

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH POHON ANDALAS (*Morus Macroura* Miq.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI MIOKARDIUM PADA TIKUS MODEL ATEROSKLEROSIS**



**Skripsi**

**Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai  
Pemenuhan Salah Satu Syarat Untuk Mendapatkan  
Gelar Sarjana Kedokteran**

**Oleh**

**Intan Putri Syamtoni**

**NIM: 2010312079**

**Pembimbing**

- 1. Dr. dr. Henny Mulyani, Sp.PA, M.Biomed**
- 2. dr. Rita Hamdani, Sp. JP (K)**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2023**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH POHON ANDALAS (*Morus  
Macroura* Miq.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI  
MIOKARDIUM PADA TIKUS MODEL  
ATEROSKLEROSIS**



**Skripsi**

**Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai  
Pemenuhan Salah Satu Syarat Untuk Mendapatkan  
Gelar Sarjana Kedokteran**

**Oleh**

**Intan Putri Syamtoni**

**NIM: 2010312079**

**Pembimbing**

- 1. Dr. dr. Henny Mulyani, Sp.PA, M.Biomed**
- 2. dr. Rita Hamdani, Sp. JP (K)**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2023**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH POHON ANDALAS (*Morus  
Macroura* Miq.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI  
MIOKARDIUM PADA TIKUS MODEL  
ATEROSKLEROSIS**



Skripsi

Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai  
Pemenuhan Salah Satu Syarat untuk Mendapatkan  
Gelar Sarjana Kedokteran

Intan Putri Syamtoni  
NIM : 2010312079

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2023

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Saya mahasiswa Universitas Andalas yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama lengkap : Intan Putri Syamtoni  
No. BP/NIM/NIDN : 2010312079  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Tugas Akhir : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Andalas hak atas publikasi *online* Tugas Akhir saya yang berjudul:

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH POHON ANDALAS (*Morus Macroura*  
Miq.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI MIOKARDIUM PADA TIKUS  
MODEL ATEROSKLEROSIS**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Universitas Andalas juga berhak untuk menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola, merawat, dan mempublikasikan karya saya tersebut di atas selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Padang,  
Pada tanggal 14 Desember 2023  
Yang menyatakan,

(Intan Putri Syamtoni)

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2023

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya sendiri,  
dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar dan bukan merupakan plagiat

NAMA : Intan Putri Syamtoni

NIM : 2010312079

Tanda Tangan :



Tanggal : 14 Desember 2023

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Persetujuan ini telah disetujui oleh:

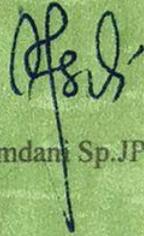
Pembimbing 1

Pembimbing 2



Dr.dr. Henny Mulyani, Sp.PA,  
M.Biomed

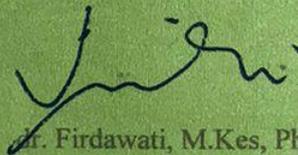
NIP. 197506052005012001



dr. Rita Hamdani Sp.JP(K), FIHA

NIP. 198201282008122001

Disahkan oleh:  
Ketua Program Studi Kedokteran,  
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



dr. Firdawati, M.Kes, Ph.D  
NIP. 197207031999032002

Diketahui oleh:  
Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan  
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



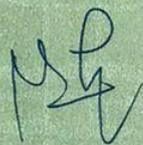
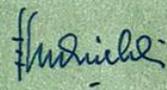
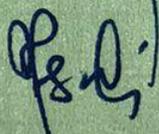
Dr.dr. Efrida, Sp.PK(K), M.Kes  
NIP. 197010021999032002

## HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI

Skripsi ini telah diuji dan dinilai oleh tim penguji skripsi  
Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Padang, 14 Desember 2023

Tim Penguji:

Nama	Jabatan	Tanda Tangan
Dr. dr. Noza Hilbertina, M.Biomed, Sp. PA(K)	Ketua Penguji	
Dr. Endrinladi, Ms	Sekretaris	
Dr. dr. Henny Mulyani, Sp. PA, M.Biomed	Anggota I	
Dr. Rita Hamdani Sp. JP (K), FIHA	Anggota II	

