

**ARTIKEL PENELITIAN****Fraksi Jahe Gajah (*Zingiber officinale roscoe*) Memengaruhi Mikrostruktur Epikardium dan Dinding Arteri Koroner pada Hewan Model Sindrom Metabolik**Sara Shafira,<sup>1</sup> Maya Tejasari,<sup>2</sup> Wida Purbaningsih<sup>2</sup><sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, <sup>2</sup>Departemen Histologi,  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung,**Abstrak**

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab kematian utama di dunia. Satu dari seluruh faktor risiko utama penyakit jantung adalah karena dislipidemia. Dislipidemia merupakan kondisi awal sindrom metabolik yang dapat menyebabkan *coronary atherosclerosis* dan penebalan epikardium. Jahe gajah (*Zingiber officinale roscoe*) memiliki komponen *polyphenol* yang dapat melawan stres oksidatif serta memiliki efek antihiperkolesterolemia dan antiaterogenik. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh fraksi jahe gajah terhadap ketebalan epikardium dan gambaran dinding arteri koroner. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni *in vivo* dengan 24 mencit jantan tua (50–60 minggu) galur *Swiss Webster* yang terbagi menjadi satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan yang diberi fraksi etil asetat jahe gajah secara per oral selama 27 hari dengan konsentrasi yang berbeda. Kemudian, subjek dikorbankan untuk diambil organ jantung dan dilakukan pembuatan sediaan histologis dengan pewarnaan *hematoxylin eosin*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa epikardium kelompok perlakuan lebih tipis dibanding dengan kelompok kontrol, sedangkan dinding arteri koroner kelompok perlakuan menunjukkan bentuk bulat tanpa kolaps dibanding dengan dinding arteri koroner kelompok kontrol. Hasil ini membuktikan sifat antihiperkolesterolemia dan antiaterogenik dari zat yang terkandung pada jahe gajah. Simpulan, fraksi jahe gajah memengaruhi lapisan epikardium dan arteri koroner pada hewan model sindrom metabolik.

**Kata kunci:** Arteri koroner, dislipidemia, epikardium, jahe gajah, penyakit jantung koroner**Effects of Ginger Fraction (*Zingiber officinale roscoe*) to Epicardial Layer and Coronary Arterial Wall Microstructure in Metabolic Syndrome Animal Models****Abstract**

Cardiovascular disease is the major cause of death in the world. The most common risk factor of cardiovascular disease is caused by dyslipidemia. Dyslipidemia is early condition from metabolic syndrome which causes coronary atherosclerosis and epicardial thickening. Ginger has polyphenol components which able to oppose oxidative stress and has anti-hypercholesterolemia and anti-atherogenic effects. The objective of this study was to analyze the effects of ginger fraction to epicardial layer and coronary arterial wall microstructure. This research was an *in vivo* experimental study with 24 males Swiss Webster mice (50–60 weeks old) which divide into one control group and three intervention groups which was given a fraction orally in 27 days with different concentration for each group. Then the subjects were sacrificed into histological preparations with hematoxylin eosin staining. The result of this study shows that epicardial layer in intervention groups was thinner than epicardial layer in control group meanwhile coronary arterial wall in intervention groups showed normal findings (round lumens and without collapse). These results show anti-hypercholesterolemia and anti-atherogenic effect from active substance in ginger fraction. The conclusion of the study explains that ginger fraction has effects to epicardial layer and coronary arterial wall microstructure in animal model with metabolic syndrome.

