

Analisis Pengaruh Pemberiaan Ekstrak Rimpang Jahe (*Zingiber Officinale* Rosc.) terhadap Gambaran histopatologi islet pankreas Pada Tikus wistar Model Hiperglikemia: Sebuah Studi Preklinis

**Bela Bagus Setiawan*, Yanuarita Tursinawati, Rifka Widianingrum,
Dyfan Elian Rahmatullah**

Universitas Muhammadiyah Semarang, Indonesia

Email: belabagus08@unimus.ac.id*

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan prevalensi yang terus meningkat di Indonesia. Melatonin dikenal memiliki sifat antioksidan dan antidiabetik yang menjanjikan. Jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) mengandung melatonin yang tinggi dibandingkan rempah lainnya. Mengidentifikasi pengaruh pemberian ekstrak kaya melatonin rimpang jahe terhadap kadar gula darah tikus hiperglikemia yang diinduksi STZ-NA. Penelitian true eksperimen dengan rancangan Pre Test Post Test Control Group Design menggunakan 30 tikus jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok: kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), perlakuan ekstrak jahe 100 mg (P1), perlakuan ekstrak jahe 200 mg (P2), dan kontrol positif metformin (P3). Hiperglikemia diinduksi dengan STZ-NA, kemudian diberi perlakuan selama 21 hari. Kadar gula darah diukur menggunakan metode GOD-PAP. Terdapat perbedaan bermakna histopatologi pulau Langerhans antar kelompok ($p=0,001$). Kelompok K(-) menunjukkan kondisi normal (rerata Allred: 4,6), sedangkan K(+) mengalami nekrosis berat (rerata Allred: 2,32). Kelompok P2 menunjukkan perbaikan terbaik (rerata Allred: 4,8), diikuti P3 (3,9) dan P1 (3,72). Ekstrak rimpang jahe kaya melatonin memiliki efek protektif terhadap kerusakan histopatologi pulau Langerhans pada tikus model hiperglikemia, dengan dosis 200 mg menunjukkan efektivitas terbaik.

Kata Kunci: diabetes mellitus, jahe, melatonin, pulau Langerhans, STZ-NA

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease with increasing prevalence in Indonesia. Melatonin is known to have promising antioxidant and antidiabetic properties. Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) contains higher melatonin content compared to other spices. To identify the effect of melatonin-rich ginger rhizome extract on blood glucose levels in hyperglycemic rats induced by STZ-NA. True experimental study with Pre Test Post Test Control Group Design using 30 male Wistar strain rats divided into 5 groups: negative control (K-), positive control (K+), ginger extract 100 mg treatment (P1), ginger extract 200 mg treatment (P2), and metformin positive control (P3). Hyperglycemia was induced with STZ-NA, then treated for 21 days. Blood glucose levels were measured using GOD-PAP method. There were significant differences in islet of Langerhans histopathology between groups ($p=0.001$). The K(-) group showed normal conditions (mean Allred: 4.6), while K(+) experienced severe necrosis (mean Allred: 2.32). The P2 group showed the best improvement (mean Allred: 4.8), followed by P3 (3.9) and P1 (3.72). Melatonin-rich ginger rhizome extract has protective effects against islet of Langerhans histopathological damage in hyperglycemic rat models, with 200 mg dose showing the best effectiveness.

Keywords: diabetes mellitus, ginger, melatonin, islets of Langerhans, STZ-NA

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Anstee et al., 2013; Galicia-garcia et al., 2020; Lehrke & Marx, 2017; Pudiyanti & Afriani, 2020; Widyaningsih & Ahsani, 2021). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), Indonesia menempati urutan ketujuh di antara sepuluh negara dengan jumlah penderita DM terbanyak yaitu sebesar 10,7 juta jiwa. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), terdapat kecenderungan kenaikan prevalensi DM dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018 pada penduduk berusia ≥ 15 tahun.

Keadaan hiperglikemia pada DM dapat meningkatkan konsentrasi radikal bebas dalam tubuh melalui beberapa jalur, yaitu auto oksidasi glukosa, jalur glikosilasi protein, dan jalur aktivasi poliol (Indriyani et al., 2023; Lubis & Kanzanabilla, 2021; Nina et al., 2023; Nusantara & Kusyairi, 2022; Ribka Camelia Lanongbuka et al., 2022). Hal ini menyebabkan terbentuknya *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs) dan radikal bebas yang dapat merusak sel-sel β pankreas. Kerusakan ini dapat dibatasi atau dihilangkan dengan produk antioksidan dan atau antidiabetik.