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur kehadirat Allah S.W.T., dan shalawat beriring salam untuk Nabi Muhammad S.A.W., berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "Gambaran Histopatologi Miokardium pada Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.)" yang merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan berkat dorongan maupun bimbingan dari berbagai pihak. Penulis ucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Afriwardi, S.H., Sp.KO, M.A. selaku Dekan beserta seluruh Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
2. Dr. dr. Henny Mulyani, Sp. PA, M.Biomed dan dr. Rita Hamdani SP.JP(K) selaku pembimbing skripsi yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan saran, bimbingan, dan arahan dalam penyusunan proposal skripsi ini.
3. dr. Noverial, Sp.OT, M.Kes selaku pembimbing akademik yang memberikan dukungan kepada penulis dalam hal pendidikan sehingga memperbaiki diri menjadi lebih baik.
4. Seluruh dosen pengajar dan tendik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis.
5. Orangtua saya, Bapak Yose Syamtoni dan Ibu Desrini, saudara kandung saya, abeliano, ridho, fajar, dan kakek, nenek, tante, om yang memberikan semangat, dukungan, doa, moral, dan materil untuk selama penulisan skripsi ini.
6. Tim PKM 2022, Dio, Tio, dan Aisyah, penulis berterima kasih banyak karena tanpa kalian penulis tidak akan memilih judul ini sebagai skripsi penulis, dan terima kasih banyak atas pengalaman berharga yang tidak akan penulis lupakan.
7. Sahabat smanse FK UNAND' 20, penulis berterima kasih karena telah kebersamai penulis dari awal kuliah hingga saat ini, dan membantu penulis supaya dapat survive selama perkuliahan.
8. Teman teman se20tonin, terutama untuk kelompok 1, 25, 14, 17 dan 4 yang selalu

mendukung dan membantu penulis ketika dalam kesulitan dalam mengerjakan proses pembuatan skripsi selama ini.

9. Teman seperjuangan patologi anatomi, Nisrina Yurensi dan Rayhand, penulis berterima kasih sebanyak banyaknya kepada mereka karena telah membantu penulis selama penelitian berlangsung dan mengajarkan penulis hingga bisa.
10. Sahabat sejak SMP penulis, Alyqha, Fifi, dan Silsi, walaupun terkendala oleh jarak dan waktu, sahabat penulis selalu memberikan vibes yang positif kepada penulis sehingga penulis semakin bersemangat untuk melanjutkan skripsi dan perkuliahan di fakultas kedokteran.
11. Teman teman KKN penulis, terima kasih karena selama kkn tetap membantu penulis ketika mengalami kesulitan dan membantu dalam mencari solusinya sehingga penulis bisa mengerjakan skripsi selama kkn
12. Sahabat penulis, Zaenab, Andhika, Ceenes, Irva, Kiya, dan Hadi, penulis sangat berterima kasih banyak kepada kalian karena tetap mendukung dan membantu penulis untuk tetap fokus saat penulis di fase sangat terpuruk.
13. Sahabat bermain penulis, Adinda, Uswathun, dan Riska, penulis sangat berterima kasih karena menemani penulis saat pembuatan proposal dan selalu mensupport penulis untuk selalu semangat menjadi dokter

Penulis berharap semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pelayanan rumah sakit, dunia pendidikan, instansi terkait, dan masyarakat luas. Semoga Allah S.W.T senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu. Demi kesempurnaan proposal skripsi ini, segala saran dan masukan akan penulis terima.

Padang, 14 Desember 2023

Intan Putri Syamtoni

## Abstrak

# PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH POHON ANDALAS (*Morus Macroura* Miq.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI MIOKARDIUM PADA TIKUS MODEL ATEROSKLEROSIS

## Oleh

**Intan Putri Syamtoni, Henny Mulyani, Rita Hamdani, Noza Hilbertina, Miftah Irramah, Endrinaldi**

Aterosklerosis merupakan peradangan yang terjadi pada pembuluh darah khususnya pembuluh darah arteri yang disertai dengan adanya akumulasi lipid dalam tubuh yang menyebabkan hal ini menjadi faktor utama terjadinya penyakit kardiovaskular. Buah pohon andalas mengandung flavonoid, morasin C dan M yang berkhasiat sebagai antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh ekstrak buah pohon andalas terhadap gambaran histopatologi miokardium pada tikus model aterosklerosis.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan randomized post test only control group menggunakan 29 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3).