**Keywords:** Cardiovascular disease, coronary artery, dyslipidemia, epicardial layer, ginger**Korespondensi:** Sara Shafira. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung Jl. Tamansari No.20, Kota Bandung 40116, Provinsi Jawa Barat, Email: sarashafiraaa@gmail.com

## Pendahuluan

Menurut *World Health Organization* (WHO), sebanyak 17,7 juta manusia meninggal dunia disebabkan oleh *cardiovascular disease* (CVD) dan mencakup 31% penyebab kematian di seluruh dunia setiap tahunnya. Pada tahun 2016, *American Heart Association* (AHA) melaporkan hasil statistik mengenai penyakit jantung dan stroke. Hasilnya menunjukkan bahwa 15,5 juta penduduk berusia di atas 20 tahun di Amerika Serikat mengalami *coronary heart disease* (CHD) atau yang sering disebut dengan penyakit jantung koroner (PJK).<sup>1</sup>

Riset Kesehatan Dasar 2013, Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI menyatakan bahwa setiap tahunnya lebih dari 36 juta orang meninggal dunia karena penyakit tidak menular (PTM). Lebih dari sembilan juta kematian yang disebabkan oleh PTM terjadi sebelum usia 60 tahun dan 90% kematian "dini" tersebut terjadi di negara berkembang.<sup>2</sup> Secara global, PTM penyebab kematian nomor satu setiap tahunnya adalah penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah, salah satunya adalah penyakit jantung koroner (PJK).<sup>3,4</sup>

Sindrom metabolik merupakan kondisi yang saling berhubungan antara fisiologis, biokimia, klinis, dan faktor metabolik berupa hipertensi, dislipidemia, obesitas sentral, dan intoleransi glukosa.<sup>5</sup> Satu dari seluruh faktor risiko utama penyakit jantung koroner adalah dislipidemia. Dislipidemia dapat terjadi di antaranya karena faktor asupan diet tinggi lemak dan faktor usia tua (degeneratif). Dislipidemia dapat menyebabkan aterosklerosis pada arteri koroner melalui serangkaian mekanisme yang terdiri atas pembentukan *fatty streaks*, ateroma, dan berakhir dengan pembentukan plak aterosklerosis, sedangkan kondisi yang dapat terjadi pada lapisan jantung karena dislipidemia adalah penebalan jaringan adiposa di epikardium.<sup>6</sup>

Berdasar atas laporan WHO, sekitar 80% populasi dunia melakukan terapi tradisional menggunakan ekstrak tanaman atau substansi aktif yang terkandung di dalamnya. Di Indonesia pun terdapat 30.000 spesies tanaman, 940 spesies di antaranya dikategorikan sebagai tanaman obat dan 140 spesies sebagai tanaman rempah yang dapat dimanfaatkan sebagai substansi untuk menyembuhkan atau meredakan berbagai penyakit.

Terdapat beberapa jenis obat yang telah umum digunakan untuk penanganan kasus PJK. Akan tetapi, jenis obat yang umum diberikan pada pasien PJK ini masih memiliki efek samping di antaranya obat nitrogliserin (nitrat) dapat mengakibatkan sakit kepala dengan derajat keparahan ringan-sedang, hipotensi yang disertai dengan denyut jantung yang melambat, dan dapat disertai dengan *syncope*.<sup>7</sup> *Buprenorphine* (morfin) memiliki efek samping di antaranya hipotensi, bradikardia, mual, muntah, vertigo, penurunan kecepatan napas, dan efek sedasi.<sup>8</sup>

Jahe memiliki komponen *polyphenol* (*6-gingerol* dan derivatnya), *flavone*, *isoflavone*, *anthocyanin*, *lignan*, *catechin*, *isocatechin*, dan *flavonoid* yang dapat melawan radikal bebas serta stres oksidatif yang ada di dalam sel. Jahe mengandung zat aktif yang memberi efek antihiperkolesterolemia dan juga antiaterogenik.

Mekanismenya adalah dengan menghambat oksidasi LDL dan menekan aktivitas *HMG-CoA reductase*. Sifat ini dapat membantu menurunkan proses pembentukan plak aterosklerosis yang disebabkan oleh dislipidemia.<sup>9-12</sup>

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh fraksi etil asetat jahe gajah terhadap ketebalan lapisan epikardium dan gambaran dinding arteri koroner mencit model sindrom metabolik.

