

PENGARUH EKSTRAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale*) DAN MADU TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL TIKUS MODEL DIABETES MELITUS

ALFI MUNTAFIAH, DITA YULIANTI, AULIA HUSNA CAHYANINGTYAS, HANI ISMI DAMAYANTI

Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran Unsoed, Universitas Jenderal Soedirman

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) may interfere the metabolism of carbohydrates, fats and proteins. Dyslipidemia induced by the diabetic condition is common and largest problems, which lead to complications of cardiovascular disorders. This study aimed to determine the effect of ginger extract and honey various doses on the levels of total cholesterol in the Wistar rats model of diabetes. This research is true experimental post-test only with control group design. Subject 30 male rats of weight 150-200 grams, divided into 6 groups: (K1) healthy controls, (K2) DM Controls, (K3) Treatment of red ginger extract 1000 mg/kg and honey 1 ml/kg, (K4) Treatment of red ginger extract 1000 mg/kg and honey 2 ml/kg, (K5) Treatment of red ginger extract 500 mg/kg and honey 1 ml/kg, (K6) Treatment of red ginger extract 500 mg/kg and honey 2 ml/kg. DM induced by alloxan 160 mg/kg intraperitoneally for 5 days, and the provision of treatment for 14 days. Total cholesterol levels were measured by CHOD-PAP method. Results: The mean total cholesterol levels of K1: 58.20 ± 8.76 mg/dL, K2: 87.80 ± 5.81 mg/dL, K3: 70.40 ± 14.81 mg/dL, K4: 67.50 ± 2.52 mg/dL, K5: 53.25 ± 10.63 mg/dL and K6: 52.20 ± 8.17 mg/dL. One way ANOVA test among all groups, $p < 0.05$. Total cholesterol levels of K2 were significantly higher than K1 ($p = 0.000$). Post hoc LSD analysis was found that the level of total cholesterol of treatment groups (K3, K4, K5 and K6) was significantly lower than DM control (K2), with significant value $p = 0.008$, $p = 0.004$, $p = 0.000$, and $p = 0.000$, respectively. Conclusion: The administration of combination of ginger extract and honey with various dose can lower total cholesterol levels in diabetic rats offspring, where the optimal dose is combination of red ginger extract 500 mg/kg and honey 1 ml/kg or 2 ml/kg

KEY WORDS: Diabetes mellitus, hyperglycemia, ginger *Zingiber officinale*, honey, total cholesterol

Penulis korespondensi: ALFI MUNTAFIAH | email: alfimuntafiah99@gmail.com

Dikirim: 07-12-2016 | Diterima: 21-02-2017

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia akibat kekurangan insulin, resistensi insulin dan atau keduanya (ADA, 2013; Guyton & Hall, 2006). Prevalensi penyakit kronik ini terus meningkat secara global maupun nasional. *International Diabetes Federation* (IDF) (2013) menyatakan jumlah kasus DM di seluruh dunia pada tahun 2011 mencapai 366 juta penderita dan diperkirakan akan meningkat hingga 552 juta pada tahun 2030. Indonesia menempati urutan ke-7 dari 10 negara dengan prevalensi DM tertinggi di dunia dengan jumlah penderita mencapai 7,6 juta (IDF, 2013). Penyakit ini merupakan salah satu ancaman utama kesehatan manusia pada abad ke-21 di negara berkembang maupun negara maju (Kemenkes, 2013).

Diabetes Melitus (DM) dapat menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (Nurliyani *et al.*, 2015). DM dan dislipidemia diketahui sangat erat kaitannya, kondisi ini dikarakterisasi dengan adanya peningkatan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, dan penurunan HDL. Dislipidemia yang diinduksi oleh kondisi diabetes merupakan hal yang sering terjadi dan merupakan masalah terbanyak yang muncul pada kondisi DM, yang dapat memicu komplikasi gangguan kardiovaskuler (Bertoni *et al.*, 2004).