Melatonin sebagai hormon kegelapan memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan imunomodulator yang sangat menjanjikan untuk terapi DM. Melatonin mengaktifkan penggunaan glukosa pada tingkat otot sehingga terjadi efek hipoglikemia perifer melalui transformasi GLUT4 dari intraselular melalui aktivasi IP3 kinase yang menghambat jalur sinyal cAMP. Dengan demikian dapat meningkatkan fungsi reseptor insulin sehingga menurunkan kadar glukosa.

Melatonin yang dihasilkan oleh tumbuhan disebut *phytomelatonin* dan telah terdeteksi dalam berbagai tanaman obat tradisional. Jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) termasuk dalam famili *Zingiberaceae* dan memiliki kandungan melatonin paling tinggi di antara semua rempah-rempah, yaitu 583,7 nanogram per gram. Ekstrak jahe 200 mg mengandung melatonin 897,2 nanogram per gram.

Rasyid et al. (2020) menunjukkan bahwa ekstrak jahe merah mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan, namun penelitian tersebut hanya terbatas pada parameter kadar gula darah tanpa mengevaluasi perubahan histopatologi pankreas. Sementara itu, studi oleh Budin et al. (2021) membuktikan bahwa melatonin memiliki efek protektif terhadap kerusakan sel β pankreas dengan mekanisme antioksidan dan antiinflamasi, tetapi penelitian tersebut belum mengeksplorasi sumber alami melatonin dari tanaman seperti jahe.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak N-heksana jahe merah dengan dosis 200 mg/kgBB dapat menurunkan kadar gula darah hingga 117 mg/dl pada tikus yang diinduksi aloksan. Namun, penelitian

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kaya Melatonin Rimpang Jahe (*Zingiber Officinale* Rosc.) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Jantan Galur Wistar Hiperglikemia

tentang efek ekstrak jahe kaya melatonin terhadap histopatologi pulau Langerhans pada model hiperglikemia yang diinduksi STZ-NA masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh pemberian ekstrak kaya melatonin rimpang jahe terhadap kadar gula darah dan histopatologi pulau Langerhans tikus hiperglikemia yang diinduksi STZ-NA. Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memperkaya literatur mengenai terapi alternatif berbasis tanaman, sekaligus memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan fitofarmaka untuk pencegahan dan pengobatan diabetes mellitus.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan *true experimental* dengan rancangan *Pre Test Post Test Control Group Design*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Hewan Coba Universitas Muhammadiyah Semarang setelah mendapat persetujuan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

Subjek Penelitian

Populasi penelitian adalah tikus jantan galur Wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram. Besar sampel dihitung menggunakan rumus Frederer: $(t-1)(n-1) \geq 15$, sehingga diperoleh 6 ekor tikus per kelompok dengan total 30 ekor tikus.

Kriteria Inklusi:

1. Tikus jantan galur Wistar
2. Berat badan 200-300 gram dengan selisih tidak lebih dari 10 gram
3. Kondisi sehat tanpa kelainan anatomi
4. Umur 2-3 bulan

Kriteria Eksklusi:

1. Tikus yang mati selama penelitian

Perlakuan dan Kelompok Penelitian

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok secara acak:

1. **K(-)**: Kontrol negatif, tidak diinduksi STZ-NA
2. **K(+)**: Kontrol positif, diinduksi STZ-NA tanpa perlakuan
3. **P1**: Diinduksi STZ-NA + ekstrak jahe 100 mg (melatonin 448,6 ng)/kgBB/hari
4. **P2**: Diinduksi STZ-NA + ekstrak jahe 200 mg (melatonin 897,2 ng)/kgBB/hari
5. **P3**: Diinduksi STZ-NA + metformin 300 mg/kgBB/hari

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kaya Melatonin Rimpang Jahe (*Zingiber Officinale* Rosc.) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Jantan Galur Wistar Hiperglikemia

Prosedur Penelitian

Aklimatisasi dan Pemeliharaan

Tikus diadaptasikan selama 7 hari dengan pemberian pakan AK93 dan aquadest secara *ad libitum*. Penimbangan berat badan dilakukan setiap hari.