## Metode

Hewan coba yang dijadikan subjek penelitian ini adalah mencit *Swiss Webster* dengan ciri berjenis kelamin jantan, usia 50–60 minggu, bobot badan 40–60 gram (model sindrom metabolik), dan sehat (rambut sehat, telinga berdiri tegak, mata terbuka lebar, jernih dan bersinar, serta mencit bergerak aktif). Adaptasi dilakukan selama 14–21 hari dengan memberikan pakan normal CP 551 dan air minum. Adaptasi, pemeliharaan, dan perlakuan dilakukan di Laboratorium Farmasi Institut Teknologi Bandung. Hewan coba dibagi menjadi empat kelompok. Seluruh kelompok diberi diet tinggi lemak yang mengandung CP 551 + *enrichment* yang terdiri atas lemak sapi yang larut dan telur bebek dengan pemberian secara *ad libitum*. Kelompok kontrol hanya diberi akuades tanpa diberi terapi apapun, sedangkan kelompok perlakuan diberi fraksi etil asetat jahe gajah secara per oral yang dibagi menjadi tiga kelompok konsentrasi dengan perhitungan konsentrasi I=BB mencit/20 gram BBx0,78 mg; konsentrasi II=BB mencit/20 gram BBx1,56 mg; konsentrasi III=BB mencit/20 gram BBx3,12 mg. Penentuan konsentrasi diambil berdasar atas hasil perhitungan yang disimpulkan dari penelitian sebelumnya.<sup>13</sup>

Pada proses pembuatan fraksi, jahe sebanyak 26 kg diekstraksi menggunakan alat ekstraktor dengan suhu 60°C derajat celcius selama 6 jam, pelarut air yang digunakan sebanyak 100 L. Selanjutnya, ekstrak air jahe gajah mengalami proses pemekatan selama 5 jam dengan suhu 45°C menggunakan alat konsentrator dan menghasilkan 2 liter ekstrak air jahe gajah. Pertama, fraksinasi dilakukan dengan pelarut *n-hexan* yang sisanya kemudian dilakukan proses fraksinasi dan pemekatan jahe gajah menggunakan pelarut 16 liter etil asetat. Hasil dipekatkan dengan suhu 47°C menggunakan evaporator sampai pelarut sudah tidak dapat ditarik. Hasil akhir berupa fraksi etil asetat sebanyak 19,0024 gram atau 23 mL berbentuk pasta. Setelah selesai masa perlakuan, dilakukan prosedur nekropsis menggunakan mikrotom dengan pemotongan pada tiga bagian organ jantung, yaitu pada bagian atas (dekat pembuluh darah besar jantung), bagian tengah, dan bagian dekat apeks jantung. Pembuatan preparat dilakukan dengan prosedur standar yang diberi pewarnaan *hematoxylin eosin*. Mikrostruktur yang dinilai adalah ketebalan epikardium dan juga gambaran dinding arteri koroner yang diukur dengan menggunakan *image raster*.

Data disajikan secara deskriptif berupa gambaran mikrostruktur epikardium dan arteri koroner jantung pada hewan model sindrom metabolik yang kemudian dianalisis secara eksploratif. Mikrostruktur yang

dinilai berupa ketebalan epikardium dan gambaran dinding arteri koroner (kolaps atau tidak kolaps) yang diukur dengan menggunakan *image raster*.

Ketebalan lapisan epikardium tersebut diobservasi menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x, area yang dipilih untuk pengamatan adalah lapisan epikardium pada area ventrikel kiri. Gambaran mikroskopik arteri koroner diobservasi menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 1.000x. Bagian jantung yang dipilih sebagai tempat pengamatan arteri koroner adalah area ventrikel kiri jantung, tepatnya adalah arteri koroner yang terletak di antara lapisan subepikardium dan lapisan miokardium.

Penelitian ini sudah disetujui oleh Komite Etik Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan memperoleh *ethical clearance* Nomor 344/Komite Etik.FK/III/2018.

