

## PENURUNAN LAJU PENUAAN REPRODUKSI MENCIT JANTAN (*Mus musculus*.Linn) DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK JAHE (*Zingiber officinale*) DALAM PAKAN

### DECREASE IN AGING REPRODUCTION RATE OF MALE MICE (*Mus musculus* Linn.) WITH GINGER EXTRACT (*Zingiber officinale*) IN FEED

<sup>1</sup>Sutyarso, <sup>2</sup>Sumayyah Annida, <sup>3</sup>Mohammad Kanedi, <sup>4</sup>Hendri Busman, <sup>5</sup>Nuning Nurcahyani

<sup>1,3,4,5</sup>Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung

<sup>2</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Jln. Sumantri Brojonegoro No 1 Bandar Lampung

E-mail korespondensi: [sutyarso@yahoo.co.id](mailto:sutyarso@yahoo.co.id)

#### ABSTRAK

Rimpang jahe mengandung antioksidan dan bersifat kemoprotektif, oleh karena itu kami menduga dapat menurunkan laju penuaan pada sistem reproduksi. Tujuan penelitian ini, untuk mengetahui pengaruh ekstrak jahe (*Zingiber officinale*) terhadap penuaan reproduksi mencit jantan (*Mus musculus*). Penelitian ini, menggunakan 36 ekor mencit jantan (*Mus musculus*) berumur 12-14 bulan, dibagi tiga kelompok masing-masing 12 ekor. Kelompok 1 sebagai kontrol, kelompok 2 dan 3 diberikan 50 mg dan 100 mg ekstrak jahe/kg pelet. Pelet diberikan selama 70 hari secara *ad libitum*. Selanjutnya, diamati jumlah sel-sel spermatogenik, serta jumlah dan kualitas spermatozoa. Hasil penelitian menunjukkan, bahwa pemberian ekstrak jahe berpengaruh terhadap sel-sel spermatogenik dan spermatozoa ( $P < 0,01$ ) mencit. Hasil penghitungan spermatosit preleptoten, pakhiten, dan sel spermatid lebih tinggi, demikian juga pada jumlah spermatozoa, persentase viabilitas dan motilitas, serta morfologi normal spermatozoa lebih banyak pada kelompok yang diberi ekstrak jahe dibanding kontrol ( $P < 0,01$ ). Disimpulkan bahwa ekstrak rimpang jahe yang diberikan pada mencit yang sedang memasuki masa penuaan dapat menghambat laju penurunan fungsi reproduksi.

**Kata Kunci** : ekstrak jahe, fungsi reproduksi, mencit jantan, anti-penuaan, antioksidan.

#### ABSTRACT

The ginger rhizome contains antioxidants and is chemoprotective, therefore we suspect it can decrease the aging rate in the reproductive system. The purpose of this study, to determine the effect of ginger extract (*Zingiber officinale*) against reproductive aging of male mice (*Mus musculus*). This study, using 36 male mice (*Mus musculus*) aged 12-14 months, divided into three groups each 12 tails. Group 1 as controls, groups 2 and 3 were given 50 mg and 100 mg ginger extract / kg of pellets. The pellet is given for 70 days *ad libitum*. Next, observed the number of spermatogenic cells, as well as the number and quality of spermatozoa. The results showed that ginger extract had an effect on spermatogenic and spermatozoa ( $P < 0,01$ ) cells of mice. The results of preleptotene spermatocyte, pakhiten and spermatid spermatocyte counts were higher, as were the number of spermatozoa, the percentage of viability and motility, and the normal morphology of spermatozoa were more in the group given ginger extract than control ( $P < 0.01$ ). It was concluded that ginger rhizome extract given to mice entering the aging period could inhibit the rate of decline in reproductive function.

**Keywords**: ginger extract, reproductive function, male mice, anti-aging, antioxidants

## PENDAHULUAN

Kini orang mulai menyadari bahwa proses menua sesungguhnya harus dianggap sebagai penyakit dan bukanlah sesuatu yang tidak dapat dielakkan. Ini merupakan penyakit degeneratif dan berjalan progresif dengan merusak setiap sel, jaringan dan organ tubuh manusia, yang selanjutnya berakhir fatal. Sebagaiantisipasi, dunia kedokteran mulai menerima konsep aging dapat dicegah dan diobati (Sutyarso, 2017). Dengan demikian berbagai upaya pencegahan dan pengobatan bisa dilakukan untuk mengatasi gangguan defisiensi nutrisi, suplemen, hormon, imunitas, anti-oksidan, gaya hidup, seksualitas, obesitas sampai terapi *stem-cells* dan terapi gen telah diteliti untuk menghentikan, menghambat bahkan *Aging Reversal* atau membalikan proses menua (Mitchell et al., 2015). Namun, faktor-faktor yang dapat melindungi atau menghambat proses penuaan reproduksi pada pria sebagian besar tidak diketahui.

