

Pengaruh Kombinasi Dekokta Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* var *rubrum*) dan Alang-Alang (*Imperata cylindrica*) terhadap Kadar Prostaglandin E2 Serum Tikus Wistar Jantan Model Osteoarthritis

Annisa Widiyanti, Rima Zakiah, Doti Wahyuningsih*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu penyakit sendi kronik dan degeneratif yang umum terjadi akibat kerusakan tulang rawan artikular di sendi sinovial. Osteoarthritis berhubungan dengan proses inflamasi dan pembentukan radikal bebas. Jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum*) dan alang-alang (*Imperata cylindrica*) memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi Kombinasi Dekokta Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* var *rubrum*) dan Alang-alang (*Imperata cylindrica*) (RJMA) sebagai terapi OA dengan cara mengukur Prostaglandin E2 serum tikus OA. PGE2 adalah mediator inflamasi yang berperan dalam memodulasi nyeri yang menjadi tanda gejala OA.

Metode: Tikus Wistar jantan usia 4 bulan dibagi menjadi 5 kelompok (n=5) yaitu kelompok kontrol negatif (KN), kelompok kontrol positif (KP), kelompok perlakuan 1 dosis 9+40 mg/ekor/hari (P1), kelompok perlakuan 2 dosis 18+40 mg/ekor/hari (P2), dan kelompok perlakuan 3 dosis 36+40 mg/ekor/hari (P3). Induksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) 0,1 ml/ekor secara intraartikular pada lutut kanan tikus untuk pembuatan tikus model OA. Kombinasi dekokta RJMA diberikan selama 10 hari. Kadar PGE2 serum diukur dengan *PGE2 ELISA Kit*. Analisis data menggunakan *One Way Anova* dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*. Hasil dinyatakan signifikan jika $p < 0,05$.

Hasil: Kombinasi dekokta RJMA pada kelompok perlakuan 2 ($2,33 \pm 0,20$) dan kelompok perlakuan 3 ($2,52 \pm 0,33$) mampu menurunkan kadar PGE2 serum secara signifikan ($p < 0,05$). Pada kelompok perlakuan 1 ($2,55 \pm 0,46$) juga menurunkan kadar PGE2 serum namun tidak signifikan ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Kombinasi Dekokta Rimpang Jahe Merah dan Alang-alang dosis 18+40 mg/ekor/hari (P2) dan 36+40 mg/ekor/hari (P3) mampu menurunkan kadar PGE2 serum tikus OA.

Kata Kunci: Osteoarthritis, Jahe Merah, Alang-Alang, Prostaglandin E2.

The Effects of Combination of Red Ginger Rhizome (*Zingiber officinale* var *rubrum*) and Cogon Grass (*Imperata cylindrica*) Decoction on the Level of PGE2 Serum in Osteoarthritic Male Wistar Rats

Annisa Widiyanti, Rima Zakiah, Doti Wahyuningsih*
Faculty of Medicine, University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a chronic and degenerative joint disease due to articular cartilage damage of the synovial joint. Osteoarthritis is associated with inflammatory processes and free radical formation. Red ginger (*Zingiber officinale* var *rubrum*) and cogon grass (*Imperata cylindrica*) had anti-inflammation and antioxidative properties. This research aims to study the potential of the combination of red ginger rhizome (*Zingiber officinale* var *rubrum*) and cogon grass (*Imperata cylindrica*) (RGCG) as an anti OA by measuring the OA rats serum Prostaglandin E2 (PGE2). PGE2 is an inflammatory mediator playing a role in the pain and joints destruction of OA.

Methods: Male wistar rats aged 4 months divided into 5 groups of each namely negative control group (NC), positive control group (PC), first treatment with dose 9+40 mg/rat/day (T1), second treatment with dose 18+40 mg/rat/day (T2), and third treatment with dose 36+40 mg/rat/day (T3). Rats were induced with Complete Freund's Adjuvant (CFA) injected intraarticularly 0.1 ml/rat on right knee joint to make the OA model. The RGCG combination is given for 10 days. The serum PGE2 level was assessed by PGE2 ELISA Kit. Data analyzed using One Way ANOVA followed by Post Hoc test. The result is significant if $p < 0,05$.

Result: The dose of RGCG combination at 18+40 mg/rat/day ($2,33 \pm 0,20$) and 36+40 mg/rat/day ($2,52 \pm 0,33$) able to decrease the serum PGE2 level significantly ($p < 0,05$). First treatment with dose 9+40 mg/rat/day ($2,55 \pm 0,46$) also decrease the serum PGE2 level but not significantly ($p > 0,05$).

Conclusion: Combination of Red Ginger Rhizome and Cogon Grass dose 18+40 mg/rat/day (T2) and 36+40 mg/rat/day (T3) able to decrease the serum PGE2 level of OA rats.