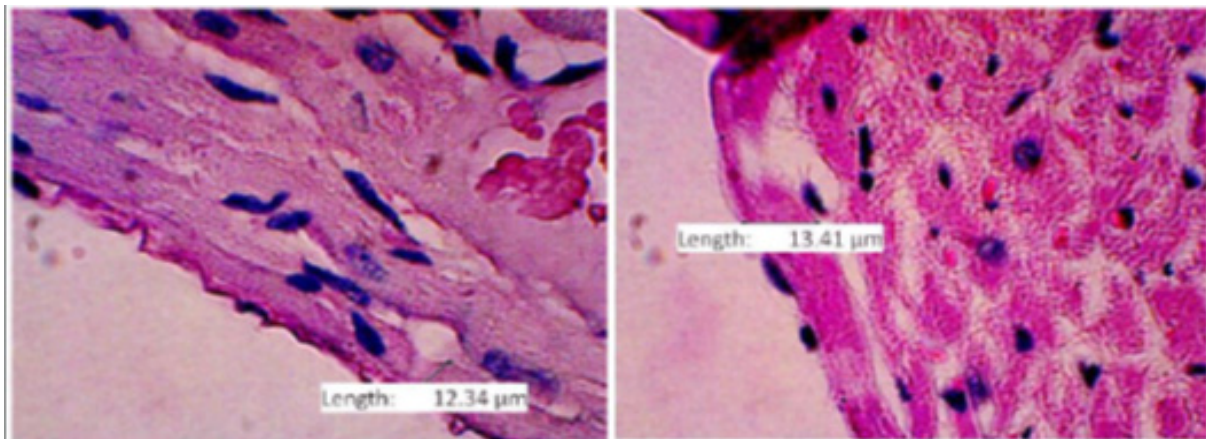
### Hasil Penelitian

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa gambaran mikrostruktur lapisan epikardium dengan pembesaran 400x pada kelompok perlakuan seluruhnya lebih tipis dibanding dengan lapisan epikardium kelompok kontrol (Gambar 1 dan Gambar 2).

Ketebalan epikardium secara mikroskopik diukur menggunakan aplikasi *image raster* dengan hasil rerata dan standar deviasi yang dapat dilihat pada Tabel 1.

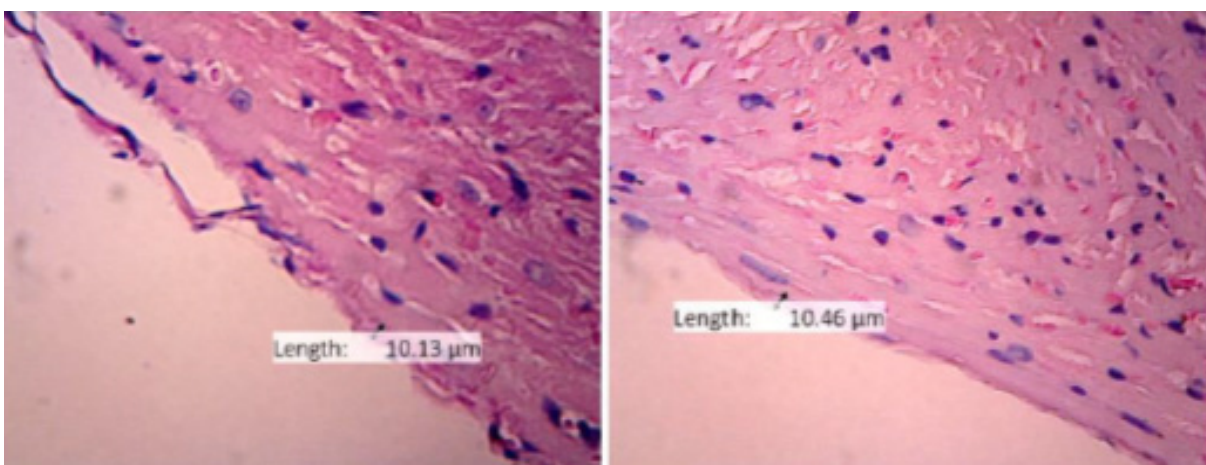
Hasil penelitian menunjukkan bahwa gambaran mikrostruktur dari dinding arteri koroner dengan pembesaran 1.000x pada kelompok perlakuan itu menunjukkan gambaran pembuluh darah normal (bentuk bulat dan tidak kolaps), sedangkan arteri koroner pada kelompok kontrol memperlihatkan gambaran yang kolaps (Gambar 3 dan Gambar 4).