Secara umum, penuaan adalah proses perubahan secara reguler yang meliputi genetik, biokimia, morfologi, dan fisiologis. Perubahan menyimpang, melanggar dan menyederhanakan struktur dan fungsi sistem kehidupan, sehingga terjadi peningkatan gangguan dan kematian. Singkatnya, penuaan harus dipahami sebagai perubahan kompleks yang berkaitan dengan usia organisme, yang menyebabkan peningkatan probabilitas kematiannya, demikian juga spermatogenesis selama penuaan (Zahidov et al., 2010; Mitchell et al., 2015).

Spermatogenesis yang normal, diatur dengan tepat untuk menjaga keseimbangan antara proliferasi sel terus-menerus dan secara bersamaan kematian sel terprogram. Bentuk kematian sel germinal

terprogram telah dipelajari secara detail dan dikenal sebagai apoptosis (Wang et al., 1999; George et al., 2012). Proses kematian sel tersebut, diatur dan dikendalikan dengan karakteristik morfologi dan biokimia yang berbeda. Peningkatan kematian sel germinal terjadi akibat berbagai jalan, yaitu cedera testis, termasuk paparan racun, perubahan dukungan hormonal, paparan panas, radiasi, atau pengobatan dengan senyawa kemoterapi (Zahidov et al., 2010; Sinha et al., 1997). Kematian sel germinal baik spontan dan cedera terkait, apoptosis tampaknya menjadi jalur utama kematian sel, tidak terkecuali penuaan pada spermatogenesis (Billig et al., 1995; Furuchi et al., 1996; Hasegawa et al., 1997).

Telah banyak pembuktian bahwa faktor makanan dapat digunakan sendiri atau kombinasinya dengan agen kemoterapi tradisional, ternyata dapat bermanfaat baik untuk pencegahan maupun untuk mengobati berbagai penyakit. Jahe (*Zingiber officinale*) adalah contoh tanaman obat yang mendapatkan popularitas di kalangan masyarakat modern, dan rimpang bawah tanah ini berguna dalam bidang medik. Banyak studi dilakukan pada jahe dan konstituen yang menyengat dan segar dari rimpang kering (Mascolo et al., 1989).

Ekstrak jahe baru-baru ini telah terbukti memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antikanker, antioksidan, antiinflamasi dan sifat antimikroba (Morakinyo et al., 2011). Jahe ditemukan memiliki efek hypocholesterolemik dan menyebabkan penurunan berat badan, glukosa dalam darah, kolesterol total serum dan serum alkali fosfatase pada tikus jantan dewasa. Kajian terbaru, menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak jahe pada tikus yang diinduksi fungsida-metiram dapat memperbaiki kerusakan histologis dan mengurangi

apoptosis. Hal ini mungkin karena sifat antioksidan dari ekstrak jahe (Mascolo et al, 1989; Bhandari et al., 2005; Kamtchouing et al., 2002; Khaki et al., 2014).

Proses penuaan akan terjadi secara alamiah dan akan dialami oleh semua organisme hidup. Pada mamalia jantan termasuk manusia, sistem reproduksi juga akan mengalami penurunan fungsi sebanding dengan bertambahnya umur. Jahe merupakan salah satu tanaman yang bersifat antioksidan, efek kemoprotektif, dan kami menduga dapat menghambat laju penuaan pada sistem reproduksi. Dengan demikian, tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak jahe (*Zingiber officinale*) terhadap hambatan penuaan reproduksi mencit jantan (*Mus musculus*).

## **Bahan dan Metode**

### **Ekstraksi jahe**

Dalam penelitian ini, menggunakan ekstrak rimpang jahe (*Zingiber officinale* Roscoe). Rimpang jahe diperoleh dari petani di Gisting Kabupaten Tanggamus, Provinsi Lampung. Rimpang jahe dipotong-potong tipis kemudian dikeringkan di bawah sinar matahari antara pukul 10:00 - 12:00 setiap harinya. Kemudian digiling dan dimaserasi dalam air hangat selama 48 jam pada suhu kamar, setelah itu disaring, dan maserat yang diperoleh diuapkan sampai didapatkan serbuk kering (Sakr and Badawy, 2011). Serbuk kering ekstrak jahe ini, selanjutnya siap digunakan.

### **Dosis dan cara perlakuan**

#### **Dosis ekstrak jahe**

Hewan uji mencit dan pakan berbentuk pelet diperoleh dari Balai Penelitian Penyakit Veteriner Lampung, Bandar Lampung. Dengan asumsi setiap mencit membutuhkan makanan sebanyak

10% dari berat tubuhnya, per hari, maka mencit dengan berat rata-rata 30 g akan membutuhkan makanan sebanyak 3 g. Dalam rangka menjaga agar pakan selalu tersedia (*ad libitum*), maka jumlah pelet disiapkan untuk setiap ekor mencit itu dibulatkan ke 4 g sehari. Untuk memenuhi dosis harian, maka untuk setiap 1 kg pelet ditambahkan ekstrak jahe sebanyak 50 mg dan 100 mg. Kemudian, campuran itu dicetak kembali dan dikeringkan menjadi pelet baru. Pelet baru tersebut, kemudian disajikan *ad libitum* dengan dosis sesuai rencana penelitian (Rosyidah et al, 2014; Sutyarso et al., 2016).