Keywords: Osteoarthritis, Red Ginger, Cogon Grass, Prostaglandin E2.

*Correspondences : Doti Wahyuningsih, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang. MT Haryono St.193, Malang, East Java. E-mail : dotiwahyuningsih@unisma.ac.id.

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu penyakit sendi kronik dan degeneratif yang umum terjadi akibat kerusakan tulang rawan artikular (hyaline) di sendi sinovial¹. Selain itu, osteoarthritis juga termasuk penyebab utama kecacatan dengan dampak sosial ekonomi yang besar di dunia². Di Indonesia prevalensi terjadinya OA mencapai 24,7% dari jumlah penduduk dan 10% diantaranya mengalami kecacatan³. Patofisiologi OA berkaitan erat dengan inflamasi sinovial dan pembentukan radikal bebas⁴. Sitokin pro-inflamasi seperti *Interleukin-1* (IL-1) akan menginduksi pengeluaran mediator inflamasi berupa Prostaglandin E2 yang dapat menyebabkan degradasi matriks kartilago serta memodulasi nyeri^{5,6}.

Selama ini terapi OA bertujuan untuk mengurangi nyeri dan memperbaiki fungsi gerak sendi. Obat yang biasa digunakan adalah golongan *Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) dan kortikosteroid⁷. Namun, obat tersebut belum dapat digunakan sebagai terapi OA yang bersifat permanen karena jika digunakan jangka panjang akan menimbulkan efek samping obat (ESO) seperti ulkus peptikum, osteoporosis, eritema, dan nyeri kepala^{8,9}. Oleh karena itu, pada penelitian ini mencoba alternatif lain dengan menggunakan tanaman herbal yang dapat digunakan jangka panjang dengan ESO minimal.

Jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*) memiliki efek anti-inflamasi karena kandungan senyawa flavonoid berupa gingerol dan shogaol yang mampu menghambat sitokin pro-inflamasi dan enzim siklooksigenase¹⁰. Selain itu, jahe merah juga mengandung paradol yang mampu menghambat enzim fosfolipase A2 yang berperan dalam mengkatalis PGE2¹¹. Sedangkan alang-alang mengandung isoeugenin yang mampu mengurangi proses inflamasi dengan menekan *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) sehingga dapat menghambat sintesis Prostaglandin E2¹². Sitokin pro-inflamasi, enzim siklooksigenase, dan *Nuclear Factor kappa B* (NFkB) juga dapat dihambat oleh flavonoid yang terkandung dalam alang-alang¹³.

Penelitian mengenai potensi kombinasi rimpang jahe merah dan alang-alang untuk mengobati OA masih belum pernah dilakukan. Oleh sebab itu, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai potensi kombinasi rimpang jahe merah dan alang-alang sebagai terapi OA dengan mengamati PGE2 serum tikus.

METODE

Desain, Tempat, dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan dengan cara *in vivo* menggunakan jenis penelitian *experimental laboratoric* dengan desain penelitian *control group post test only design*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret hingga April 2019 di *Animal house* FK UNISMA untuk tempat pemeliharaan hewan coba,

Lab. Herbal Biomedik FK UNISMA untuk tempat pembuatan herbal dan pembuatan tikus model osteoarthritis, dan Lab. Bioscience UB untuk tempat pembedahan hewan coba dan pemeriksaan kadar PGE2 serum. Penelitian ini telah disetujui Komisi Etik UB berdasarkan penerbitan surat nomor 1055-KEP-UB pada tanggal 8 Januari 2019.

Subjek Penelitian

Tikus Wistarjantan (*Rattus norvegicus*) berusia 4 bulan dengan berat badan 210-310 gram. Tikus dipilih secara acak dan dikelompokkan menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (KN), kelompok kontrol positif (KP), kelompok perlakuan 1 dosis 9+40 mg (P1), kelompok perlakuan 2 dosis 18+40 mg (P2), kelompok perlakuan 3 dosis 36+40 mg (P3). Masing-masing kelompok berisi 5 ekor tikus berdasarkan perhitungan rumus federer¹⁴. Sebelum diberi perlakuan, tikus diaklimatisasi selama 14 hari dan diberi makan dan minum *ad libitum*.

Tikus Model Osteoarthritis

Tikus dianastesi terlebih dahulu menggunakan ketamine 0,1 ml/gBB secara intramuskular lalu diinduksi CFA 0,1 ml/tikus secara intraartikular pada kaki kanan tikus hingga menembus kapsul sendi¹⁵.

Untuk menilai artritis, peningkatan diameter sendi lutut diukur dengan menggunakan *micrometer screw* satuan milimeter. Ukuran diameter terbesar diambil sebagai tanda edema. *Scoring* peningkatan diameter sendi ditentukan berdasarkan penelitian Khanet *al.* (2012) dimana peningkatan <0,1mm=0; 0,1mm-2mm=1; 2,1mm-4mm=2; 4,1mm-6mm=3¹⁶.