Terapi farmakologis untuk menangani DM selama ini masih berbasis terapi kimia, diantaranya yaitu dengan obat hipoglikemik oral, bersama-sama dengan insulin. Akan tetapi efek samping terapi kimia ini telah

banyak dilaporkan. Saat ini pengobatan herbal maupun ekstraknya sudah banyak digunakan secara luas, meskipun komponen biologik aktif yang terkandung di dalamnya masih belum diketahui. WHO mengizinkan penggunaan tanaman obat untuk berbagai penyakit, termasuk diantaranya DM.

Salah satu jenis tanaman herbal, yang digunakan dalam penelitian ini yaitu jahe merah, yang dikombinasikan dengan madu. Pada studi *in vitro*, ekstrak jahe terbukti mampu meningkatkan pelepasan insulin pada sel- β pankreas tikus (Chakraborty *et al.*, 2012). Uji toleransi glukosa lebih lanjut menegaskan bahwa ekstrak jahe ini juga meningkatkan kadar insulin plasma sehingga menurunkan kadar glukosa darah (Priya *et al.*, 2011).

Salah satu komponen jahe yang terpenting dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah *gingerol*, di mana komponen tersebut menunjukkan efek perlindungan pada sel- β pankreas pada tikus DM dan memulihkan kadar insulin plasma (Li *et al.*, 2012). Di sisi lain, madu dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan kadar insulin serum dan juga mengurangi konsentrasi glukosa serum dan fruktosamin. Kombinasi obat anti diabetes dengan madu mampu meningkatkan pertahanan antioksidan dan mengurangi kerusakan oksidatif pada ginjal dan pankreas tikus model DM (Nazir *et al.*, 2014).

Berdasarkan penjelasan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh ekstrak jahe dan madu berbagai dosis terhadap kadar kolesterol total tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

METODE

Penelitian ini merupakan *true experimental* dengan rancangan *Post-Test Only with Control Group Design* yang dilaksanakan selama 4 minggu di Laboratorium Farmakologi dan Hewan Coba serta Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman. Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian ekstrak jahe merah dan madu dalam berbagai dosis dan variabel terikat adalah kadar kolesterol total.

Sampel penelitian menggunakan 30 ekor hewan coba tikus putih, *Rattus norvegicus*, jantan galur Wistar berusia 8–12 minggu dengan berat badan \pm 150–200 gram. Hewan coba diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Hewan Coba Fakultas Kedokteran UNSOED Purwokerto. Tikus dipelihara pada suhu konstan 22 ± 5 °C, dengan siklus pencahayaan yang baik, ditempatkan dalam kandang dengan bahan, bentuk dan ukuran yang sama. Selama penelitian, tikus diberikan pakan pellet AD II sebanyak 20 gram/tikus/hari dan minum aquades *ad libitum*. Hewan coba yang digunakan telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNSOED Purwokerto. Tikus diadaptasi selama 7 hari dan selanjutnya dikelompokkan secara acak.

Induksi diabetes dilakukan dengan injeksi secara intraperitoneal *alloxan monohydrate* (160 mg/kgBB) yang dilarutkan ke dalam saline. Konfirmasi hiperglikemia dilakukan setelah 5 hari induksi dengan cara memeriksa kadar glukosa darah, setelah sebelumnya tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam. Tikus dianggap hiperglikemia apabila kadar glukosa darah puasanya > 250 mg/dL (Kanakasabapathi & Gopalakrishnan, 2015).

Bahan dasar ekstrak ethanol dibuat menggunakan 15 kg jahe merah yang dikeringkan dan kemudian dihaluskan hingga berbentuk bubuk simplisia kering. Bubuk simplisia kering selanjutnya ditambahkan *ethanol* 96% dengan perbandingan 1:3 dan dimaserasi selama 7 hari. Setelah 7 hari maserasi, filtrat dievaporasi dengan menggunakan *evaporator*. Hasil evaporasi diuapkan menggunakan *waterbath* hingga didapatkan ekstrak kental. Pembuatan ekstrak ethanol jahe merah dilakukan di Laboratorium Farmasi UNSOED.