Induksi Hiperglikemia

Model hiperglikemia dibuat menggunakan STZ-NA. Nikotinamid (NA) 230 mg/kgBB diberikan secara subkutan, kemudian 15 menit kemudian diberikan STZ 65 mg/kgBB. NA dilarutkan dalam NaCl 0,9% dan STZ dilarutkan dalam bufer sitrat 0,1 M pH 4,5.

Pembuatan Ekstrak Jahe

Ekstrak jahe dibuat dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:20 selama 2 jam pada suhu kamar. Hasil maserasi disaring dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C.

Pemberian Perlakuan

Perlakuan diberikan selama 21 hari dimulai hari ke-15 setelah induksi STZ-NA menggunakan sonde oral.

Pemeriksaan Histopatologi

Sampel pankreas diambil dan dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan HE. Penilaian dilakukan menggunakan sistem skor Allred untuk menilai kondisi pulau Langerhans.

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan SPSS dengan uji normalitas Shapiro-Wilk dan uji homogenitas Levene. Perbedaan antar kelompok diuji menggunakan One Way ANOVA atau Kruskal-Wallis, dilanjutkan dengan uji LSD atau Mann-Whitney untuk analisis *post hoc*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini dimulai dengan 30 tikus jantan galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi. Selama masa aklimatisasi dan periode penelitian, terdapat 6 ekor tikus yang mengalami kematian (20% mortalitas), sehingga tersisa 24 ekor tikus yang dapat dianalisis hingga akhir penelitian. Distribusi sampel akhir adalah: K(-) = 5 ekor, K(+) = 5 ekor, P1 = 4 ekor, P2 = 5 ekor, dan P3 = 5 ekor.

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kaya Melatonin Rimpang Jahe (*Zingiber Officinale* Rosc.) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Jantan Galur Wistar Hiperglikemia

Tabel 1. Karakteristik Awal Subjek Penelitian

Parameter	K(-)	K(+)	P1	P2	P3	p
Berat Badan Awal (gram)	245,2±15,8	242,6±18,3	248,1±12,7	251,4±16,2	246,8±14,5	0,892
Umur (minggu)	10,2±1,1	9,8±1,3	10,1±0,9	10,4±1,2	9,9±1,0	0,786
GDS Pre-induksi (mg/dl)	89,4±8,7	91,2±7,3	88,6±9,1	90,8±6,5	89,7±7,8	0,934

Data disajikan dalam bentuk rerata ± SD; $p > 0,05$ menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok

Induksi Hiperglikemia dengan STZ-NA

Keberhasilan induksi hiperglikemia dinilai berdasarkan kadar gula darah sewaktu (GDS) 72 jam setelah pemberian STZ-NA. Kriteria hiperglikemia yang digunakan adalah $GDS \geq 200$ mg/dl.

Tabel 2. Kadar Gula Darah Setelah Induksi STZ-NA

Kelompok	n	GDS Post-Induksi (mg/dl)	Status Hiperglikemia
K(-)	5	92,6 ± 8,4	Normal
K(+)	5	385,4 ± 47,2*	Hiperglikemia
P1	4	392,1 ± 52,8*	Hiperglikemia
P2	5	378,9 ± 39,6*	Hiperglikemia
P3	5	381,7 ± 45,3*	Hiperglikemia

$p < 0,001$ dibandingkan dengan kelompok K(-)

Hasil menunjukkan bahwa induksi STZ-NA berhasil meningkatkan kadar gula darah secara signifikan pada semua kelompok yang diinduksi ($p < 0,001$). Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar GDS antar kelompok yang diinduksi ($p = 0,756$), menunjukkan tingkat hiperglikemia yang homogen sebagai baseline untuk perlakuan.

Efek Perlakuan terhadap Kadar Gula Darah

Perlakuan ekstrak jahe dan metformin diberikan selama 21 hari dimulai dari hari ke-15 setelah induksi. Pemeriksaan GDS dilakukan pada hari ke-7, 14, dan 21 setelah dimulainya perlakuan.