Kombinasi Dekokta Rimpang Jahe Merah dan Alang-Alang

Dekokta herbal dibuat dengan cara merebus simplisia rimpang jahe merah dan alang-alang pada wadah yang berbeda dengan suhu 90°C selama 30 menit dan kemudian disaring. Kombinasi RJMA diberikan pada 3 kelompok dosis perlakuan yaitu kelompok dosis 1 (9+40 mg/ekor/hari), kelompok dosis 2 (18+40 mg/ekor/hari), kelompok dosis 3 (36+40 mg/ekor/hari). Dosis jahe merah ditentukan berdasarkan dosis efektif pada manusia yaitu 500, 1000, dan 2000¹⁷ yang dikonversikan ke dosis tikus¹⁸. Dosis alang-alang 40 mg merupakan dosis optimal pada tikus¹⁹. Rimpang jahe merah dan alang-alang disertifikasi oleh Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional Tawangmangu (B2P2TOOT).

Pengambilan Sampel Darah

Sebelum dilakukan pembedahan, tikus diinjeksi ketamine 0,1 ml/100gBB secara intramuskular. Keempat ekstremitas tikus difiksasi dengan jarum dan dibedah dengan *scalpel* diawali dari linea mediana abdomen menuju thoraks, sampai seluruh

bagian terbuka seluruhnya. Kemudian darah diambil dengan menggunakan spuit tepat di jantung tikus (*intracardiac*). Darah disimpan dalam tabung lalu akan dimasukkan pada alat *centrifuge* dengan putaran 3000 rpm selama 10 menit untuk mendapat serum darah.

Pengukuran Kadar PGE2 Serum

Pemeriksaan PGE2 serum menggunakan *PGE2 ELISA Kit*. Serum yang didapat dari *centrifuge* dibaca menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 450 nm²⁰.

Teknik Analisa Data

Tabel1. Karakteristik Sampel²¹

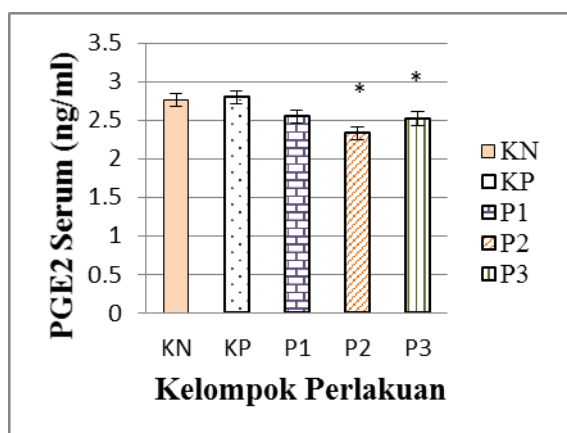
	KN	KP	P1	P2	P3
Hewan coba	Tikus Wistar	Tikus Wistar	Tikus Wistar	Tikus Wistar	Tikus Wistar
Jenis kelamin	Jantan	Jantan	Jantan	Jantan	Jantan
Usia (bulan)	4	4	4	4	4
Aklimatisasi (hari)	14	14	14	14	14
CFA	-	0,1 mL	0,1 mL	0,1 mL	0,1 mL
Scoring edema lutut hari ke-5	0	1	1	1	1
Scoring edema lutut hari ke-10	0	1	1	1	1
Scoring edema lutut hari ke-19	0	1	0	1	1
Dosis Kombinasi RJMA	-	-	(9 + 40) mg	(18+40) mg	(36+40) mg
Jumlah	5	5	5	5	5

Keterangan:

Data *scoring*. Kelompok Kontrol Negatif (KN); Kelompok Kontrol Positif (KP); Perlakuan Dosis 1 (0,9+40)mg (P1); Perlakuan Dosis 2 (1,8+40)mg (P2); Perlakuan Dosis 3 (3,6+40)mg (P3).

Kadar PGE2 Serum Tikus WistarJantan Model Osteoarthritis

Hasil rerata kadar PGE2 serum terhadap pemberian kombinasi dekokta RJMA pada tikus OA karena induksi CFA pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar1.Histogram Rerata Kadar PGE2 Serum Tikus Wistar Jantan Model Osteoarthritis yang Diberi Kombinasi Dekokta Rimpang Jahe Merah dan Alang-Alang.

Keterangan: Gambar 5.1 menunjukkan data dalam mean ± Standar Deviasi (SD). Rerata kadar PGE2 tikus Wistar pada KN (2,76 ± 0,29), KP (2,80 ± 0,15), P1 (2,55 ± 0,46), P2 (2,33 ± 0,20), dan P3 (2,52 ± 0,33). Notasi * menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan KN dan KP.