### Pembahasan



**Gambar 1** Gambaran Mikroskopik Lapisan Epikardium Pembesaran 400x Mencit Kelompok Kontrol

Lapisan Epikardium pada Kelompok Kontrol Memiliki Ukuran yang Lebih Tebal

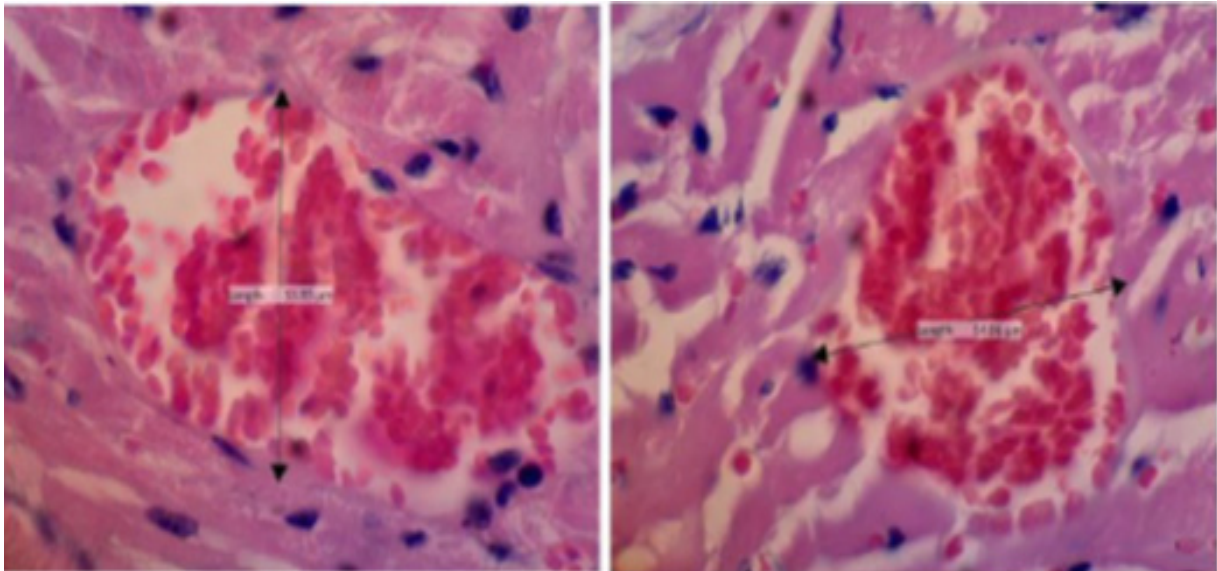


**Gambar 1** Gambaran Mikroskopik Lapisan Epikardium Pembesaran 400x pada Mencit yang Diberi Fraksi

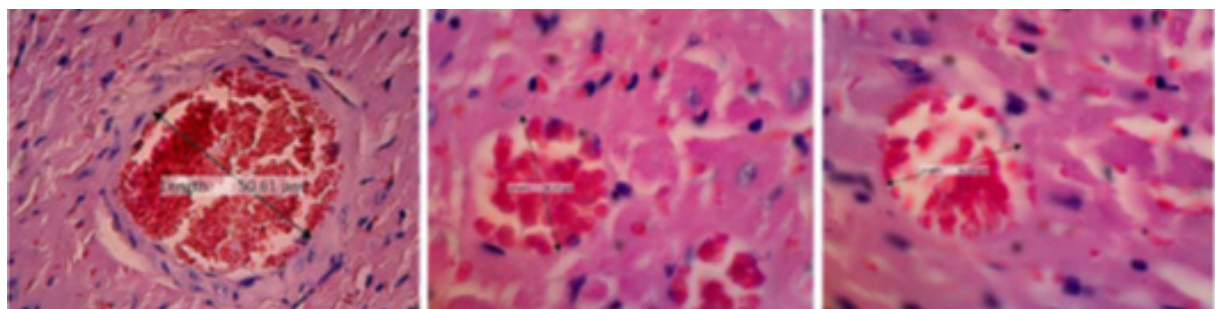
Lapisan Epikardium pada Kelompok Ini (Kiri ke Kanan: Konsentrasi II dan Konsentrasi III) Tampak Lebih Tipis Dibanding dengan Lapisan Epikardium pada Kelompok Kontrol