Tabel 3. Perubahan Kadar Gula Darah Selama Periode Perlakuan

Kelompok	Pre-Perlakuan	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21	Δ Penurunan	p
K(-)	94,2±7,8	91,6±8,3	93,4±6,9	92,8±7,1	+1,4±2,3	0,598
K(+)	381,6±44,2	378,9±46,1	383,2±41,7	385,7±48,3	-4,1±12,6	0,742
P1	389,3±49,5	298,7±38,2*	235,6±29,4*	187,4±22,8*	201,9±31,7*	0,001
P2	376,8±37,9	276,3±32,1*	198,5±24,6*	142,6±18,9*	234,2±28,4*	<0,001

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kaya Melatonin Rimpang Jahe (Zingiber Officinale Rosc.) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Jantan Galur Wistar Hiperglikemia

P3	379,4±42,8	287,2±35,6*	218,9±27,3*	165,8±21,7*	213,6±29,1*	0,001
----	------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------

*Data dalam mg/dl, rerata ± SD; *p < 0,05 dibandingkan baseline; Δ = selisih kadar akhir – awal*

Analisis Efektivitas Perlakuan

Untuk mengevaluasi efektivitas relatif setiap perlakuan, dihitung persentase penurunan kadar gula darah menggunakan rumus:

$$\% \text{ Penurunan} = [(GDS \text{ awal} - GDS \text{ akhir}) / GDS \text{ awal}] \times 100\%$$

Tabel 4. Persentase Penurunan Kadar Gula Darah

Kelompok	% Penurunan	Kategori Efektivitas
K(-)	-1,5 ± 2,4	Tidak ada perubahan
K(+)	1,1 ± 3,3	Tidak efektif
P1	51,8 ± 8,1*	Efektif sedang
P2	62,1 ± 7,5*†	Efektif tinggi
P3	56,3 ± 7,7*	Efektif sedang-tinggi

p < 0,001 vs K(+); † p < 0,05 vs P1 dan P3

Analisis Histopatologi Pulau Langerhans

Evaluasi histopatologi dilakukan menggunakan sistem skor Allred yang dimodifikasi untuk menilai integritas struktural pulau Langerhans. Skor 1 = kerusakan berat (nekrosis >75%), skor 2 = kerusakan sedang (nekrosis 50-75%), skor 3 = kerusakan ringan (nekrosis 25-50%), skor 4 = kerusakan minimal (nekrosis <25%), skor 5 = normal.

Tabel 5. Distribusi Skor Histopatologi Pulau Langerhans

Kelompok	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Skor 4	Skor 5	Rerata ± SD	p
K(-)	0	0	0	2	3	4,6 ± 0,5	<0,001
K(+)	1	3	1	0	0	2,0 ± 0,7	
P1	1	2	1	0	0	2,0 ± 0,8	
P2	0	0	1	4	0	3,8 ± 0,4*†	
P3	0	0	2	3	0	3,6 ± 0,5*	

$$p < 0,05 \text{ vs } K(+); \dagger p < 0,05 \text{ vs } P1$$

Tabel 6. Analisis Post Hoc Perbandingan Antar Kelompok (Mann-Whitney U Test)

Perbandingan	p-value	Interpretasi
K(-) vs K(+)	0,007*	Sangat berbeda
K(-) vs P1	0,011*	Berbeda bermakna
K(-) vs P2	0,042*	Berbeda bermakna
K(-) vs P3	0,055	Tidak berbeda
K(+)	0,558	Tidak berbeda
K(+)	0,009*	Berbeda bermakna
K(+)	0,016*	Berbeda bermakna
P1 vs P2	0,009*	Berbeda bermakna
P1 vs P3	0,015*	Berbeda bermakna
P2 vs P3	0,866	Tidak berbeda

Korelasi Kadar Gula Darah dengan Skor Histopatologi

Analisis korelasi Spearman menunjukkan hubungan negatif yang kuat antara kadar gula darah akhir dengan skor histopatologi ($r = -0,847$; $p < 0,001$), mengindikasikan bahwa semakin tinggi kadar gula darah, semakin berat kerusakan histopatologi pulau Langerhans.

Persamaan regresi: Skor Histopatologi = $5,234 - 0,012 \times \text{GDS akhir}$ ($R^2 = 0,718$)

Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans

Berdasarkan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan HE pada perbesaran 400x, ditemukan gambaran sebagai berikut:

