# Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas yang Diinduksi Aloksan

#### Ria Janita Riduan

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

#### Abstrak

Dewasa ini masyarakat banyak yang lebih memilih pengobatan dengan menggunakan tanaman obat dibandingkan dengan obat-obat kimia. Salah satu penyebabnya adalah karena tanaman obat memiliki banyak keuntungan, selain mudah didapatkan, mudah ditanam, diramu sendiri serta murah, tanaman obat juga memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat kimia. Namun penggunaan tanaman obat tersebut harus diikuti dengan pengetahuan tentang khasiat tanaman obat tersebut didalam tubuh, agar tanaman obat yang dikonsumsi memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kesembuhan. Salah satu khasiat dari tanaman obat adalah sebagai antiinflamasi. Inflamasi adalah salah satu proses peradangan yang disebabkan oleh mikroba maupun zat toksik. Aloksan merupakan salah satu zat kimia yang bersifat toksik yang dapat merusak sel beta pankreas. Respon yang terjadi terhadap aloksan yaitu menyebabkan meningkatnya respon inflamasi lokal serta menurunkan aktivitas antiinflamasi dan berakhir dengan kerusakan sel beta pankreas. Salah satu tanaman obat yang memiliki khasiat sebagai antiinflamasi adalah jahe (Zingiber officinale Roscoe). Jahe tersebut memiliki berbagai kandungan kimia salah satunya adalah gingerol, shogaol, zingerone. Kandungan gingerol yang terdapat pada jahe diduga memiliki efek antiinflamasi. Kandungan gingerol jahe merah lebih tinggi dibanding jahe lainnya.

Kata Kunci: antiinflamasi, gingerol, jahe merah, pankreas

# The Effect of Red Ginger Extract to Pancreas Histopathological Induced by Alloxan

#### Abstract

Today many people prefer treatment using medicinal plants as compared to chemical drugs. One reason is because medicinal plants have many advantages, in addition to readily available, easily grown, gathered himself and cheap, medicinal plants also have fewer side effects compared to chemical drugs. However, the use of medicinal plants should be followed with knowledge of the medicinal properties of plants in the body, so that medicinal plants are consumed have a significant effect on healing. One of the properties of medicinal plants is as an anti-inflammatory. Inflammation is one of the inflammatory process caused by microbes or toxic substances. Alloxan is a toxic chemical that can damage the pancreatic beta cells. Response that occurred against alloxan that causes increased local inflammatory response and reduce anti-inflammatory activity and ends with destruction of beta cells of the pancreas. One of the herbs that have anti-inflammatory properties as is ginger (Zingiber officinale Roscoe). Ginger has a variety of chemical constituents one of which is gingerol, shogaol, zingerone. The content of gingerol contained in ginger is thought to have anti-inflammatory effects. The content of the red ginger gingerol higher than other ginger.

Keyword: antiinflamatory, gingerol, red ginger, pancreas

Korespondensi: Ria Janita Riduan, alamat Jl. Teuku Umar No. 1 RT 003 RW 003 Penengahan, Tanjung Karang Pusat, Bandar Lampung, Lampung. 35112, HP 081367302145e-mail janitaria@yahoo.co.id

#### Pendahuluan

Dewasa ini masyarakat banyak yang lebih pengobatan dengan memilih menggunakan tanaman obat dibandingkan dengan obat-obat kimia.<sup>1</sup> Salah penyebabnya adalah karena tanaman obat memiliki banyak keuntungan, selain mudah didapatkan, mudah ditanam, diramu sendiri serta murah, tanaman obat juga memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat kimia.<sup>2</sup> Namun penggunaan tanaman obat tersebut harus diikuti dengan pengetahuan tentang khasiat tanaman obat tersebut didalam tubuh, agar tanaman obat yang dikonsumsi memiliki pengaruh yang

signifikan terhadap kesembuhan.<sup>1</sup> Salah satu contoh khasiat tanaman obat adalah sebagai antiinflamasi.<sup>3</sup>

Proses inflamasi adalah suatu proses peradangan yang kompleks terhadap agen penyebab jejas. Penyabab inflamasi antara lain mikroorganisme, trauma mekanis dan zat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan sel.4 Salah satu zat yang bersifat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas adalah aloksan.<sup>5</sup> Respon yang terjadi aloksan yaitu menyebabkan terhadap meningkatnya respon inflamasi lokal serta menurunkan aktivitas antiinflamasi dan berakhir dengan kerusakan sel beta pankreas.