Sejumlah 30 ekor tikus Wistar yang digunakan pada penelitian ini, dibagi menjadi 6 kelompok secara acak. Satu kelompok tidak diinduksi diabetes, merupakan kelompok kontrol sehat (K1) dan diberi perlakuan dengan aquadest. Lima kelompok lainnya diinduksi diabetes: K2 merupakan kontrol diabetes dan diberi perlakuan dengan aquadest; K3 diberi perlakuan ekstrak jahe merah 1000 mg/kgBB dan madu 1 ml/kgBB; K4 diberi perlakuan ekstrak jahe merah 1000 mg/kgBB dan madu 2 ml/kgBB; K5 diberi perlakuan ekstrak jahe merah 500 mg/kgBB dan madu 1 ml/kgBB; dan K6 diberi perlakuan ekstrak jahe merah 500 mg/kgBB dan madu 2 ml/kgBB. Perlakuan tersebut dilakukan dengan menggunakan sonde lambung selama 14 hari.

Setelah masa perlakuan selama 14 hari, tikus diambil sampel darahnya menggunakan pipet hematokrit melalui vena *retro orbita*. Sampel darah dimasukkan ke dalam tabung non EDTA, selanjutnya disentrifugasi dan diambil serumnya. Kadar kolesterol total diukur menggunakan metode *cholesterol oxidase-peroxidase-4-aminophenazone* (CHOD-PAP), menggunakan *enzymatic-photometric* dengan kit DiaSys (*Diagnostic Systems GmbH & Co*) dengan Photometer 5010 (Robert Riele GmbH & Co KG, Germany) pada 540 nm.

Hasil penelitian disajikan sebagai rerata \pm simpang baku dari 5 tikus penelitian pada tiap-tiap kelompok. Analisis statistik dievaluasi dengan *one way ANOVA* dengan SPSS

versi 20.0. Nilai $p < 0,05$ mengindikasikan adanya perbedaan signifikan antar kelompok. Uji *post hoc* LSD dilakukan untuk mengetahui kelompok yang memiliki perbedaan paling signifikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berat badan tikus selama penelitian diukur 4 kali yaitu pada awal aklimatisasi (minggu 1), *post* induksi/*pre* perlakuan (minggu 2), minggu 3 dan minggu 4 (*post* perlakuan). Hasil pengukuran berat badan dapat dilihat pada Tabel 1.

Penurunan rerata berat badan tikus terjadi pada kelompok kontrol diabetes. Penurunan berat badan ini terjadi karena induksi DM yang memicu hiperglikemia. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Zafar dan Naqvi (2010) dan Nurliyani *et al.* (2015) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara hiperglikemia dengan penurunan berat badan pada tikus model diabetik. Penurunan berat badan pada kondisi diabetes ini akibat dari degradasi protein (*muscle wasting*). Hal ini dapat terjadi karena tanpa keberadaan glukosa dan lipid, maka protein selanjutnya akan digunakan sebagai sumber utama energi pada tubuh. Protein struktural diketahui berkontribusi pada berat badan. Penurunan berat badan pada kondisi diabetes ini disebabkan karena degradasi protein struktural (Ananthi *et al.*, 2003).

Tabel 1. Rerata berat badan tikus selama penelitian

Kelompok	Berat badan (gram)			
	minggu 1	minggu 2	minggu 3	minggu 4
K1	165	170	170	175
K2	180	180	175	160
K3	175	200	190	185
K4	150	150	150	150
K5	162.5	175	168	168
K6	165	185	185	185

Hasil pengukuran kadar kolesterol total pada penelitian ini disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Rerata kadar kolesterol total

Kelompok (n = 5)	Rerata kadar kolesterol total (mg/dL) \pm s.b	p
K1	58,20 \pm 8,76 ^a	0,000
K2	87,80 \pm 5,81 ^b	
K3	70,40 \pm 14,81 ^a	
K4	67,50 \pm 2,52 ^a	
K5	53,25 \pm 10,63 ^{a,c}	
K6	52,20 \pm 8,17 ^{a,c}	

Distribusi data diuji dengan Saphiro-Wilk, $p > 0,05$

Uji *one way ANOVA* $p < 0,05$ ($p = 0,000$).