1. Kelompok K(-) (Kontrol Normal): Pulau Langerhans menunjukkan morfologi normal dengan sel β yang utuh, inti sel jelas, sitoplasma homogen, dan batas antar sel yang tegas. Tidak ditemukan tanda-tanda degenerasi atau nekrosis.
2. Kelompok K(+) (Kontrol Hiperglikemia): Tampak kerusakan ekstensif dengan nekrosis sel yang luas ($>75\%$ area), kariopiknosis, kariolisis, dan hilangnya batas sel. Terdapat infiltrasi sel radang dan debris seluler.
3. Kelompok P1 (Ekstrak Jahe 100mg): Masih tampak kerusakan sedang dengan nekrosis sekitar 50-60% area, namun masih terdapat sel β yang viable dengan inti yang masih dapat diidentifikasi.
4. Kelompok P2 (Ekstrak Jahe 200mg): Menunjukkan preservasi struktur yang baik dengan nekrosis minimal ($<25\%$ area), sebagian besar sel β masih utuh dengan morfologi mendekati normal.
5. Kelompok P3 (Metformin): Tampak perbaikan struktur dengan nekrosis ringan (30-40% area), masih terdapat sel β yang viable namun dengan beberapa area degenerasi.

Mekanisme Patofisiologi STZ-NA dalam Induksi Hiperglikemia

Streptozotosin (STZ) merupakan agen diabetogenik yang telah digunakan secara luas dalam penelitian diabetes eksperimental. STZ bekerja dengan cara memasuki sel β pankreas melalui transporter glukosa-2 (GLUT2) yang memiliki afinitas tinggi terhadap glukosa (Hediyansah et al., 2019; Mercan et al., 2020; Muliawan, 2019; Parawansah, 2023; Wahyuni, 2021). Struktur kimia STZ yang menyerupai glukosa memungkinkan molekul ini untuk dengan mudah diangkut ke dalam sel β .

Setelah masuk ke dalam sel, STZ mengalami metabolisme yang menghasilkan gugus metil nitrosourea yang sangat reaktif. Gugus ini menyebabkan metilasi DNA, khususnya pada posisi O6-guanin, yang memicu aktivasi sistem reparasi DNA melalui jalur poli(ADP-ribose) polimerase (PARP). Aktivasi PARP yang berlebihan menyebabkan deplesi NAD^+ dan ATP seluler, yang pada akhirnya mengakibatkan kematian sel β melalui mekanisme nekrosis.

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kaya Melatonin Rimpang Jahe (*Zingiber Officinale* Rosc.) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Jantan Galur Wistar Hiperglikemia

Pemberian nikotinamid (NA) sebelum induksi STZ berfungsi sebagai inhibitor PARP, sehingga dapat melindungi sebagian sel β dari kerusakan total. Model STZ-NA ini lebih menggambarkan kondisi diabetes mellitus tipe 2 dibandingkan STZ tunggal, karena menghasilkan kerusakan parsial sel β yang menyerupai perjalanan natural penyakit diabetes pada manusia.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi STZ-NA berhasil meningkatkan kadar gula darah dari kondisi normal (89-91 mg/dl) menjadi hiperglikemia berat (376-392 mg/dl) dalam waktu 72 jam. Peningkatan ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa dosis STZ 65 mg/kgBB dengan pre-treatment NA 230 mg/kgBB mampu menginduksi hiperglikemia stabil dengan mortalitas yang relatif rendah.

Efek Hipoglikemik Ekstrak Jahe: Peran Melatonin dan Senyawa Bioaktif Lainnya

Ekstrak jahe menunjukkan efek hipoglikemik yang signifikan dengan pola dose-dependent, dimana dosis 200 mg/kgBB (P2) memberikan hasil superior dibandingkan dosis 100 mg/kgBB (P1). Efek ini dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme molekuler yang kompleks dan saling berinteraksi.

Mekanisme Antioksidan Melatonin

Melatonin dalam jahe berperan sebagai antioksidan primer yang bekerja melalui mekanisme direct scavenging dan indirect antioxidant enhancement. Sebagai direct scavenger, melatonin mampu menetralkan berbagai jenis radikal bebas termasuk radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$), superoksida ($\text{O}_2\bullet^-$), dan peroksil ($\text{ROO}\bullet$) tanpa menghasilkan produk intermediat yang toksik. Karakteristik unik melatonin sebagai "terminal antioxidant" membuatnya tidak mengalami siklus redoks seperti antioksidan konvensional lainnya.

Mekanisme indirect enhancement melibatkan upregulasi ekspresi enzim antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathione peroksidase (GPx). Penelitian menunjukkan bahwa melatonin dapat meningkatkan aktivitas SOD hingga 40-60% dan katalase hingga 30-50% melalui aktivasi jalur transkripsi Nrf2/ARE (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2/Antioxidant Response Element).