Gambaran histopatologi pankreas diinduksi aloksan adalah didapatkan adanya infiltrasi sel-sel mononuklear ke dalam pulau Langerhans, infiltrat sel radang terjadi akibat adanya proses inflamasi dari sel T. Pada awalnya sel T menyebabkan sedikit kerusakan selanjutnya pada sel beta pankreas, menginisiasi terjadinya proses radang dengan atau tanpa sekresi sitokin untuk mengaktifkan sel T lainnya, dan menyebabkan kerusakan total sel beta, untuk kemudian menyebabkan diabetes.6

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi adalah tanaman jahe (Zingiber officinale Roscoe).7 Tanaman jahe memiliki berbagai macam bentuk, warna, dan ukuran. Ada 3 jenis jahe yang dikenal, yaitu jahe putih besar/jahe badak, jahe putih kecil/jahe emprit dan jahe merah/jahe sunti. Jahe tersebut memiliki berbagai kandungan kimia salah satunya adalah gingerol, shogaol, zingerone. Kandungan gingerol jahe merah lebih tinggi dibanding jahe lainnya. Pada jahe merah senyawa gingerol dan shogaol yang ditemukan adalah dalam bentuk [6]-gingerol dan [6]-shogaol. Senyawa-senyawa tersebut memberikan aktivitas farmakologi salah satunya seperti antiinflamasi dan antioksidan.<sup>7</sup> Senyawa [6]-gingerol telah dibuktikan mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi.7 Senyawa [6]-gingerol menghambat sitokin dalam meningkatkan sel radang melalui penekanan ekspresi mediator proinflamasi COX2 secara langsung di mana ini mediator bertanggungjawab dalam peradangan persisten. [6]-gingerol juga menghambat peningkatan NF-kB yaitu salah inflamasi.8 Selain itu [6] satu komponen gingerol juga sebagai perlindungan terhadap jalur radikal bebas superoksida (ROS), dengan cara menghambat ROS, dan hidroksil yang dihasilkan sel kanker.<sup>7</sup>

lsi

Pankreas merupakan organ yang berfungsi sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Bagian kelenjar endokrin pankreas adalah pulau-pulau Langerhans, yang terdiri dari Sel  $\alpha$ , Sel  $\beta$ , dan Sel  $\delta$ . Sel  $\beta$  mencakup kirakira 60% dari semua sel, terletak terutama di tengah dari setiap pulau dan mensekresikan insulin, sedangkan sel  $\alpha$  mencakup kira-kira 25% dari seluruh sel, mensekresikan glukagon,

dan sel  $\delta$ , kira-kira 10% dari seluruh sel, mensekresikan somatostatin, selain itu paling sedikit terdapat 1 jenis sel lain, yang disebut sel polipeptida pankreas.<sup>9</sup>

Pankreas manusia mengandung 1- 2 juta pulau-pulau yang bertebaran secara luas, setiap pulau Langerhans hanya berdiameter 0,3 milimeter dan tersusun mengelilingi pembuluh kapiler kecil sedangkan pada mencit memiliki volume sekitar 0,13 cm³ dan jumlah pulau-pulau langerhans pankreas sekitar 3200. Jumlah volume dan volume distribusi pulau-pulau langerhans pankreas dapat dijadikan parameter untuk menentukan derajat kesehatan pankreas dan perbandingan antara normal dengan diabetes.<sup>10</sup>