Uji *One Way Anova* terhadap pengukuran berat jantung tikus didapatkan nilai  $p = 0,000$  artinya ada perbedaan bermakna berat jantung tikus antar kelompok. Uji *One Way Anova* terhadap pengukuran ketebalan ukuran sel miokardium didapatkan hasil  $p = 0,135$  artinya tidak terdapat hubungan antara kelompok. Pengukuran ketebalan pembuluh darah dilakukan menggunakan analisis *One Way ANOVA* yaitu  $p = 0,301$  artinya tidak ada perbedaan bermakna ketebalan pembuluh darah arteri pada semua kelompok.

Kesimpulan penelitian ini adalah adanya perubahan berat jantung tikus pada semua kelompok, tidak terdapat perubahan bermakna pada gambaran histopatologi miokardium pada semua kelompok, ditemukan lipofuscin pada satu sampel, tidak ditemukan adanya nekrosis, tidak ditemukan jaringan sikatrik, dan tidak terdapat perubahan bermakna pada gambaran histopatologi ketebalan arteri pada penelitian ini.

**Kata kunci : aterosklerosis, infark miokard, ekstrak buah pohon andalas, histologi otot jantung**

## ABSTRACT

### ***THE EFFECT OF EXTRACT ANDALAS FRUITS (*Morus macroura* Miq.) TO HISTOLOGICAL CHANGES IN MYOCARDIUM OF RATS WITH ATEROSCLEROSIS MODEL***

By

**Intan Putri Syamtoni, Henny Mulyani, Rita Hamdani, Noza Hilbertina, Miftah Irramah, Endrinaldi**

*Atherosclerosis is an inflammation that occurs in blood vessels, especially arteries, it could be developed by an accumulation of lipids in the body, which is atherosclerosis causes this to become a major factor of cardiovascular disease. The fruit of the andalas contains flavonoid, morasin C and M for anti-inflammatory. The purpose of this experimental is to see the effect of extract andalas fruits to histological changes in myocardium of rats with atherosclerosis model.*

*This research was an experimental study with a randomized post test only control group design with using 29 mice which have been divided into 5 groups, there is negative control group (K-), positive control group (K+), treatment group 1 (P1), treatment group 2 ( P2), and treatment group 3 (P3).*

*The results measurement of the weight rat's heart after analysis used the One Way ANOVA test were  $p = 0.000$ , that's mean there was a significant difference of weight rat's heart in each other groups. Measuring the thickness of myocardial cell size used the One Way Anova test, the resulted is  $p = 0.632$ , that's mean there was no relationship between the groups. Measuring the blood vessel thickness were used by One Way ANOVA analysis, the resulted is  $p = 0.301$ , that's mean there was no significant difference in arterial blood vessel thickness in all groups.*

*The conclusion of this study is there was changes in rat heart weight in all groups, there was no significant change in the histopathological size of the myocardium in all groups, lipofuscin was found in 1 sample, necrosis wasn't found, cicatric tissue wasn't found, and there was no significant change in the histopathological picture of arterial thickness in this experience.*