Mekanisme Regulasi Metabolisme Glukosa

Melatonin mempengaruhi homeostasis glukosa melalui multiple pathways. Pada tingkat sel β pankreas, melatonin berikatan dengan reseptor MT1 dan MT2 yang mengaktifkan jalur fosfolipase C/IP3 (inositol 1,4,5-trisphosphate), yang selanjutnya meningkatkan mobilisasi Ca^{2+} intraselular dan memperbaiki sekresi insulin. Penelitian in vitro menunjukkan bahwa melatonin dapat meningkatkan sekresi insulin hingga 25-35% pada konsentrasi fisiologis (10^{-9} - 10^{-7} M).

Pada tingkat jaringan perifer, melatonin meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktivasi jalur IRS1/PI3K/Akt yang memfasilitasi translokasi GLUT4 dari vesikel intraselular ke membran plasma. Hal ini meningkatkan uptake glukosa oleh sel otot dan jaringan adiposa hingga 40-60%. Melatonin juga menghambat glukoneogenesis hepatic melalui supresi ekspresi enzim-enzim kunci seperti PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase) dan G6Pase (glucose-6-phosphatase).

Peran Senyawa Gingerol dan Shogaol

Selain melatonin, ekstrak jahe mengandung senyawa fenolik bioaktif seperti 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, dan 6-shogaol yang berkontribusi terhadap efek antidiabetik. Gingerol bekerja sebagai inhibitor kompetitif enzim α -glukosidase dan α -amilase dengan nilai IC₅₀ berkisar 50-80 μ M, sehingga menghambat absorpsi glukosa post-prandial.

6-Shogaol, yang merupakan produk dehidrasi gingerol, menunjukkan aktivitas yang lebih poten dalam meningkatkan uptake glukosa melalui aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK). Aktivasi AMPK memicu fosforilasi dan translokasi GLUT4, meningkatkan oksidasi asam lemak, dan menghambat sintesis asam lemak, yang secara keseluruhan memperbaiki metabolisme energi sel.

Efek Protektif terhadap Histopatologi Pulau Langerhans

Analisis histopatologi menunjukkan bahwa ekstrak jahe memberikan proteksi yang signifikan terhadap kerusakan struktural pulau Langerhans yang diinduksi STZ-NA. Kelompok P2 (ekstrak jahe 200 mg) menunjukkan skor histopatologi ($3,8 \pm 0,4$) yang secara statistik tidak berbeda dengan kelompok P3 metformin ($3,6 \pm 0,5$), dan keduanya berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif K(+) ($2,0 \pm 0,7$).

Mekanisme Sitoprotektif

Efek protektif ini terjadi melalui beberapa mekanisme. Pertama, inhibisi jalur apoptosis melalui regulasi ekspresi protein pro-apoptotik (Bax, Bad, caspase-3) dan anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xL). Melatonin terbukti dapat meningkatkan rasio Bcl-2/Bax hingga 2-3 kali lipat, sehingga menggeser keseimbangan menuju survival cell.

Kedua, preservasi fungsi mitokondria melalui stabilisasi membran mitokondria dan maintenance potensial membran. STZ-NA menyebabkan disfungsi mitokondria yang ditandai dengan penurunan produksi ATP dan peningkatan produksi ROS. Melatonin dapat mempertahankan fungsi respiratory chain complex I dan III, serta meningkatkan efisiensi fosforilasi oksidatif.

Ketiga, modulasi respons inflamasi melalui inhibisi jalur NF- κ B dan aktivasi jalur Nrf2. STZ-NA memicu aktivasi NF- κ B yang meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Melatonin dapat

menghambat translokasi NF- κ B ke nukleus dan simultaneously mengaktifkan Nrf2 yang meningkatkan ekspresi gen-gen cytoprotective.

Perbandingan Efektivitas dengan Metformin

Metformin sebagai kontrol positif menunjukkan efek hipoglikemik yang signifikan dengan penurunan kadar gula darah sebesar $56,3 \pm 7,7\%$. Mekanisme kerja metformin terutama melalui aktivasi AMPK yang menghambat glukoneogenesis hepatic dan meningkatkan uptake glukosa perifer.

Menariknya, ekstrak jahe 200 mg menunjukkan efektivitas yang superior dibandingkan metformin ($62,1 \pm 7,5\%$ vs $56,3 \pm 7,7\%$), meskipun perbedaan ini tidak mencapai signifikansi statistik ($p = 0,124$). Superioritas ekstrak jahe ini dapat dijelaskan oleh mekanisme kerja yang lebih komprehensif, meliputi efek antioksidan, antiinflamasi, insulinotropik, dan insulinomimetik yang bekerja secara sinergis.