Pulau langerhans menempati 20% volume pankreas, membentuk 1-2% berat pankreas. Pulau langerhans banyak terdapat di dalam kauda dibandingkan korpus dan kaput. Pulau langerhans tampak sebagai kelompok sel berbentuk bulat, pucat, dikelilingi simpai halus, memiliki saluran, dengan banyak pembuluh darah untuk penyaluran hormon kelenjar pankreas. Pulau-pulau kecil sel endokrin ditemukan berselang-seling diantara sel eksokrin pankreas. Simpai serat-serat retikulin halus mengelilingi setiap pulau langerhans dan memisahkannya dari eksokrin pankreas yang berdekatan. Pulau langerhans merupakan kumpulan sel ovoid 76x 1/5 μm yang tersebar di seluruh pankreas. Semua sel dalam pulau berbentuk poligonal tak teratur, dengan inti bundar di tengah. 9,10

Pankreas yang mengalami inflamasi, gambaran histologi pankreasnya pada didapatkan adanya infiltrasi sel-sel mononuklear ke dalam pulau Langerhans yang disebabkan oleh karena adanya proses inflamasi dari sel T.4 Pada respon awalnya, sel T menyebabkan sedikit kerusakan pada sel beta pankreas, selanjutnya menginisiasi terjadinya proses radang dengan mensekresi sitokin untuk mengaktifkan sel T lainnya, dan menyebabkan kerusakan total sel beta, untuk kemudian menyebabkan diabetes. Proses inflamasi pada pankreas ini disebut juga insulitis. Secara umum insulitis berupa infiltrasi limfosit pada pulau Langerhans disebabkan efek toksik langsung terhadap sel beta pankreas oleh zat kimia tertentu seperti zat diabetogenik, reaksi autoimun terhadap sel beta pankreas, dan infeksi virus.<sup>6</sup>

Ria Janita Riduan | Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas yang Diinduksi Aloksan

- Insulitis ringan: apabila terdapat sebukan sel-sel radang (limfosit) disekitar pulau Langerhans.
- Insulitis sedang: apabila sebukan sel-sel radang (limfosit) menginfiltrasi <50% pulau Langerhans.
- Insulitis berat: apabila sebukan sel radang limfosit >50% pulau Langerhans.
- End stage Islet: apabila seluruh bagian pulau Langerhans mengalami nekrosis (complete B loss).<sup>6</sup>

Aloksan adalah salah satu zat diabetogenik yang bersifat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel pankreas. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kgBB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya. 11,12 Respon yang terjadi terhadap aloksan yaitu aktivasi sitokin sel Th-1 dan selsel imun lainnya akan menghasilkan ROS yang NF-kB, kemudian mengaktifkan NF-kB menyebabkan aktivasi gen yang terkait sitokinpro inflamasi.8,13 sitokin Regulasi menyebabkan meningkatnya respon inflamasi lokal serta menurunnya aktivitas antiinflamasi kemudian berakhir dengan kerusakan sel beta pankreas. Hal tersebut menunjukkan peran penting NF-kB sebagai regulator utama reaksi imunologi dan inflamasi pada induksi aloksan.<sup>6</sup>

Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel β pankreas yang memproduksi insulin, dengan cara terakumulasi aloksan melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. Aktivitas toksik aloksan diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks. Aloksan dan produk reduksinya yaitu asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi akan meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi sel β yang cepat. 11 Aloksan secara cepat dapat mencapai pankreas, aksinya diawali oleh pengambilan yang cepat oleh sel β Langerhans. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel \( \beta \) Langerhans.<sup>5</sup>

Mekanisme aksi dalam menimbulkan perusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glukagon. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak membran sel kerusakan beta dengan meningkatkan permeabilitas.5