Data yang didapatkan terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$), sehingga data dianalisis menggunakan uji *One-way ANOVA* dan dilanjutkan uji *Post Hoc LSD*.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Sampel

Penelitian ini menggunakan hewan coba *Rattus novergicus* galur Wistar jantan berusia 4 bulan dengan berat badan 210-310 gram yang diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA). Karakteristik sampel dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Induksi CFA dapat meningkatkan kadar PGE2 serum tetapi tidak signifikan ($p > 0,05$). Pada kelompok perlakuan, pemberian kombinasi dekokta RJMA pada P1 tidak berbeda signifikan dengan KP ($p > 0,05$). Terdapat perbedaan yang signifikan pada P2 dan P3 ($p < 0,05$) dengan KP. Kadar PGE2 serum antara ketiga kelompok (P1, P2, dan P3) tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).

Hasil Korelasi Prostaglandin E2 Serum dengan Scoring Edema Lutut Hari Ke-19

Hasil analisis korelasi menggunakan uji statistik Pearson menunjukkan korelasi negatif yang lemah antara Prostaglandin E2 serum dengan *scoring* edema lutut hari ke-19 yang dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2 Korelasi PGE2 dan Scoring Edema Hari ke-19

Correlations		PGE	Edema
PGE	Pearson Correlation	1	-.157
	Sig. (2-tailed)		.534
	N	25	25
Edema	Pearson Correlation	-.157	1
	Sig. (2-tailed)	.453	
	N	25	25

Keterangan : PGE2 serum dan *scoring* edema hari ke-19 menunjukkan adanya korelasi negatif yang lemah ($r = -0,157$) dan tidak signifikan ($p > 0,05$).

PEMBAHASAN

Karakteristik sampel

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar jantan karena memiliki DNA dan metabolisme yang mirip dengan manusia, serta mudah didapat dan dirawat²². Selain itu, tikus Wistar jantan mengalami artritis karena *Adjuvant Induced Arthritis* (AIA)²³. Pemilihan tikus berjenis kelamin jantan untuk meminimalisir pengaruh hormon estrogen yang dapat mempengaruhi metabolisme osteoblas dan osteoklas²⁴.

Usia tikus yang digunakan adalah 4 bulan (16 minggu) berdasarkan konversi usia manusia ke usia tikus. Menurut penelitian Djari (2008) menyatakan bahwa 10 tahun kurun waktu pada manusia sama dengan 1 bulan (4 minggu) kurun waktu tikus sehingga didapatkan bahwa kurun waktu 4 bulan pada tikus sama dengan 40 tahun usia manusia²⁵. 40 tahun dikategorikan dalam usia tua dan sudah mulai mengalami proses degeneratif yang menjadi faktor risiko utama osteoarthritis. Tujuan dipilihnya tikus dengan berat badan 210-310 gram adalah untuk memudahkan evaluasi daerah genu tikus. Lutut kanan dipilih berdasarkan penelitian Koo *et al.* (2013) yang menginjeksikan CFA pada lutut sisi kananan prevalensi OA sering kali terjadi pada sendi lutut^{3,15}.

Pengamatan artritis dilakukan dengan cara mengukur diameter edema pada lutut kanan tikus menggunakan *micrometer screw*. *Micrometer screw* dipilih karena alat tersebut mudah didapat serta mudah digunakan¹⁶. *Micrometer screw* digital atau *Weight Bearing Balance* (WBB) dapat digunakan untuk mengukur edema agar mendapatkan hasil yang lebih akurat sehingga mengurangi bias²⁶. Peningkatan diameter edema disebabkan karena adanya respon inflamasi yang menyebabkan keluarnya mediator inflamasi yang menimbulkan tanda inflamasi seperti *tumor, rubor, calor, dolor, functio laesa*²⁷. Pada penelitian ini, peningkatan diameter edema mulai nampak pada hari ke-5 setelah induksi dan menandakan terjadinya OA. Pada *scoring* hari ke-10 setelah induksi masih menandakan terjadinya inflamasi yang ditandai dengan meningkatnya diameter edema lutut tikus. Hal ini juga didukung dengan foto rontgen genu AP pada tikus KP yang menunjukkan penyempitan sendi dan nampak osteofit yang minimal (Data tidak dipublikasi). Selain itu, didapatkan gambaran destruksi sendi pada tikus KP pada pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan *Hematoxyline-Eosin* (HE) (Data tidak dipublikasi).

Kombinasi dekokta rimpang jahe merah dan alang-alang (RJMA) mulai diberikan pada hari ke-10 pasca injeksi CFA selama 10 hari. Lamanya pemberian dekokta RJMA dilakukan untuk mempelajari pengobatan akut dan berdasarkan efek kerja CFA yang mulai berkurang pada minggu ke 3 setelah induksi CFA²⁸. Pada penelitian ini, pada hari ke-19 didapatkan hasil yang tidak signifikan pada

pengukuran edema lutut tikus kelompok KN terhadap KP dan P1 dikarenakan gejala klinis pada tikus mulai membaik.