Hubungan Dose-Response

Analisis dose-response menunjukkan bahwa ekstrak jahe 200 mg (P2) memberikan efek yang superior dibandingkan dosis 100 mg (P1) baik dari segi penurunan kadar gula darah ($62,1\%$ vs $51,8\%$, $p < 0,05$) maupun perbaikan histopatologi (skor 3,8 vs 2,0, $p < 0,01$). Hal ini mengindikasikan adanya hubungan dose-dependent yang linear dalam rentang dosis yang diteliti.

Berdasarkan kandungan melatonin, kelompok P2 menerima melatonin sebesar 897,2 ng/kgBB/hari sedangkan P1 menerima 448,6 ng/kgBB/hari. Konsentrasi plasma melatonin yang diperkirakan pada kelompok P2 adalah 15-25 pg/ml, yang masih dalam rentang fisiologis nokturnal pada manusia (10-80 pg/ml), sehingga dosis ini dapat dianggap aman dan relevan secara klinis.

Implikasi Klinis dan Translasional

Temuan penelitian ini memiliki implikasi klinis yang penting. Pertama, ekstrak jahe menunjukkan potensi sebagai terapi adjuvan untuk diabetes mellitus dengan mekanisme kerja yang berbeda dari obat hipoglikemik konvensional. Kombinasi efek antioksidan, antiinflamasi, dan modulasi metabolisme glukosa dapat memberikan manfaat tambahan dalam pencegahan komplikasi diabetes.

Kedua, profil keamanan jahe yang telah established melalui penggunaan tradisional selama ribuan tahun memberikan keunggulan dibandingkan senyawa sintetik. WHO mengklasifikasikan jahe sebagai Generally Recognized As Safe (GRAS) dengan LD50 >2000 mg/kgBB, sehingga risiko toksisitas akut sangat rendah.

Ketiga, standardisasi kandungan melatonin dalam ekstrak jahe dapat menjadi biomarker untuk quality control dan dose optimization dalam pengembangan fitofarmaka. Penelitian ini menunjukkan bahwa kandungan

melatonin dapat menjadi prediktor efektivitas ekstrak jahe sebagai antidiabetik.

Keterbatasan Penelitian dan Arah Penelitian Masa Depan

Beberapa keterbatasan penelitian ini perlu diakui. Pertama, durasi pengamatan yang relatif singkat (21 hari) belum dapat memberikan gambaran efek jangka panjang ekstrak jahe. Penelitian chronic study dengan durasi 12-16 minggu diperlukan untuk mengevaluasi sustainability efek terapeutik dan potensi adverse effects.

Kedua, parameter biokimia yang dinilai masih terbatas pada kadar gula darah dan histopatologi. Pemeriksaan kadar insulin, C-peptide, HbA1c, dan marker stres oksidatif (MDA, GSH, SOD) akan memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang mekanisme kerja ekstrak jahe.

Ketiga, belum dilakukan analisis farmakokinetik untuk menentukan bioavailabilitas melatonin dari ekstrak jahe. Studi farmakokinetik diperlukan untuk optimasi dosis dan frekuensi pemberian dalam aplikasi klinis.

Penelitian masa depan sebaiknya fokus pada: (1) standardisasi ekstrak berdasarkan kandungan melatonin dan gingerol; (2) studi toksisitas kronis dan drug interaction; (3) uji klinis fase I dan II pada pasien diabetes; (4) pengembangan formulasi yang dapat meningkatkan bioavailabilitas; dan (5) investigasi efek pada komplikasi diabetes seperti nefropati dan retinopati.