### **Perlakuan hewan uji**

Sebanyak 36 ekor mencit jantan (*Mus musculus* Linn.) berumur 12-14 bulan, dikelompokkan menjadi tiga kelompok masing-masing terdiri dari 12 ekor mencit. Kelompok 1 (K1) sebagai kontrol, diberikan pelet tanpa ekstrak jahe; kelompok 2 (K2) diberikan pelet yang mengandung 50 mg ekstrak jahe setiap 1 kg pelet; dan kelompok 3 (K3), mengandung 100 mg ekstrak jahe setiap 1 kg pelet. Pakan dalam bentuk pelet ini diberikan selama dua siklus spermatogenesis. Oleh karena satu siklus spermatogenesis mencit memerlukan waktu sekitar 35 hari (Morakinyo et al., 2008), maka penelitian ini dilaksanakan selama 70 hari. Adapun dasar digunakan mencit pada umur ini, karena pada umur 12 bulan, mencit dan tikus mulai mengalami penuaan reproduksi (Wang et al., 1999). Selanjutnya, setiap mencit dipiara dalam kandang secara individual dan menerima 10 g pelet yang mengandung ekstrak jahe dan air minum secara *ad libitum* setiap hari selama 70 hari.

### **Prosedur pembedahan**

Berat badan kontrol dan mencit percobaan ditimbang pada awal penelitian dan pada hari

dikurbankan. Dua puluh empat jam setelah ekstrak dosis terakhir diberikan, tikus dikurbankan dengan cara dibius dengan eter. Rongga peritoneum dibuka melalui sayatan melintang pada perut bagian bawah. Testis dan epididimis diambil, dibersihkan dari jaringan pengganggu seperti lemak dan jaringan ikat, dan ditimbang (Khaki et al., 2014).

### **Parameter spermatozoa**

Potong bagian kauda epididimis kemudian dimasukkan dalam cawan petri yang berisi 1,5 ml larutan Hank's. Selanjutnya, keluarkan isinya dengan cara menekan dan mendorong menggunakan pinset sampai seluruh isinya keluar, selanjutnya digunakan untuk analisis semen. Suspensi semen yang diperoleh digunakan untuk menghitung jumlah sperma, viabilitas, motilitas dan morfologi.

### **Konsentrasi dan kualitas sperma**

Diambil 10  $\mu\text{L}$  dengan mikro pipet suspensi semen ke dalam tabung reaksi yang berisi 90  $\mu\text{L}$  larutan Hank's, aduk perlahan-lahan supaya merata. Dari campuran ini kemudian diambil 10  $\mu\text{L}$ , teteskan ke dalam bilik hitung Neubauer haemocytometer, hasil hitung sperma dinyatakan dalam juta permililiter ( $\times 10^6/\text{mL}$ ). Motilitas sperma juga dinilai langsung dengan menghitung baik spermatozoa motil dan imotil per satuan luas dan dinyatakan dalam persen motilitas (WHO, 2010).

Viabilitas sperma diperiksa dengan cara pengecetan supravital, yaitu 10 $\mu\text{L}$  suspensi semen ditambahkan 10  $\mu\text{L}$  larutan eosin-Y 0,5% di atas gelas objek dan ditutup dengan gelas penutup. Pengamatan dilakukan dengan mikroskop cahaya pada perbesaran 40x, diamati terhadap sperma hidup tidak berwarna sedangkan sperma mati

berwarna merah, hasilnya dinyatakan dalam persen. Untuk mengetahui morfologi sperma, 10 $\mu\text{L}$  suspensi semen teteskan di atas gelas objek kemudian dibuat sediaan hapus. Selanjutnya difiksasi dengan metanol dan diwarnai dengan Giemsa. Pemeriksaan morfologi sperma meliputi bentuk normal, kelainan bentuk primer dan sekunder, hasilnya dinyatakan dalam persen sperma abnormal.

### **Histologi tubulus seminiferus**

Setelah testis diambil dan ditimbang, langsung dimasukkan ke dalam fiksatif Bouin's selama 24 jam. Kemudian dilakukan dehidrasi dengan serial alkohol dari konsentrasi rendah ke konsentrasi tinggi. Setelah dehidrasi selesai, kemudian dimasukkan ke dalam toluen hingga jernih, dilakukan parafinasi dan diblok. Setelah diblok dengan parafin, kemudian dibuat sayatan histopatologi dengan mikrotom, tebal sayatan 6  $\mu\text{m}$  dan diwarnai dengan hematoxylin dan eosin (H&E). Parameter histologi testis dipelajari dengan Mikroskop Olympus (Olympus-BX53) dan Olympus *Streaming-Aplikasi Software Versi 1.7* (Art.Code: 5-648-111-11-4), antara lain meliputi diameter tubulus seminiferus, spermatogonium yang merupakan jumlah spermatogonia tipe A dan tipe B, spermatisit preleptoten, spermatisit pakhiten, dan sel spermatid. Pengamatan sel-sel spermatogenik dan diameter tubulus seminiferus adalah hasil hitung rata-rata dari 10 tubulus (Lotfi et al., 2013).