Pengaruh Induksi CFA Terhadap Kadar PGE2 Serum

Pada kelompok kontrol positif (KP) didapatkan peningkatan kadar Prostaglandin E2 (PGE2) yang dapat disebabkan karena induksi CFA. CFA mengandung *Mycobacterium inactive* yang dapat menstimulasi *Myeloid Progenitor Cell* (MPC)/*dendritic cell* (DC) yang akan bekerja sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) sehingga menyebabkan pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α yang berperan dalam proses inflamasi²⁹. IL-1 dapat menginduksi *microsomal prostaglandin E synthase-1* (mPGEs-1) yang berperan dalam sintesis PGE2⁴. Prostaglandin juga dapat disintesis karena rusaknya *fosfolipid bilayer* makrofag akibat stres oksidatif³⁰. Produksi PGE2 yang berlebih dapat menyebabkan peningkatan produksi enzim proteolitik sehingga tulang rawan rusak⁶. Selain itu, PGE2 juga berperan dalam merangsang nyeri melalui reseptornya pada saraf perifer dan medulla spinalis³¹.

Kadar PGE2 pada kelompok kontrol positif mengalami peningkatan dibandingkan kelompok kontrol negatif namun tidak signifikan. Hal ini dapat disebabkan karena pemberian dosis CFA yang kurang sehingga efek inflamasi dari injeksi CFA berlangsung kurang lama. Pada penelitian ini, dosis CFA yang diberikan sebanyak 0,1 ml/tikus dapat memberi efek inflamasi minimal, namun diperlukan dosis 0,5 ml untuk mendapat efek inflamasi yang lebih bermakna³². Faktor lain yang dapat mempengaruhi tingginya kadar PGE2 pada tikus KN seperti faktor stres terhadap lingkungan, infeksi, ataupun trauma³³. Hal ini didukung dengan adanya data kadar PGE2 serum yang nilainya lebih tinggi dibanding lainnya dan diduga adanya kondisi patologi yang mempengaruhi kondisi fisiologi tikus. PGE2 dapat keluar karena adanya induksi dari IL-1 dan stres oksidatif. Hal ini didukung oleh penelitian pohon yang sama yang mengukur kadar IL-1 dan didapatkan hasil kadar IL-1 pada KN berbeda signifikan terhadap KP³⁴. Kadar *Superoxide dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) yang diukur pada pohon yang sama didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara KP dan KN (Data tidak dipublikasi). Hal tersebut menunjukkan bahwa induksi CFA 0,1 ml/tikus mampu meningkatkan kadar IL-1 dan MDA serta menurunkan kadar SOD namun belum meningkatkan kadar PGE2 serum secara signifikan. Pemeriksaan PGE2 yang terlalu lama yaitu pada minggu ke-3 ketika CFA mulai menurun juga dapat mempengaruhi kadar PGE2 yang tidak signifikan. Untuk menambah akurasi pengukuran kadar PGE2 perlu dilakukan perbandingan kadar PGE2 setelah induksi CFA dan setelah pemberian Kombinasi Dekokta RJMA dengan menggunakan

metode penelitian *pre test post test control group design*.

Efek Pemberian Kombinasi Dekokta RJMA terhadap Kadar PGE2 serum dari Tikus Wistar yang Diinduksi CFA

Pengaruh pemberian dekokta rimpang jahe merah dan alang-alang (RJMA) terhadap kadar PGE2 serum dievaluasi dari hasil perbandingan antara perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), dan perlakuan 3 (P3) terhadap kelompok kontrol positif (KP). Pemberian dekokta RJMA pada P2 dan P3 mampu menurunkan kadar PGE2 serum secara signifikan dibandingkan dengan KP. Penurunan kadar PGE2 serum tersebut disebabkan karena beberapa senyawa aktif yang terkandung dalam RJMA. PGE2 akan dihambat oleh sifat anti-inflamasi yang dimiliki oleh gingeroldan shogaoldari jahe merah melalui hambatan enzim siklooksigenase³⁵. Efek anti-inflamasi yang dimiliki jahe merah khususnya gingeroldan shogaol mirip dengan mekanisme *Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) dalam menghambat siklooksigenase³⁶. Gingerol dan shogaol juga menghambat sitokin pro-inflamasi seperti *Interleukin-1* (IL-1) dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang berperan dalam menginduksi keluarnya PGE2³⁷. Hal ini didukung oleh penelitian Wijayanti (2019) yang menyatakan bahwa kadar IL-1 menurun setelah diberi rimpang jahe merah dan alang-alang³⁴. Tjendraputra *et al.* (2003) menyebutkan bahwa jahe merah mengandung paradol yang dapat menghambat enzim fosfolipase A2 sehingga PGE2 tidak dapat disintesis¹¹. Mekanisme tersebut menyerupai mekanisme kerja obat steroid yang berfungsi untuk mengurangi inflamasi³⁸. Selain itu, Ghasemzadeh *et al.* (2015) menjelaskan bahwa flavonoid dari jahe merah mampu bertindak sebagai antioksidan³⁹.