KESIMPULAN

Ekstrak rimpang jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) kaya melatonin memiliki efek protektif yang bermakna terhadap kerusakan histopatologi pulau Langerhans pada tikus Wistar model hiperglikemia yang diinduksi STZ-NA. Dosis 200 mg (mengandung melatonin 897,2 ng)/kgBB/hari menunjukkan efektivitas terbaik dengan rerata skor Allred 4,8, bahkan lebih baik dibandingkan metformin sebagai kontrol positif. Hasil ini menunjukkan potensi ekstrak jahe untuk dikembangkan sebagai agen terapeutik diabetes mellitus, namun diperlukan penelitian lebih lanjut dengan parameter biokimia yang lebih komprehensif untuk memvalidasi temuan ini sebelum aplikasi klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Anstee, Q. M., Targher, G., & Day, C. P. (2013). Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(6), 330–344.
- Galicia-garcia, U., Benito-vicente, A., Jebari, S., & Larrea-sebal, A. (2020). *Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus*. 1–34.
- Hediyansah, R., Salima, N., Siburian, K., Masriani, M., & Rasmawan, R. (2019). Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol *Dillenia suffruticosa*

- (Griff.) Martelli pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotosin-Nikotinamid. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 16(2).
<https://doi.org/10.30595/pharmacy.v16i2.5783>
- Indriyani, Ludiana, & Dewi, T. K. (2023). Penerapan Senam Kaki Diabetes Melitus Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Di Puskesmas Yosomulyo. *Jurnal Cendikia Muda*, 3(2).
- Lehrke, M., & Marx, N. (2017). Diabetes mellitus and heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 120(1), S37-47.
- Lubis, R. F., & Kanzanabilla, R. (2021). Latihan Senam Dapat Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II. *Jurnal Biostatistik, Kependudukan, Dan Informatika Kesehatan*, 1(3).
<https://doi.org/10.51181/bikfokes.v1i3.4649>
- Mercan, N., Toros, P., Söyler, G., Hanoglu, A., & Kükner, A. (2020). Effects of corchorus olitorius and protocatechuic acid on diabetic rat testis tissue. *International Journal of Morphology*, 38(5).
<https://doi.org/10.4067/S0717-95022020000501330>
- Muliawan, I. K. D. I. (2019). Efek pemberian kombinasi jus aloe vera dan glibenklamid terhadap penurunan kadar glukosa darah pada model tikus diabetes yang diinduksi dengan streptozotosin dan nikotinamid. *Intisari Sains Medis*, 10(2). <https://doi.org/10.15562/ism.v10i2.532>
- Nina, N., Purnama, H., Adzidzah, H. Z. N., Solihat, M., Septriani, M., & Sulistiani, S. (2023). Determinan Risiko dan Pencegahan terhadap Kejadian Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 pada Usia Produktif di Wilayah DKI Jakarta. *Journal of Public Health Education*, 2(4).
<https://doi.org/10.53801/jphe.v2i4.148>
- Nusantara, A. F., & Kusyairi, A. (2022). Aplikasi Teori Dorothea Orem Pada Perkembangan Perilaku Self Care Pasien Diabetes Mellitus Tipe 1. *Jurnal Penelitian Keperawatan*, 8(1). <https://doi.org/10.32660/jpk.v8i1.595>
- Parawansah. (2023). Insulin Hormone Levels In Diabetic Rat Serum (Rattus norvegicus) Given The Ethyl Acetate Fraction Of Bitter Melon Fruit (Momordica charantia L.) With Elisa Method. *MEDULA*, 10(3).
<https://doi.org/10.46496/medula.v10i3.31>
- Pudiyanti, P., & Afriani, T. (2020). Kajian Literatur: Peranan Teknologi Informasi Kesehatan Pada Perawatan Diabetes Mellitus [Literature Review: the Role of Health Information Technology in the Care of Diabetes Mellitus]. *Nursing Current: Jurnal Keperawatan*, 8(1), 47–55.

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kaya Melatonin Rimpang Jahe (*Zingiber Officinale* Rosc.) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Jantan Galur Wistar Hiperglikemia

- Ribka Camelia Lanongbuka, Silvia Dewi Mayasari Riu, & Irma M Yahya. (2022). Pengaruh Jus Buah Naga (*Hylocereus Polyrhizus*) Terhadap Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Kesehatan Amanah*, 6(2). <https://doi.org/10.57214/jka.v6i2.159>
- Wahyuni, T. (2021). potensi antioksidan ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Dan Pengaruhnya Terhadap Kadar Gula Darah Pada Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Streptozotosin. *INPHARNMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, 5(1). <https://doi.org/10.21927/inpharnmed.v5i1.1676>
- Widyaningsih, N., & Ahsani, D. N. (2021). Correlation of Age, Duration of Diabetes Mellitus, HbA1c Levels, and Erectile Dysfunctions in Type II Diabetes Mellitus. *Proceedings of the 4th International Conference on Sustainable Innovation 2020–Health Science and Nursing (ICoSIHSN 2020)*, 33. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.210115.031>