Uji *post-hoc* LSD : K1 vs K2 $p = 0,000$, K1 vs K3 $p = 0,052$,

K1 vs K4 $p = 0,154$, K1 vs K5 $p = 0,441$, K1 vs K6 $p = 0,324$,

K2 vs K3 $p = 0,008$, K2 vs K4 $p = 0,004$, K2 vs K5 $p = 0,000$,

K2 vs K6 $p = 0,000$, K3 vs K4 $p = 0,650$, K3 vs K5 $p = 0,012$,

K3 vs K6 $p = 0,006$, K4 vs K5 $p = 0,043$, K4 vs K6 $p = 0,024$,

K5 vs K6 $p = 0,869$

Notasi *superscript* yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$)

Berdasarkan Tabel 2 dapat diketahui bahwa kadar kolesterol total K2 lebih tinggi secara signifikan dibandingkan K1 ($p = 0,000$). Uji *one way ANOVA*

diantara semua kelompok didapatkan $p < 0,05$. Analisis *post Hoc* LSD didapatkan bahwa kadar kolesterol total kelompok perlakuan (K3, K4, K5, dan K6) lebih rendah secara signifikan dibandingkan kontrol DM (K2), dengan nilai signifikansi berturut turut $p = 0,008$, $p = 0,004$, $p = 0,000$, dan $p = 0,000$. Hal ini berarti bahwa pemberian kombinasi ekstrak jahe dan madu dengan berbagai kelompok dosis dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus DM, dimana dosis optimal adalah kombinasi ekstrak jahe merah 500 mg/kgBB dan madu 1 ml/kgBB atau 2 ml/kgBB.

Pada penelitian ini, dapat diketahui bahwa pemberian perlakuan dengan berbagai dosis ekstrak jahe merah dan madu pada tikus dengan kondisi DM secara signifikan dapat menurunkan rerata kadar kolesterol total, hingga mencapai rentang kadar yang hampir sama dengan tikus kontrol sehat. Berdasarkan berbagai penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, jahe merah memiliki berbagai manfaat di bidang kesehatan. Pada studi *in vitro*, ekstrak jahe terbukti mampu meningkatkan pelepasan insulin pada sel β pankreas tikus (Chakraborty *et al.*, 2012). Uji toleransi glukosa lebih lanjut menegaskan bahwa ekstrak jahe ini juga meningkatkan kadar insulin plasma sehingga menurunkan kadar glukosa darah (Priya *et al.*, 2011).

Jahe merah mengandung dua komponen utama, yaitu *volatile* dan *nonvolatile*. Komponen *volatile* bertanggung jawab terhadap aroma jahe dengan komponen paling banyak adalah *zingiberen* dan *zingiberol*. Sementara itu, komponen *nonvolatile* adalah komponen yang menyebabkan rasa pedas pada jahe dengan salah satu substansi terbesarnya adalah *gingerol* yang memiliki efek antiinflamasi, dan antioksidan sebagai perlindungan sel pancreas. Senyawa *gingerol* telah diteliti menunjukkan efek perlindungan pada sel- β pankreas pada tikus DM dan memulihkan kadar insulin plasma (Li *et al.*, 2012).

Di sisi lain, madu memiliki kandungan antioksidan yang signifikan seperti asam askorbat, flavonoid, asam fenolat, karotenoid, serta asam organik, asam amino dan protein. Efek antioksidan madu menjadikan madu sangat bermanfaat dalam pengelolaan DM (Wicaksono, 2015; Nazir *et al.*, 2014; Erejuwa, 2014). Efek flavonoid pada madu juga telah dibuktikan melalui penelitian pada tikus. Aksi flavonoid bekerja melalui kemampuannya menghindari absorpsi glukosa atau memperbaiki toleransi glukosa. Manfaat lainnya yaitu flavonoid dapat menstimulasi pengambilan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat dan bertindak menyerupai insulin, dengan mempengaruhi mekanisme insulin *signalling* sehingga berdampak pada penurunan kadar GDP (Cazarolli *et al.*, 2008). Flavonoid juga dapat memodulasi metabolisme lipid, glukosa, memperbaiki resistensi insulin perifer dan mengurangi komplikasi DM yang disebabkan oleh abnormalitas profil lipid dan resistensi insulin (Zhao *et al.*, 2007).