Mekanisme lain yang terlibat dalam penurunan PGE2 juga bisa disebabkan dari aktivitas anti-inflamasi alang-alang. Mekanisme anti-inflamasi diperankan oleh flavonoid yang dapat menghambat sitokin pro-inflamasi, enzim siklooksigenase, dan *Nuclear Factor kappa B* (NFkB)⁴⁰. Selain itu, alang-alang mengandung isoeugeninyang mampu menghambat *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) sehingga sintesis *Nitric Oxide* (NO) menurun dan menyebabkan tidak berikatannya NO dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga tidak terbentuk *peroxynitride* dan sintesis PGE2 dapat ditekan¹². Muntadiroh (2019) menyatakan bahwa kombinasi rimpang jahe merah dan alang-alang mampu menurunkan kadar nitrat serum yang merupakan hasil sintesis dari iNOS secara signifikan²¹.

Pemberian RJMA pada dosis P1 tidak mampu menurunkan kadar PGE2 serum secara signifikan dibandingkan dengan KP. Ketidakmampuan tersebut diduga karena dosis RJMA yang kurang maksimal. Menurut Santoso (2018), dosis herbal yang tinggi dapat meningkatkan aktivitas biologis

zat aktif dari setiap herbal⁴¹. Pada variasi dosis P1, P2, dan P3 tidak didapatkan perbedaan yang signifikan. Hal ini dapat disebabkan karena perbedaan respon maksimal reseptor yang terikat dengan senyawa herbal⁴².

Hubungan PGE2 Serum dengan Scoring Edema Hari ke-19

Korelasi PGE2 serum dengan *scoring* edema bertujuan untuk membuktikan bahwa produksi PGE2 berlebih dapat menyebabkan munculnya edema⁴³. Hasil uji korelasi pearson menunjukkan bahwa adanya korelasi negatif yang lemah dan tidak signifikan antara PGE2 dengan *scoring* edema hari ke-19. Hal ini didukung dengan penelitian Hay *et al.* (1997) mengungkapkan bahwa edema yang menjadi tanda inflamasi tidak hanya diperantarai oleh Prostaglandin E2⁴⁴. Hal tersebut juga dapat disebabkan karena adanya bias dari hasil pengukuran edema menggunakan *micrometer screw*, pengukuran edema dan pengamatan terjadinya artritis dapat dilakukan dengan menggunakan *micrometer screw* digital atau *weight bearing balance* (WBB)²⁶. Hasil korelasi tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya hubungan antara Prostaglandin E2 dengan edema.

KESIMPULAN

Kombinasi dekokta rimpang Jahe Merah dan Alang-alang (RJMA) pada dosis P2 (18+40 mg/ekor/hari) dan P3 (36+40 mg/ekor/hari) mampu menurunkan kadar PGE2 serum tikus OA.

SARAN

1. Melakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui efektifitas kombinasi RJMA dengan menggunakan dosis yang lebih tinggi (>36 mg) yang mampu menurunkan kadar PGE2 serum pada tikus OA karena induksi CFA.
2. Melakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui efek CFA pada pembuatan tikus model OA dengan menggunakan dosis yang lebih tinggi (>0,1 ml) atau memberi *booster* injeksi dengan dosis yang sama (0,1 ml).
3. Melakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui efek kombinasi RJMA terhadap kadar PGE2 serum tikus OA karena induksi CFA dengan metode *pre test post test control group design*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada IOM FK UNISMA untuk pendanaan penelitian, semua pihak yang telah terlibat dalam pelaksanaan penelitian ini, dan kepada dr.Hj. Noer Aini, M.Kes, Ph.D selaku *reviewer* jurnal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maria I, Fadjar H, Natalia D. Pola Distribusi Kasus Osteoarthritis di RSUD Dokter Soedarso