**Tabel Rerata dan Standar Deviasi Ketebalan Epikardium**

Kelompok	n	Rerata ( $\mu\text{m}$ )	Minimum ( $\mu\text{m}$ )	Maksimum ( $\mu\text{m}$ )	Standar Deviasi
Kontrol	5	12,43	10,07	13,93	1,48
Konsentrasi I	5	12,83	11,08	15,42	1,78
Konsentrasi II	4	10,77	10,13	11,09	0,45
Konsentrasi III	3	11,86	10,46	12,77	1,23



**Gambar 3** Gambaran Mikroskopik Arteri Koroner Pembesaran 1.000 $\times$  pada Jantung Mencit Kelompok Kontrol. Terlihat Dinding Arteri Koroner Mencit Tidak Berbentuk Bulat (Tidak Normal) dan Mengalami Kolaps



**Gambar 4** Gambaran Mikroskopik Arteri Koroner Pembesaran 1.000 $\times$  pada Jantung Mencit yang Diberi Fraksi. Terlihat Dinding Arteri Tidak Mengalami Perubahan Bentuk atau Masih Tampak Seperti Dinding Arteri yang Normal. Dari Kiri ke Kanan: Konsentrasi I, II, dan III

Obat-obatan yang lazim digunakan untuk pengobatan PJK seperti nitrat atau morfin masih memiliki beberapa efek samping di antaranya hipotensi, bradikardia, sakit kepala, dan vertigo. Jahe sendiri merupakan bahan alam yang memiliki komponen *polyphenol* (*6-gingerol* dan derivatnya), *flavone*, *isoflavone*, *anthocyanin*, *lignan*, *catechin*, *isocatechin*, dan *flavonoid* yang dapat melawan radikal bebas serta stres oksidatif yang ada di dalam sel. Senyawa yang terdapat dalam fraksi jahe

gajah yang digunakan dalam penelitian ini utamanya adalah senyawa *polyphenol*. Berdasar atas teori, jahe gajah dapat memengaruhi deposisi jaringan lemak di epikardium dan akumulasi lipid di arteri koroner karena jahe gajah mengandung zat aktif yang memberi efek antihiperkolesterolemia dan antiaterogenik. Berdasar atas penelitian ini dapat disimpulkan sesuai dengan teori sebagaimana yang terlihat dari Gambar 1 dan Gambar 2 serta Tabel yang memperlihatkan

hasil penipisan lapisan epikardium pada kelompok yang diberi perlakuan. Hasil ini dapat terjadi karena mekanisme antihiperkolesterolemia yang dimiliki oleh senyawa pada jahe gajah, yaitu dengan menekan aktivitas *HMG-CoA reductase*.

Hasil penelitian yang menganalisis pengaruh jahe gajah terhadap ketebalan lapisan epikardium belum banyak dilakukan sehingga belum dapat dikomparasi dengan hasil penelitian yang lain. Umumnya penelitian yang telah dilakukan berupa efek jahe terhadap kadar lipid dalam darah sehingga penelitian ini dapat dikategorikan sebagai suatu temuan yang baru.