KESIMPULAN DAN SARAN

Pemberian kombinasi ekstrak jahe dan madu berbagai kelompok dosis dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus DM, dimana dosis optimal adalah kombinasi ekstrak jahe merah 500 mg/kgBB dan madu 1 ml/kgBB atau 2 ml/kgBB.

DAFTAR REFERENSI

- American Diabetes Association. 2013. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 36(1):64-71.
- Ananthi J, Prakasam A, Pugalendi V. 2003. Antihyperglycemic activity of *Eclipta alba* leaf on alloxan induced diabetic rats. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 76: 97-102.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. 2004. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in elderly with diabetes. *Diabetes care*. 27:699-703.
- Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, Figueiredo MS, Follador P, Damazio RG, Pizzolatti MG, Silva FR. 2008. Flavonoid: Cellular and Molecular Mechanism of Action in Glucose Homeostasis. *Mini Rev Med Chem*. 8(10):1032-8.
- Chakraborty A, Mukherjee, Sikdar S, Paul A, Ghosh S. 2012. [6]-Gingerol Isolated from Ginger Attenuates Sodium Arsenite Induced Oxidative Stress and Plays a Corrective Role in Improving Insulin Signaling in Mice. *Toxicology Letters*. 210(1):34-43.
- Djafar F, Supardan MD, Gani A. 2010. Pengaruh Ukuran Partikel, SF rasio dan Waktu Proses terhadap Rendemen pada Hidrodistilasi Minyak Jahe. *Jurnal hasil Penelitian Industri*, 2010. 23(2):47-54.
- Erejuwa OO. 2014. Effect of honey in diabetes mellitus: matters arising. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorder*. 13(1):23.
- Guyton AC, Hall JE. 2006. Insulin, glucagon and diabetes mellitus In: *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia; pp. 961-77.
- International Diabetes Federation. 2013. The Global Burden Diabetes and impaired glucose tolerance (IGT). *Diabetes Atlas 5th Edition*.
- Kemenkes RI. 2013. Tahun 2030 prevalensi diabetes mellitus di Indonesia mencapai 21,3 juta. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Available in URL: www.depkes.go.id.
- Kanakasabapathi D, Gopalakrishnan VK. 2015. Evaluation of Antidiabetic Potential of Aqueous Extract of *Passiflora edulis* Sims on Alloxan Induced Diabetes Mellitus in Wistar Albino Rats. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*. 34(1):171-177.
- Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. 2012. Preventive and Protective Properties of Zingiber officinale (Ginger) in Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, and Associated Lipid and Other Metabolic Disorders: A Brief Review. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. Page 1-10.
- Nazir L, Samad F, Haroon W, Kidwai SS, Siddiqi S, Zehrafi M. 2014. Comparison of glycaemic response to honey and glucose in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc*. 64(1):69-71.
- Nurliyani, Harmayani E, Sunarti. 2015. Antidiabetic potential of Kefir Combination from Goat Milk and Soy Milk in Rats Induced with Streptozotocin-Nicotinamide. *Korean J. Food Sci. An*. 35(6):847-858.
- Priya RM, Padmakumari KP, Sankarikutty B, Lijo CO, Nisha VM, Raghu KG. 2011. Inhibitory potential of ginger extracts against enzymes linked to type 2 diabetes, inflammation and induced oxidative stress. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 62(2):106-110.
- Wicaksono AP. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa dan Postprandial pada Tikus Diabetes. *Majority*. 4(7):97-101.
- Zafar M, Naqvi SNH. 2010. Effects of STZ-induced diabetes on the relative weights of kidney, liver and pancreas in Albino rats: A comparative study. *Int. J. Morphol*. 28, 135-142.
- Zhao R, Li Q, Long L, Li J, Yang R, Gao D. 2007. Anti DM tipe 2 Antidiabetic activity of flavone from *Ipomoea batatas* leaf in non sulin dependent dependent diabetic rats. *Int J Food Sci Tech*. 42: 80-85.