- Pontianak periode 1 Januari 2008-31 Desember 2009. Naskah publikasi. 2012.
2. Man, Gs Dan Mologhianu, G. Osteoarthritis Pathogenesis- A Complex Process that Involves the Entire Joint. **Journal Of Medicine And Life**. 2014. 7(1): p.37-41.
 3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta. Kementrian Kesehatan RI. 2013.
 4. Sellam, Jeremie Dan Francis, Berenbaum. The Role of Synovitis in Pathophysiology and Clinical Symptoms of Osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**. 2010. 6: p.625-635.
 5. Gomez I, Foudi N, Longrois D, Norel X. Prostaglandin, Leukotriens and Essential Fatty Acids. **Sciverse ScienceDirect**. Elsevier. 2013. 89: p.55-63.
 6. J. H. De Hair Maria., Leclerc P, Newsum Ec, Maijer Ki, Schaardenburg Dv, Ramwaddoebe Th.Expression Of Prostaglandin E2 Enzymes in the Synovium of Arthralgia Patients at Risk of Developing Rheumatoid Arthritis and in Early Arthritis Patients.**Public Library Of Science**.2015.10(7).
 7. Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis. The Royal Australian College of General Practitioners.2009.
 8. Furst DE, Ulrich RW, Prakash S. Anti-Inflamasi Non Steroid, Antirematik Pemodifikasi Penyakit, Analgesik Non Opioid, dan untuk Gout. Edisi 12. Hal 715-742.Jakarta : EGC. 2017
 9. Harvey, Richard A dan Champe, Pamela C. Farmakologi Hormon Adrenal. Edisi 4. Hal 367-376. Jakarta: EGC. 2009.
 10. Kandy, A. P. Uji Aktivitas Anti Inflamasi Kombinasi Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum*) dan Daun Sidagui (*Sida Rhombifolia L.*) terhadap Jumlah Neutrofil Tikus yang Diinduksi Karagenin. SKRIPSI. Fakultas Farmasi. Universitas Jember. Jember. 2016.
 11. Tjendraputra EN, Ammit AJ, Roufogalis BD, Tran VH. Effective Anti Platelet and Cox-1 Enzyme Inhibitor from Pungent Constituents of Ginger. **Thrombosis Research**. 2003. 111: p.259-265.
 12. An, H. J., Nugroho, A., Song, B. M., & Park, H. J. Isoeugenin, A Novel Nitric Oxide Synthase Inhibitor Isolated from the Rhizomes of *Imperata Cylindrica*. **Molecules**. 2015. 20(12): p.21336–21345.
 13. Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Antioxidant and the Immune System Flavonoids as Anti-Inflammatory Agents. *Proceedings Of The Nutrition Society*. 2010. 69: p.273-278.
 14. Federer, W. Experimental Design, Theory, and Application. Mac. Millan, New York. 1963.
 15. Koo ST, Lee CH, Choi H, Shin Y, IL Ha K T, Ye H, Shim HB. The Effects of Pressure on Arthritic Knees in A Rat Model of CFA-Induced Arthritic. **Pain Physician**. 2013. 16(2): p.95-102.
 16. Khan, H.M., Ashraf, M., Hashmi, A. S., Ahmad, M.U.D., &Anjum, A. A. Clinical Assessment of Experimentally Induced Osteoarthritis Rat Model in Relation to Time. **Journal Of Animal And Plant Sciences**. 2012. 22(4): p.960-965.
 17. Khushtar M, Kumar V, Javed K, Bhandari, U. Protective Effect of Ginger oil on Aspirin and Pylorus Ligation-Induced Gastric Ulcer model in Rats. *Indian J Pharm Sci*. 2009. 71(5): p.554-558.
 18. Laurence, D.R., and A.L., Bacharach. Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics. 1th ed. Academic Press: London. 1964.
 19. Jaya, A.S. Efek Antipiretik Infusum Batang Alang-alang (*Imperata cylindrical (L) Beauv.*): Penelitian Laboratorium Pada Tikus Putih(*Rattus norvegicus*). TESIS. Universitas Airlangga. 2007.
 20. Biovision. Rat Prostaglandin E2 ELISA KIT. China : Bioassay Technology Laboratory. 2019.
 21. Muntadiroh, Mayvita. Pengaruh Kombinasi Dekokta Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale var rubrum*) dan Rimpang Alang-Alang (*Imperata cylindrica*) terhadap Kadar Nitrat Serum dan Jaringan Sinovial Tikus yang Diinduksi *Complete Freund's Adjuvant*. SKRIPSI. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2019.
 22. Widiartini, W., Siswati, E., Setiyawati, A., Rohmah, I.M., dan Prastyo, E. Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Tersertifikasi Dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium. Fakultas Peternakan dan Pertanian, Universitas Diponegoro.2013.
 23. Kim, E.Y., Dan Moudgil, K.D., The Determinants of Susceptibility/Resistance to Adjuvant Arthritis in Rats. **Arthritis Research & Therapy**. 2009. 11(4): p.1-9.
 24. Ganong, William F. Fisiologi Kedokteran Ed. 22. Jakarta: EGC. 2008.
 25. Djari, Ponco. Pengaruh Pemberian Antioksidan Likopen, Karoten dan VitaminC dalam Melawan Sinar UV. Artikel Penelitian Bag. Biokimia UMM. Malang. UMM Press. 2008.
 26. Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, Huber CM, Guzman RE, Juneau MS, Kilgore KS. Weight Bearing as a Measure of Disease Progression and Efficacy of Anti-Inflammatory Compound in a Model of Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**. 2003. 11(11): p.821-830.
 27. Sherwood, L. Fisiologi Manusia : dari sel ke sistem. Edisi 9. Jakarta : EGC. 2015.