***Key words: atherosclerosis, myocardial infarction, andalas tree fruit extract, heart muscle histology***

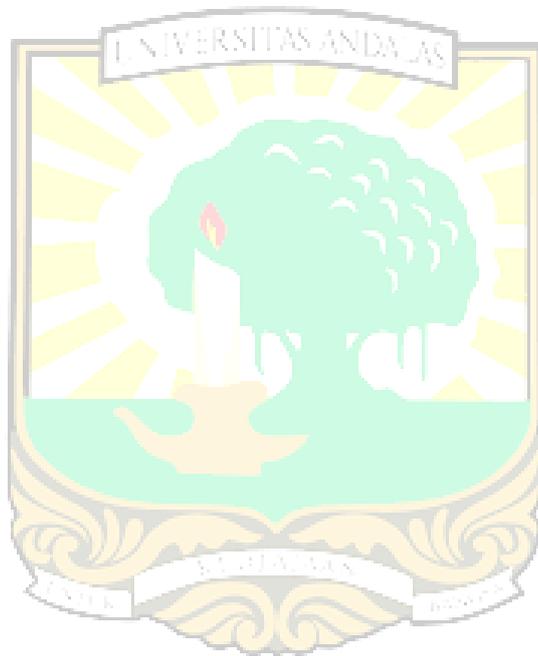
## DAFTAR ISI

<b>PENGESAHAN SKRIPSI .....</b>	<b>3</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....</b>	<b>4</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>7</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>14</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>16</b>
1.1 Latar Belakang .....	16
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti .....	4
1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan .....	5
1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Jantung .....	6
2.1.1 Anatomi Jantung.....	6
2.1.2 Fisiologi Jantung.....	9
2.1.3 Histologi Jantung .....	11
2.2 Aterosklerosis .....	14
2.2.1 Definisi Aterosklerosis.....	14
2.2.2 Epidemiologi Aterosklerosis .....	14
2.2.3 Faktor Resiko Aterosklerosis .....	15
2.2.4 Patogenesis Aterosklerosis .....	15
2.3 Hubungan Aterosklerosis dengan Miokardium.....	18
2.4 Tikus Model Aterosklerosis .....	19
2.5 Gambaran Histopatologi Jantung Akibat Aterosklerosis.....	20
2.6 Pohon Andalas ( <i>Morus macraura</i> Miq.) .....	24
2.6.1 Sistematika <i>Morus macraura</i> Miq .....	25
2.6.2 Morfologi <i>Morus macraura</i> Miq .....	25

2.6.3 Kandungan Pohon Andalas ( <i>Morus macraura</i> Miq.) .....	26
2.7 Kerangka Teori .....	29
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....</b>	<b>30</b>
3.1 Hipotesis Penelitian .....	31
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>32</b>
4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	32
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	32
4.3 Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel .....	32
4.3.1 Populasi.....	32
4.3.2 Sampel .....	32
4.3.3 Kriteria Inklusi.....	32
4.3.4 Kriteria Eksklusi.....	32
4.3.5 Besar Sampel .....	33
4.3.6 Teknik Pengambilan Sampel .....	33
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	34
4.4.1 Klasifikasi Variabel.....	34
4.4.2 Definisi Operasional.....	34
4.5 Bahan Penelitian .....	38
4.5.3 Hewan Coba dan Bahan untuk Pemeliharaan Hewan Coba ....	38
4.5.4 Bahan untuk Pemberian Diet Tinggi Lemak.....	38
4.5.5 Bahan untuk Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas.....	38
4.5.6 Bahan Habis Pakai Pembuatan Preparat .....	38
4.6 Instrumen Penelitian.....	39
4.6.1 Instrumen untuk Pemeliharaan Hewan Coba .....	39
4.6.2 Instrumen untuk Perlakuan ligasi.....	39
4.6.3 Instrumen untuk Pemberian Diet Tinggi Lemak.....	39
4.6.4 Instrumen untuk Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas .....	39
4.6.5 Instrume Pembuatan Preparat .....	39
4.6.6 Instrume Sanitasi dan Higiene .....	39
4.6.7 Instrumen untuk Pengambilan Data .....	40
4.7 Prosedur Penelitian .....	40
4.7.1 Persiapan dan Pemeliharaan Hewan Coba.....	40