Senyawa gingerol telah dibuktikan mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi.<sup>7</sup> Kandungan gingerol jahe merah lebih tinggi dibanding jahe lainnya. 14 Pada penelitian Fouda dan Berika tahun 2009, gingerol yang terkandung di dalam jahe merah memberikan efek antiinflamasi dengan cara menghambat pengeluaran dari mediator-mediator sel radang seperti TNF-α. Hal ini dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Fouda pada tahun 2009 didapatkan hasil bahwa pada tikus yang mendapatkan asupan ekstrak Zingiber officinale sebanyak 200mg/kgBB/hari kadar serum sitokin IL-1β, IL-2, IL-6, dan TNF-α mengalami penurunan. 15 Selain menghambat pengeluaran TNF-α, gingerol juga merupakan antiinflamasi yang poten melalui mekanisme penghambatan pengaktifan dari NF-kB.17

Inflamasi yang terjadi disebabkan oleh peroksidasi lipid yang dipicu oleh stres oksidatif memproduksi 8-isoprostane yang berfungsi sebagai sinyal untuk pengeluaran mediator sel radang yaitu IL-8. Seperti yang kita tahu bahwa IL-8 merupakan *neutrophil chemotactic factor* yang menginduksi kemotaksis pada sel target terutama neutrofil. Selain pengeluaran dari IL-8, stres oksidatif juga memicu dari pengaktifan nuclear factor (NF)-kB.<sup>16</sup>

Menurut penelitian Roufogalis 2006, [6]-gingerol menghambat sitokin dalam meningkatkan sel radang melalui penekanan ekspresi mediator proinflamasi COX<sub>2</sub> secara langsung dimana mediator ini bertanggungjawab dalam peradangan persisten. [6]-gingerol juga menghambat peningkatan NF-kB yaitu salah satu komponen

inflamasi. NF-kB diaktifkan setelah paparan proinflamasi kemudian mengkode transkripsi gen, termasuk gen yang mengkode sitokin, kemokin, dan enzim siklooksigenase 2 (COX<sub>2</sub>). Selain itu [6]-gingerol juga sebagai perlindungan terhadap jalur radikal bebas superoksida (ROS), dengan cara menghambat ROS dan hidroksil yang dihasilkan sel kanker.<sup>8</sup>

NF-kB merupakan faktor transkripsi yang mengontrol pengeluaran sejumlah gen penting proses imunitas dan inflamasi diantaranya adalah GM-CSF, IL-6, IL-2 dan TNFalfa. Seperti yang kita ketahui bahwa TNF-alfa merupakan sitokin proinflamasi mempunyai efek yaitu agregasi dan aktivasi neutrofil, dan dapat mengaktivasi endotel dengan cara meningkatkan pengeluaran molekul adhesi yang berguna pada saat sekuestrasi sel radang pada sel target.<sup>4</sup> Akibat dari pengeluaran mediator-mediator sel radang yang memicu pengaktifan dan agregasi neutrofil, terjadilah transmigrasi neutrofil dari kapiler menuju jaringan. Lalu neutrofil tersebut akan membentuk Transforming Growth Factorα (TGF-α) lalu akan mengaktivasi *Epidermal* Growth Factor Receptor (EGFR). Reseptor ini terlibat dalam berbagai macam proses biologis diantaranya proliferasi termasuk dan diferensiasi sel.17

### Ringkasan

Pankreas yang mengalami inflamasi, histologi pankreasnya pada gambaran didapatkan adanya infiltrasi sel-sel mononuklear ke dalam pulau Langerhans. Proses inflamasi pada pankreas ini disebut juga insulitis. Insulitis dapat disebabkan oleh efek toksik langsung terhadap sel beta pankreas oleh zat kimia tertentu seperti diabetogenik, reaksi autoimun terhadap sel beta pankreas, dan infeksi virus. Jahe adalah tanaman yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi. Jahe tersebut memiliki berbagai kandungan kimia salah satunya adalah [6]gingerol yaitu senyawa yang dapat memberikan farmakologi aktivitas satunya seperti antiinflamasi dan antioksidan. [6]-gingerol telah dibuktikan mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi.