### **Analisa statistik**

Data hasil pengamatan, selanjutnya dianalisa dengan bantuan software program SPSS Versi 21. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak jahe (variabel bebas) dilakukan analisis varian satu arah (*one way- ANOVA*), sedangkan untuk mengetahui

perbedaan antar variabel dilakukan uji lanjut (*post-hoc test LSD, Least Significant Different*). Hasil uji dinyatakan ada perbedaan jika *P-value* kurang dari 5% ( $P < 0,05\%$ ).

### Hasil

Pemberian ekstrak jahe pada mencit mempunyai pengaruh baik terhadap berat badan, nampak bahwa beratnya bertambah, meskipun tidak berbeda nyata ( $P > 0,05$ ) antar kelompok, juga terhadap berat testis dan epididimis (Tabel 1). Selanjutnya, pemberian ekstrak jahe 50 mg/kg pelet (K2) dan 100 mg/kg pelet (K3) menyebabkan jumlah dan kualitas spermatozoa lebih baik dibandingkan dengan kontrol (K1). Analisis varian dari data tersebut (Tabel 2) menunjukan bahwa pemberian ekstrak jahe berbeda sangat nyata ( $P < 0,01$ ) dibandingkan dengan kontrol. Demikian juga terhadap kualitas spermatozoa (motilitas, viabilitas, dan morfologi abnormal) berbeda sangat nyata ( $P < 0,01$ ). Hasil uji lanjut LSD terlihat bahwa pemberian ekstrak jahe baik K2 maupun K3 berbeda sangat nyata ( $P < 0,01$ ) dibandingkan dengan kontrol (K1) tetapi tidak berbeda nyata ( $P > 0,05$ ) antara K2 dengan K3. Pola yang sama juga terjadi pada viabilitas, motilitas, dan morfologi abnormal spermatozoa (Tabel 2).

Meskipun berat testis dan epididimis tidak berbeda antar kelompok ( $P > 0,05$ ), akan tetapi pemberian ekstrak jahe ini berpengaruh nyata ( $P < 0,01$ ) terhadap diameter tubulus seminiferus. Selanjutnya, hasil penghitungan populasi sel-sel spermatogenik disajikan pada Tabel 3. Hasil uji ANOVA data tersebut memberikan petunjuk bahwa ekstrak jahe yang diberikan pada mencit berpengaruh sangat nyata ( $P < 0,01$ ) terhadap spermatis preleptoten, spermatis pakhiten, dan sel-sel spermatid. Sebaliknya tidak berpengaruh

terhadap sel-sel spermatogonia ( $P > 0,05$ ). Dengan uji perbedaan rata-rata (*post-hoc LSD-test*) untuk mengetahui pengaruh antar kelompok, kembali diperlihatkan pola yang sama yaitu pemberian ekstrak jahe 50 mg/kg pelet tidak berbeda dengan 100 mg/kg pelet, meskipun berbeda sangat nyata ( $P < 0,01$ ) dibandingkan dengan kontrol (Tabel 3).

Tabel 1. Parameter berat badan, testis, dan epididimis mencit setelah diberi ekstrak jahe (*Zingiber officinale*) yang dicampurkan dalam pelet

Variabel	K 1 (kontrol)	K2 (50 mg ekstrak jahe/1kg pelet)	K 3 (100 mg ekstrak jahe/1kg pelet)	One- way ANOVA (p- value)
Berat badan awal (g)	27,25±2,18 <sup>a</sup>	28,33±1,92 <sup>a</sup>	27,83±1,85 <sup>a</sup>	0,420
Berat badan akhir (g)	29,67±2,98 <sup>a</sup>	35,83±3,59 <sup>b</sup>	36,33±3,09 <sup>b</sup>	0,023
Berat testis (mg)	85,33±11,4 3 <sup>a</sup>	82,50±7,47 <sup>a</sup>	89,27±9,68 <sup>a</sup>	0,070
Berat epididimis (mg)	19,31±3,47 <sup>a</sup>	19,52±3,81 <sup>a</sup>	18,90±3,30 <sup>a</sup>	0,168

Keterangan: Hasil uji lanjut LSD, angka yang diikuti oleh huruf sama pada satu variabel yang sama tidak berbeda nyata ( $P > 0,05$ ), dan sebaliknya berbeda nyata ( $P < 0,05$ )

Tabel 2. Parameter jumlah dan kualitas spermatozoa mencit umur setelah diberi ekstrak jahe (*Zingiber officinale*) yang dicampurkan dalam pellet

Variabel	K 1 (kontrol )	K 2 (50 mg ekstrak jahe/1k g pelet)	K 3 (100 mg ekstrak jahe/1k g pelet)	One-way ANOVA (p-value)
Jumlah spermatozoa (x 10 <sup>6</sup> /ml)	6,33±1,82 <sup>a</sup>	10,088±2,40 <sup>b</sup>	11,57±1,53 <sup>c</sup>	0,000
Viabilitas spermatozoa (%)	45,98±6,33 <sup>a</sup>	59,88±7,06 <sup>b</sup>	61,39±7,71 <sup>b</sup>	0,001
Motilitas spermatozoa (%)	54,05±7,43 <sup>a</sup>	61,11±6,84 <sup>b</sup>	65,86±8,57 <sup>b</sup>	0,000
Morfologi spermatozoa abnormal (%)	17,31±3,57 <sup>a</sup>	11,27±2,01 <sup>b</sup>	10,75±3,28 <sup>b</sup>	0,000

