

Simpulan

Terdapat efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamo dan terdapat pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

Daftar Pustaka

1. Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. 2007. Pharmaceutical care untuk penyakit hati. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
2. Suk K. T. and Kim D. J. 2012. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol*. 18(3):249–57.
3. B Blachier M., Leleu H., Peck-

- Radosavljevic M., Valla D.-C. and Roudot-Thoraval F. 2013. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J. Hepatol*. 58(3):593–608.
4. Yoon E., Babar A., Choudhary M., Kutner M. and Pyrsopoulos N. 2016. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J. Clin Transl Hepatol*. 4(2):131–42.
5. Anderson BJ. 2008. Paracetamol (Acetaminophen): Mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 18(10):915–21.
6. Ben-Shachar R., Chen Y., Luo S., Hartman C., Reed M. and Nijhout H. F. 2012. The biochemistry of acetaminophen hepatotoxicity and rescue: a mathematical model. *Theor Biol Med Model*. (9):55.
7. Bachri M. S. 2011. Efek hepatoprotektif ekstrak metanol jahe merah (*zingiber officinale roscoe*) pada mencit jantan yang diinduksi ccl 4. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 1(2):35–41.
8. Abdel-Azeem A. S., Hegazy A. M., Ibrahim K. S., Farrag A.-R. H. and El-Sayed E. M. 2013. Hepatoprotective, antioxidant, and ameliorative effects of ginger (*Zingiber officinale Roscoe*) and vitamin E in acetaminophen treated rats. *J Diet Suppl*. 10(3):195–209.
9. Winarti C. 2008. Status Teknologi Hasil Penelitian Jahe. Balai Besar Penelitian dan pengembangan Pascapanen pertanian. (status teknologi hasil penelitian jahe), pp. 125–42.
10. Robbins S. L., Kumar V. and Ramzi S. Cotran. 2013. Buku Ajar Patologi Robbins, Patologi. Jakarta: EGC.
11. Gunawan S. G. 2012. Farmakologi dan terapi. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
12. Katzung B. G., Masters S. B. and Trevor A. J. 2014. Farmakologi Dasar & Klinik. 12th edn. Jakarta: EGC.
13. Almajwal A. M. and Elsadek M. F. 2015. 'Lipid-Lowering and hepatoprotective effects of vitis vinifera dried seeds on Paracetamol-Induced hepatotoxicity in rats', *Nutr Res Pract*. 9(1):37–42.
14. Alqasoumi S Yusufoglu H, Farraj A, Alam A. 2011. effect of 6-shogaol and -gingerol

- on diclofenac.pdf. IJP. 868–73.
15. Murray R. K., Bender, David A., Botham, Kathleen M., Kennelly, Peter J., Rodwell, Victor W., and Weil, P. Anthony. 2014. Biokimia Harper. 29th edn. jakarta: EGC.
 16. El-Sharaky A. S., Newairy A. A., Kamel M. A., Eweda S. M. 2009. Protective effect of ginger extract against bromobenzene-induced hepatotoxicity in male rats, Food and Chemical Toxicology. Elsevier Ltd, 47(7):1584–90.
 17. Hasan I. H., El-Desouky M. A., Abd-Elaziz G. M. and Hozayen W. G. 2016. Protective effects of Zingiber officinale against carbon tetrachloride induced liver fibrosis. Int. J. Pharm Pharm Sci. 8(3):377–81.