Salah satu akibat lain dari dislipidemia yang juga sangat berisiko menimbulkan PJK adalah proses aterosklerosis. Serangkaian mekanisme mulai dari pembentukan *fatty streaks*, pembentukan ateroma, dan berakhir dengan pembentukan plak aterosklerosis dapat merusak dinding arteri koroner. Pembentukan plak aterosklerosis ini dapat mengakibatkan beragam manifestasi yang bergantung pada ukuran obstruksi, stabilitas plak, serta ada atau tidaknya trombus karena pecahnya plak aterosklerosis tersebut.<sup>14</sup> Selain efek antihiperkolesterolemia, zat aktif pada jahe juga diduga mampu memberi efek antiaterogenik, yaitu melalui mekanisme inhibisi oksidasi LDL yang dapat mencegah terbentuknya *fatty streak* sehingga hasil akhirnya mampu mencegah proses pembentukan plak di arteri koroner. Pada penelitian ini gambaran dinding arteri koroner masih normal (bentuk bulat dan tidak kolaps) pada kelompok perlakuan sebagaimana yang terlihat pada Gambar 3 dan Gambar 4. Pada penelitian lain pun terbukti bahwa pemberian ekstrak jahe efektif dalam mencegah perkembangan aterosklerosis pada arteri koroner.<sup>15</sup> Hal ini sesuai dengan teori yang tercantum di atas sehingga dapat disimpulkan bahwa zat aktif pada jahe gajah mampu menghambat proses aterosklerosis.

### Simpulan

Pemberian fraksi etil asetat jahe gajah atau *Zingiber officinale roscoe* memengaruhi gambaran mikrostruktur dinding arteri koroner dan epikardium jantung pada hewan coba model sindrom metabolik.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada pimpinan Laboratorium Sentral Unpad, Laboratorium Farmasi ITB, dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Unisba yang telah mendukung seluruh rangkaian penelitian serta menyediakan fasilitas sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan lancar.

### Daftar Pustaka

1. Mozaffarian D, Benjamin Emilia J, Go Alan S. Heart disease and stroke statistics-2016 Update. *AHA J*. 2016;133:e38–e60.
2. Kemenkes RI. Info Datin Pusat Data dan informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta: Kemenkes RI; 2014.
3. Tsukinoki R, Murakami Y. Non-communicable disease epidemic: epidemiology in action (EuroEpi 2013 and NordicEpi 2013): Aarhus, Denmark from 11 August to 14 August 2013. *Eur J Epidemiol*. 2013 Aug;28 Suppl 1:S5–270.
4. Horton R. Non-communicable diseases: 2015 to 2025. *Lancet*. 2013;381(9866):509–10.
5. Kaur J. Assessment and screening of the risk factors in metabolic syndrome. *Med Sci*. 2014;2(3):140–52.
6. Rafeian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927–46.
7. Killer H. Part II Anti Ischemic Drugs. 2013.
8. Weiss P, Ritz R. Analgesic effect and side-effects of buprenorphine in acute coronary heart disease. A randomized double-blind comparison with morphine. *Anasth Intensivther Notfallmed*. 1988;23(6):309–12.
9. Attokaran M. *Ginger*. Natural food flavors and colorants. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd; 2011.
10. Pilerood SA, Prakash J. Chemical composition and antioxidant properties of ginger root (*Zingiber officinale*). *J Med Plant Res*. 4(24):2674–9.
11. Alqasoumi SI. Quantification of 6-gingerol in *Zingiber officinale* extract, ginger-containing dietary supplements, teas and commercial creams by validated HPTLC densitometry. *Fab J Pharmaceut Sci*. 2009;34(1):33–42.
12. Nicoll R, Henein MY. Ginger (*Zingiber officinale Roscoe*): a hot remedy for cardiovascular disease? *Int J Cardiol*. 2009;131(3):408–9.
13. Yulianti AB, Rahmawaty I. Efek proteksi campuran ekstrak bawang putih, jahe gajah dan lemon terhadap kadar kolesterol total darah pada tikus tua yang terpapar diet tinggi lemak. *Prosiding SNaPP2017 Kesehatan*. 2017;3(1):215–21.
14. Baixeras SS, Ganella CL, Lucas G, Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: Focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet*. 2014;7:15–32.
15. Gharipour M, Asadi-Samani M. The protective effects of ginger on the development of coronary atherosclerosis: An experimental animal study. *Der Pharm Lett*. 2016;8(3):105–9.