Keterangan: Hasil uji lanjut LSD, angka yang diikuti oleh huruf sama pada satu variabel yang sama tidak berbeda nyata ( $P>0,05$ ), dan sebaliknya berbeda nyata ( $P<0,05$ )

Tabel 3. Parameter histologi tubulus seminiferus testis mencit setelah diberi ekstrak jahe (*Zingiber officinale*) yang dicampurkan dalam pelet

Variabel	K 1 (kontrol)	K 2 (50 mg ekstrak jahe/1kg pelet)	K 3 (100 mg ekstrak jahe/1kg pelet)	One-way ANOVA (p-value)
Diameter tubulus seminiferus ( $\mu\text{m}$ )	179,23 $\pm$ 8,52 <sup>a</sup>	195,08 $\pm$ 11,09 <sup>b</sup>	197,16 $\pm$ 11,65 <sup>b</sup>	0,002
Jumlah spermatogonia	3,91 $\pm$ 0,11 <sup>a</sup>	4,27 $\pm$ 0,31 <sup>a</sup>	3,27 $\pm$ 0,09 <sup>a</sup>	0,177
Jumlah spermatosit pre-leptoten	7,49 $\pm$ 1,95 <sup>a</sup>	12,28 $\pm$ 4,05 <sup>b</sup>	14,51 $\pm$ 3,66 <sup>b</sup>	0,000
Jumlah spermatosit pakhiten	15,58 $\pm$ 2,09 <sup>a</sup>	21,64 $\pm$ 2,25 <sup>b</sup>	19,02 $\pm$ 3,81 <sup>b</sup>	0,000
Jumlah spermatid	27,78 $\pm$ 3,92 <sup>a</sup>	59,69 $\pm$ 12,97 <sup>b</sup>	56,82 $\pm$ 9,10 <sup>b</sup>	0,000

Keterangan: Hasil uji lanjut LSD, angka yang diikuti oleh huruf sama pada satu variabel yang sama tidak berbeda nyata ( $P>0,05$ ), dan sebaliknya berbeda nyata ( $P<0,05$ )

**Pembahasan**

Penelitian ini menggunakan mencit jantan umur 12-14 bulan, yaitu umur dimana mencit memasuki masa penurunan atau kemunduran fungsi reproduksi, dan pada tikus. Ini sebagai model penelitian mencari bahan alam sebagai suplemen, yang berguna mempertahankan kesehatan reproduksi dan hambatan laju penurunan spermatogenesis karena penuaan (Schmidt et al., 2009.; Systin et al., 2001). Salah satu teori penuaan adalah meningkatnya radikal bebas yang sebanding dengan bertambahnya umur, dan ROS (*reactive oxygen species*) merupakan penanda (*biomarkers*) terbentuknya radikal bebas (Desai et al., 2010).

Penuaan juga terkait dengan penurunan kualitas parameter semen atau air mani (Jung et al., 2002). menunjukkan penurunan signifikan dalam kualitas parameter semen dari pria yang lebih tua (> 50 tahun; n = 66) dibandingkan dengan laki-laki yang lebih muda (21-25 tahun; n = 134). Mereka menunjukkan bahwa motilitas progresif spermatozoa menurun 27% pada pria yang lebih tua. Disamping itu, Telah dibuktikan bahwa persentase sperma abnormal pada mencit umur 12 dan 18 bulan lebih tinggi dari mencit umur 2 dan 6 bulan. Penelitian kami menyajikan hasil bahwa pemberian ekstrak jahe pada mencit yang sedang dalam proses menua, maka jumlah dan kualitas sperma yang meliputi viabilitas, motilitas, dan morfologi; menjadi lebih baik dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak.

Spermatogenesis merupakan proses proliferasi dan diferensiasi sel-sel spermatogenik menjadi spermatozoa yang matang, sehingga memiliki kemampuan membuahi sel telur dalam proses fertilisasi. Disamping itu, Tahapan yang tidak kalah penting adalah spermatozoa akan mengalami pematangan fisiologis di dalam epididimis. Salah satu teori penuaan, terjadi karena peningkatan radikal bebas (ROS) pada semua jenis sel (Systin et al., 2001). Stres oksidatif dapat tidak menguntungkan karena mengakibatkan perubahan fisiologis pada organ reproduksi, termasuk epididimis dan kelenjar aksesori. Kerusakan lokal untuk epididimis dapat mempengaruhi proses pematangan sperma normal. Mengurangi volume semen disebabkan oleh kelenjar aksesori yang rusak adalah manifestasi lain dari stress oksidatif. Oleh karena itu, stres oksidatif ditambah dengan penuaan berkorelasi dengan penurunan kualitas semen (Mehraban et al., 2014; Vermeulen and Kaufman, 1995).