28. Robin, D.M.C. Establishment of a Rat Model of Temporomandibular Joint Osteoarthritis Using Intrarticular Injection of Complete Freund's Adjuvant, 2016. ISBN 978-602-60569-3-1.
29. Flesch, I.E., Hess, J.H., Huang, S., Aguet, M., Rothe, J., Bluethmann, H. dan Kaufmann, S.H.. Early Interleukin 12 Production by Macrophages in Response to Mycobacterial Infection Depends on Interferon Gamma and Tumor Necrosis Factor Alpha. **The Journal Of Experimental Medicine**. 1995. 181(5): p.1615-1621.
30. Baratawidjaja, K.G., dan Rengganis, I. *Imunologi Dasar*. Edisi 11. Jakarta : Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2014.
31. Zeilhofer, Hanns U. 'Prostanoids in nociception and pain'. *Biochemical Pharmacology*. Elsevier. 2007. p.165-174.
32. Institutional Animal Care and Use Committee Policy, Guidelines, and S. O. P. Administering Complete Freund's Adjuvant (CFA) and other Adjuvant. 1997. p.1-6.
33. Kertia, N., Asdie, A.H., Rochmah, W., Marsetyawan. Pengaruh Terapi Kurkuminoid Ekstrak Rimpang Kunyit Dibandingkan dengan Natrium Diklofenak terhadap Fungsi Ginjal Penderita Osteoarthritis. *Media Litbang Kesehatan*. 2011. Vol. 21, No.4.
34. Wijayanti, Rahma Auri. Pengaruh Kombinasi Dekokta Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale*) dan Alang-Alang (*Imperata cylindrica*) pada Penurunan Kadar Interleukin-1 Serum dan Jumlah Leukosit Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Complete Freund's Adjuvant. SKRIPSI. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2019.
35. Hwang, Y. H. Taesoo Kim, Rajeong Kim and Hyunil Ha. The natural product 6-gingerol inhibits inflammation-associated osteoclast differentiation via reduction of prostaglandin E2 levels. **International Journal of Molecular Sciences**. 2018. 19(7).
36. Matsui H, Shimokawa O, Hyodo I. The Pathophysiology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)-Induced Mucosal Injuries in Stomach and Small Intestine. **Journal Of Clinical Biochemistry And Nutrition**. 2011. 48: p.107-111.
37. Jung HW, Yoon CH, Park KM, Han HS, Park YK. Hexane Fraction of Zingiberis Rhizoma Crudus Extract Inhibits the Production of Nitric Oxide and Proinflammatory Cytokines in LPS-Stimulated BV2 Microglial Cells via the NF KappaB Pathway. **Food Chem Toxicol**. 2009. 47: p.1190-1197.
38. Chrousos, George P. *Adrenokortikosteroid dan Adrenokortikal Antagonis*. Edisi 12. Hal 715-742. Jakarta : EGC. 2017
39. Ghasemzadeh A, Jaafar HZ, Rahmat A. Antioxidant Activities, Total Phenolics and Flavonoids Content in Two Varieties of Malaysia Young Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe). **Molecules**. 2010. 15: p.6231-6243.
40. Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Antioxidant and the Immune System Flavonoids as Anti-Inflammatory Agents. *Proceedings Of The Nutrition Society*. 2010. 69: p.273-278.
41. Santoso, T. Potensi Sari Biji Kedelai (Glycine Max), Rimpang Jahe (*Zingiber Officinale*) dan Kombinasinya terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Serum dan Ketebalan Dinding Aorta pada Tikus Model Diabetes. SKRIPSI. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2018.
42. Ahsan, Andi M. Efek sari biji kedelai (Glycine max), Rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dan Kombinasinya terhadap Kadar Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF- α) serum dan diameter lumen aorta tikus model Diabetes Melitus. SKRIPSI. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2018.
43. Ricciti, Emanuela dan FitzGerald, Garret A. Prostaglandin and inflammation. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. 2011. 31(5): p.986-1000.
44. Hay CH, Trevethick MA, Wheeldon A, Bowers JS, De Belleruche JS. The Potential Role of Spinal Cord Cyclooxygenase-2 Development of Freund's Complete Adjuvant-Induced Changes in Hyperalgesia and Allodynia. **Neuroscience**. 1997. 78(3):843-850.