## Simpulan

Disimpulkan bahwa ekstrak jahe merah dapat menurunkan sebukan sel-sel radang pada gambaran histopatologi pankreas tikus putih yang diinduksi aloksan. Karena kandungan gingerol yang terdapat pada ekstrak jahe merah memiliki efek antiinflamasi dan efek antioksidan.

#### **Daftar Pustaka**

- Rahmawati U, Suryani E, Mukhlason A. Pengembangan Repository Pengetahuan Berbasis Ontologi (Ontology-Driven Knowledge Repository) Untuk Tanaman Obat Indonesia. J Teknik Pomits. 2012; 1(1): 1-6.
- Zein U, Ilmu B. Pemanfaatan Tumbuhan Obat Dalam Upaya Pemeliharaan Kesehatan. FK USU. 2005; 23: 1-7.
- Katno P. Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Fakultas Farmasi UGM. 2010.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007; hlm.58-101.
- Nugroho AE. Review Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi Dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. Biodiversitas. 2006; 7(4):378-82.
- Visser J, Klatter F, Vis L, Groen H, Strubbe J, Rozing J. Long-Term Prophylactic Insulin Treatment Can Prevent Spontaneus Diabetes-Prone Bio-Breeding Rat, While Short-Term Treatment is Ineffective. Eur J Endocrino. 2003; 143: 223-9.
- 7. Kementerian Pertanian. Status Teknologi Hasil Penelitian Jahe. Bogor: Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik. 2008; 125-42.
- Roufogalis BD. Zingiber officinale (Ginger):
   A Future Outlook on Its Potential in Prevention and Treatment of Diabetes and Prediabetic States. Science. 2006; 2014(674864): 15.
- Astuti M. Pengaruh Ekstrak Bawang Putih (Allium Sativum) terhadap Ekspresi Insulin dan Derajat Insulitis Pankreas Tikus Sprague-Dawley yang Diinduksi Streptozosin [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro: 2010; 8-20.
- 10. Tortora, Gerard J, Derrickson, Byan. Principle of Anatomy and Physiology. Ed 12. 2009; hlm.942-4.
- 11. Yuriska A. Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2009.

Ria Janita Riduan | Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas yang Diinduksi Aloksan

- Suarsana IN, Priosoeryanto BP, Bintang M, Wresdiyati T. Profil Glukosa Darah dan Ultrastruktur Sel Beta Pankreas Tikus yang Diinduksi Senyawa Aloksan. JITV. 2010; 15(2): 118-23.
- 13. Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Preventive and Protective Properties of Zingiber officinale (Ginger) in Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, and Associated Lipid and Other Metabolic Disorders: A Brief Review. Evid Based Complement Med. 2012; 2012(516870): 10
- 14. Rehman R, Akram M, Akhtar N, Jabeen Q, Saeed T, Shah SM, et al. Zingiber officinale Roscoe (pharmacological activity). J Med Plants Res. 2011; 5(3): 344-8.
- 15. Sutyarso TS, Yap S. The Effect of Red Ginger Ethanol Extract (Zingiber officinale

- Roxb var Rubrum) to Airway Goblet Cells Count And Cilliary Length on Cigarette Smoke-Induced White Male Rats Sprague dawley Strains. Jurnal Kedokteran Unila. 2014; 71.
- 16. Yang C, Yang Z, Zhang M, Dang Q, Wang X, Lan A, et al. Hydrogen sulfide protects against chemical hypoxia-induced cytotoxicity and inflammation in hacatscells through inhibition of ROS/NF-kB/COX-2 pathway. PLoS One. 2011; 6(7): 1-9.
- 17. Li Y, Tran VH, Koolaji N, Duke CC, Roufogalis BD. (S)-[6]-Gingerol enhances glucose uptake in L6 myotubes by activation of AMPK in response to [Ca<sup>2+</sup>] i. J Pharm Pharm Sci. 2013; 16(2):304-12.