Testis dan epididimis merupakan bagian sistem organ reproduksi yang sel-selnya memiliki aktivitas tinggi, dan ini cenderung menghasilkan ROS yang berlebih. Akibatnya, akan mengganggu proses baik spermatositogenesis maupun spermiogenesis di testis, dan pematangan sperma pada epididimis (Fabricant and Parkening, 1982; Franks and Payne, 1970). Sementara itu, ada hubungan antara penuaan dengan meningkatnya apoptosis pada spermatositogenesis. Apoptosis seluler adalah salah satu proses menyolok yang diamati dalam perkembangan testis dan spermatogenesis normal. Terbukti pemberian suplemen ekstrak jahe pada mencit jantan dewasa meningkatkan kualitas parameter reproduksi dan spermatogenesis (Morakino et al 2011; Khaki et al., 2014).

Hal itu penting karena spermatogenesis mamalia merupakan proses yang kompleks yang memerlukan homeostasis yang tepat dari jenis sel yang berbeda. Sel Sertoli berperan mengatur proliferasi dan diferensiasi sel germinal, yang berarti terlibat dalam pengendalian apoptosis sel germinal, mungkin ekstrak jahe berfungsi memaksimalkan mekanisme pengendalian poros hipotamus-hipofisis-testis (Vermeulen and Kaufman, 1995; Paul et al., 2009). Faktor lain selain penuaan, apoptosis juga terjadi karena faktor endokrin, eksokrin, racun, obat-obatan, metabolit dan peptida yang memicu aktivasi gen spesifik (Kuhnert and Nieschlag, 2004). Pada sel-sel germinal baik faktor fisik misal radiasi gelombang elektromagnetik dan panas lokal pada testis, maupun faktor induksi bahan kimia misal zat toksik dan antiandrogen (Mares and Najam, 2012; Kerr et al., 1972).

Jahe mengandung zat yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan, yang dapat melindungi pengaruh buruk radikal bebas. Bahan yang paling aktif dan mendasar adalah gingerol dan shogaol, yang telah menunjukkan efek perlindungan pada diabetes karena fungsi hati, ginjal, mata, dan komplikasi sistem saraf. Selanjutnya, studi dengan hewan model menunjukkan bahwa jahe umumnya berguna sebagai antioksidan (Mares and Najam, 2012; Aleissa, 2014), efek androgenik dan efek hipoglikemik. Bahan aktif dari akar jahe dan daun seperti zingerone, gingerdiol, zingibrene, gingerol dan shogaols diproduksi dan memiliki aktivitas antioksidan (Mascolo et al., 1989; Kamtchouing et al., 2002; Bhandari et al., 2005). Mencit yang diinduksi fungisida-metiram dan bersama-sama dengan itu diberikan jahe, terbukti dapat mengurangi apoptosis sel-sel germinal testis (Sakrr and Badawy, 2011). Hasil penelitian ini, kami telah membuktikan pemberian ekstrak jahe dalam pakan pelet selama dua siklus spermatogenesis, memperlihatkan bahwa jumlah sel-sel spermatosit dan spermatid lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Hal ini diduga ekstrak jahe berfungsi sebagai antioksidan (Sekiwa et al., 2000; Khaki et al 2014), yang dapat melindungi pengaruh buruk ROS akibat penuaan.

Pengobatan dengan jahe terhadap pria infertil menyebabkan peningkatan yang signifikan hormon LH (*Luteinizing Hormone*), FSH (*Folicle Stimulating Hormone*), dan testosteron dalam serum (Zancan et al., 2002). Suplementasi jahe secara oral pada pasien diabetes, mengurangi inflammasi dan meminimalkan dampak lain atau komplikasi kronik dari penyakit ini, seperti menurunnya fungsi reproduksi (Sutyarso et al., 2016; Mahluji et al., 2013). Informasi lain, bahwa ekstrak jahe yang diberikan pada tikus, dapat meningkatkan kadar

hormon testosteron dan FSH, sebaliknya menurunkan estradiol dan prolaktin (Mares and Najam, 2012; Ekaluo et al., 2011). Bukti lain bahwa induksi antibiotik-gentamicin pada tikus dapat menyebabkan apoptosis sel-sel spermatogenik dan kerusakan histologi testis, pemberian ekstrak jahe dapat memperbaiki kerusakan tersebut (Zahedi and Khaki, 2014). Selain sebagai antioksidan, jahe juga mempunyai efek protektif terhadap kerusakan jaringan testis selama spermatogenesis akibat meningkatnya tekanan oksidatif, tetapi juga bersifat androgenik dan meningkatkan produksi hormon testosteron (Hozayen et al., 2014; Hafez, 2010). Bahkan patut diduga ekstrak jahe dapat meningkatkan fungsi poros hipotalamus-hipofisis-testis, terbukti dapat meningkatkan kadar FSH, LH, dan testosteron (Khaki et al., 2014; Morakinyo et al., 2010).

Antioksidan alami dapat melindungi molekul dari kerusakan sel yang disebabkan oleh oksidasi dan dapat meningkatkan kualitas sperma dan meningkatkan efisiensi reproduksi pria (Hafez DA., 2010; George et al., 2012). Jahe juga ditemukan memiliki efek perlindungan terhadap kerusakan DNA yang disebabkan oleh induktor  $H_2O_2$  dan meningkatkan kualitas parameter sperma pada tikus (Maheshwari et al., 2011; Kerr et al., 1972; Morakinyo et al., 2010). Penelitian lain merekomendasikan bahwa asupan akar jahe sebagai minuman mungkin bermanfaat bagi pasien diabetes yang mengalami disfungsi seksual, dan ekstrak jahe juga memiliki aktivitas antidiabetes dan meningkatkan fertilitas pada tikus jantan diabetes (Zahedi and Khaki 2014). Hasil penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa ekstrak jahe memiliki pengaruh profertilitas pada tikus jantan yang berfungsi sebagai antioksidan kuat, antitoksitas, dan meningkatkan steroidogenesis

testis (Yang et al., 2006; Rasyidah et al., 2014). Di samping itu ekstrak jahe juga memiliki efek kemopreventif terhadap efek toksik fungisida-aspartame pada testis tikus (Ekaluo et al., 2011). Ekstrak jahe juga bekerja meningkatkan aktivitas enzim oksidase SOD (*superoxide dismutase*) dan katalase, ini sebagai indikasi bahwa ekstrak jahe berperan sebagai antioksidan (Khaki et al., 2009; Rasyidah et al., 2014; Sutyarso et al., 2016).

Penelitian kami ini, telah berhasil membuktikan bahwa pemberian ekstrak jahe yang dicampur dalam pakan pelet selama dua siklus spermatogenesis pada mencit yang sedang memasuki masa penuaan, dapat menghambat laju penurunan fungsi testis. Antara lain jumlah spermatisit preleptoten, pakhiten, dan spermatid lebih tinggi dibandingkan yang tidak diberi ekstrak jahe (kontrol). Selanjutnya, jumlah spermatozoa, viabilitas, motilitas, dan morfologi normal spermatozoa lebih baik dibandingkan kontrol. Hal ini diduga karena ekstrak jahe berfungsi sebagai antioksidan, bersifat androgenik dan protektif terhadap kerusakan testis mencit akibat penuaan.

## KESIMPULAN

Ekstrak rimpang jahe (*Zingiber officinale*) yang diberikan pada mencit yang sedang memasuki masa penuaan dapat menurunkan laju penurunan fungsi testis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aleissa MS. 2014. Effect of ginger supplements on some reproductive parameters and spermatogenesis of mice. *Indian J Fund Appl Life Sci*;4:271-77
- Bhandari U, Kanojia R, Pillai KK. 2005. Effect of ethanolic extract of *Zingiber officinale* on dyslipidaemia in diabetic rats. *J Ethnopharm*;97:227-30



- Billig H, Furuta I, Rivier C, Tapanainen J, Parvinen M, Hsueh AJ. 1995. Apoptosis in testis germ cells: developmental changes in gonadotropin dependence and localization to selective tubule stages. *Endocrinology*;136:5-12
- Desai N, Sabanegh Jr E, Kim T, Agarwal A. 2010. Free Radical Theory of Aging: Implications in Male Infertility. *Urology*;75: 14-19
- Ekaluo, U.B., Ikpeme, E.V. And Edu, N.E. 2011. Biological response of male rats to aqueous extract of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe.). *Int J Recent Sci Res*;2:240-42.
- Fabricant JD, Parkening TA. 1982. Sperm morphology and cytogenetic studies in ageing C57BL/6 mice. *J Reprod Fertil*;66:485-89
- Franks LM, Payne J. 1970. The influence of age on reproductive capacity in C57BL mice. *J Reprod Fertil*;21:563-65.
- Furuchi T, Masuko K, Nishimune Y, Obinata M, Matsui Y. 1996. Inhibition of testicular germ cell apoptosis and differentiation in mice misexpressing Bcl-2 in spermatogonia. *Development*;122:1703-09
- George SK, Jiao Y, Bishop CE, Lu B. 2012. Oxidative stress is involved in age-dependent spermatogenic damage of Imp2l mutant mice. *Free Rad Bio Med*;52:2223-2232
- Hafez DA. 2010. Effect of extracts of ginger roots and cinnamon bark on fertility of male diabetic rats. *J Am Sci*;6:940-47
- Hozayen WG, Soliman HA, Abou-Seif HS. 2014. Study of the chemopreventive effects of *Zingiber officinale* roots against aspartame induced testicular toxicity in rat model. *J Phys Pharm Adv*;4:360-67
- Jung A, Schuppe HC, Schill WB. 2002. Comparison of semen quality in older and younger men attending an andrology clinic. *Andrologia*;34:116-22.
- Kamtchouing P, Mbongue-Fandio GY, Dimo T, Jatsa HB. 2002. Evaluation of androgenic activity of *Zingiber officinale* extracts in male rats. *Asian J Androl*;4:299-301
- Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. 1972. Apoptosis: A Basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British J Cancer*; 26:239-57.
- Khaki A, Fathiazad F, Nouri M, Khaki A, Chelar CO, Marefat N, Hamadeh M. 2009. The Effects of Ginger on Spermatogenesis and Sperm parameters of Rat. *Iranian J Reprod Med*;7:7-12.
- Khaki A, Khaki AA, Hajhosseini L, Golzar FS, Ainehchi N. 2014. The anti-oxidant effects of ginger and cinnamon on spermatogenesis dys-function of diabetes rats. *African Tradit Comp Altern Med*;11:1-8.
- Kuhnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. 2004. *Hum Reprod Update*;10:327-39.
- Lotfi N, Khazaei E, Shariatzadeh SMA, Mehranjani MS, Ghanbari A. 2013. The effect of *Cannabis sativa* hydroalcoholic extract on sperm parameters and testis histology in rats. *Int J Morphol*;31:82-6
- Maheshwari A, Misro MM, Aggarwal A, Sharma RK, Nadan D. 2011. N-Acetyl-L-cysteine counteracts oxidative stress and prevents H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced germ cell apoptosis through down-regulation of caspase-9 and JNK/c-jun. *Moll Reprod Dev*;78:69-79.
- Mahluji S, Ostadrahimi A, Mobasseri M, Attari VE, Payahoo L. 2013. Anti-Inflammatory Effects of *Zingiber Officinale* in Type 2 Diabetic Patients. *Adv Pharm Bull*;3:273-76
- Mares WAAK and Najam WS. 2012. The effect of ginger on semen parameters and serum FSH, LH & testosterone of infertile men. *Tikrit Medical J*;18:322-29.
- Mascolo N, Jain R, Tain S, Capasso F. 1989. Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*). *J Ethno Pharmacol*;27:129-40.
- Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. 1993. *Eur Urol*;23:136-41

- Mitchell SJ., Longo DL., Scheibye-Knudsen M, and de Cabo R. 2015. Animal Models of Aging Research: Implications for Human Aging and Age-Related Diseases. *Ann Rev Anim BioSci*;3:283–303
- Morakinyo AO, Adeniyi OS, Arikawe AP. 2008. Effects of *Zingiber officinale* on reproductive functions in the male rat. *African J Biomed Res*;11:329-34
- Morakinyo AO, Achema PU, Adegoke OA. 2010. Effect of *Zingiber officinale* (Ginger) on sodium arsenit-induced reproductive toxicity in male rats. *African J Biomed Res*;13:39-45
- Morakinyo AO, Oludare GO, Aderinto OT, Tasdup A. 2011. Antioxidant and free radical scavenging activities of aqueous and ethanol extracts of *Zingiber officinale*. *Bio Med*;3:25-30.
- Paul C, Teng S, Saunders PTK. 2009. A single mild-transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes which induces germ cell death. *Biol Reprod*;80: 913-19.
- Rasyidah TI, Suhana S, Nur HA, Kaswandi MA, Noah RM. 2014. Evaluation of antioxidant activity of *Zingiber officinale* (ginger) on formalin-induced testicular toxicity in rats. *J Med Bioeng*;3:149-53
- Sakr SA and Badawy GM. 2011. Effect of ginger (*Zingiber officinale* R.) on metiram-inhibited spermatogenesis and induced apoptosis in albino mice. *J App Pharm Sci*;1:131-36.
- Schmidt JA, Oatley JM, Brinster RL. 2009. Female Mice Delay Reproductive Aging in Males. *Biol Reprod*;80:1009-14.
- Sinha HAP, Rajavashisth TB, SinhaHI, Lue Y, Bonavera JJ, Leung A, Wang C, Swerdloff RS. 1997. Significance of apoptosis in the temporal and stage-specific loss of germ cells in the adult rat after gonadotropin deprivation. *Biol Reprod*;57:1193-201
- Systin P, Chen H, Zirkin BR, Robaire B. 2001. Gene expression in Brown Norway rat Leydig cells: Effect of age and age-related germ cell loss. *Endocrin*;142:5277-85
- Sutyarso, Muhartono, Susianti, Busman H, Kanedi M. 2016. Testicular Function of Rats Treated with Water Extract of Red Ginger (*Zingiber officinale* var.rubrum) Combined with Zinc. *Journal of Food and Nutrition Research*; 4( 3):157-162
- Sutyarso, Busman H, Kanedi M, Muhartono. 2016. Rhizome Extract of White Ginger (*Zingiber officinale* Roxb) Maintains Testicular Function of Aging Mice. *International Journal of Nutrition and Food Sciences*;5(3):175-178
- Sutyarso. 2017. Penuaan dan Fungsi Seksual. Orasi Ilmiah Pengukuhan Guru Besar. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
- World Health Organization. 2010. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5<sup>th</sup> Ed., Geneva, Switzerland; World Health Organization:21-65
- Yang HS, Han DK, Kim JR, Sim JC. 2006. Effect of alpha-tocopherol on cadmium induced-toxicity in rat testis and carcinogenesis. *Korean Med J*;21:445-51
- Zahedi A, Khaki A. 2014. Recovery effect of *Zingiber officinale* on testis tissue after treatment with gentamicin in rats. *J Med Plant Res*;8:288-91.
- Zancan KC, Marques MO, Petenate AJ, Meireles MA. 2002. Extraction of ginger (*Zingiber officinale*. Roscoe) oleoresin with CO<sub>2</sub> and co-solvents: A study of the antioxidant action of the extracts. *J Supercr Fluids*;24:57-67.