4.7.2	Pengelompokan Hewan Coba .....	40
4.7.3	Penginduksian Aterosklerosis dengan Ligase dan HFD.....	42
4.7.4	Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas .....	42
4.7.4	Pembuatan Preparat Miokard Tikus .....	43
4.7.5	Pengamatan Gambaran Kerusakan Miokard Tikus .....	44
4.8	Analisis Data .....	45
4.9	Etika Penelitian .....	45
4.10	Alur Penelitian .....	46
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN .....</b>		<b>47</b>
5.1	Pengaruh Ligasi Arteri Karotis Terhadap Perubahan Berat Jantung Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas.....	47
5.2	Perubahan Hipertrofi pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas .....	52
5.3	Gambaran Nekrosis pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas .....	53
5.4	Gambaran Lipofuscin pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas .....	54
5.5	Gambaran Jaringan Sikatrik pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas ....	55
5.6	Perubahan Ukuran Ketebalan Pembuluh Darah Arteri Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andala ....	56
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>		<b>60</b>
6.1	Pengaruh Ligasi Arteri Karotis terhadap Perubahan Berat Jantung Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas .....	60
6.2	Perubahan Hipertrofi pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas .....	61
6.3	Gambaran Nekrosis pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas .....	62
6.4	Gambaran Lipofuscin pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas .....	62
6.5	Gambaran Jaringan Sikatrik pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas ....	63
6.6	Perubahan Ukuran Ketebalan Pembuluh Darah Arteri Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas ....	64
6.7	Keterbatasan Penelitian .....	64

<b>BAB 7 PENUTUP.....</b>	<b>65</b>
7.1 Kesimpulan.....	65
7.2 Saran .....	65



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Jantung .....	6
Gambar 2.2 Otot Jantung Tampak Ventral .....	7
Gambar 2.3 Otot Jantung Tampak dari Apex .....	8
Gambar 2.4 Katup Jantung .....	8
Gambar 2.5 Sirkulasi Darah di Jantung.....	10
Gambar 2.6 Perbedaan Ketebalan Otot Kiri dan Kanan.....	10
Gambar 2.7 Histologi Normal Jantung.....	12
Gambar 2.8 Otot Jantung .....	13
Gambar 2.9 Arteri Normal .....	14
Gambar 2.10 Kontribusi Pola Aliran dan WSS di Arteri.....	6
Gambar 2.11 Perkembangan Plak Aterosklerosis.....	17
Gambar 2.12 Histopatologi Jantung pada Aterosklerosis .....	21
Gambar 2.13 Infark Miokard.....	22
Gambar 2.14 Infark MIokard (2) .....	23
Gambar 2.15 Pohon Andalas .....	25
Gambar 2.16 Buah Pohon Andalas (Morus Macroura Miq.) .....	26
Gambar 5.1 Histopatologi Miokard .....	51
Gambar 5.2 Histologi Miokardium.....	54
Gambar 5.3 Histologi Lipofuscin .....	54
Gambar 5.4 Histologi Miokardium.....	55
Gambar 5.4 Histopatologi Pembuluh Darah .....	55

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Rerata berat jantung tikus tiap kelompok .....	48
Tabel 5.2 Hasil analisis berat jantung tikus pada semua kelompok .....	49
Tabel 5.3 Hasil analisis Post-Hoc Tamhane's pada berat jantung tikus .....	49
Tabel 5.4 Rerata ketebalan ukuran sel miokardium.....	52
Tabel 5.5 Hasil Analisis Ketebalan Sel Miokardium.....	52
Tabel 5.6 Rerata ketebalan Pembuluh Darah Arteri .....	53
Tabel 5.7 Hasil Analisis Ketebalan Pembuluh Darah Arteri.....	56
Tabel 5.9 Hasil analisis Post Hoc Bonferroni .....	57



## DAFTAR SINGKATAN

AV	: <i>Atriventikular</i>
CAD	: <i>Cronic Artery Disease</i>
EAT	: <i>Epicardial Adipose Tissue</i>
ET-1	: <i>Endothelin- 1</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
NO	: <i>Nitride Oxide</i>
PJK	: <i>Penyakit Jantung Koroner</i>
RISKESDAS	: <i>riset kesehatan dasar</i>
SA	: <i>Sinus Atrial</i>
SMC	: <i>Smooth Muscle Cell</i>
VGF	: <i>Vascular Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Orgaization</i>
WSS	: <i>Wall Shear Stress</i>



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.1 Master Tabel .....	64
Lampiran 1.2 Pemeriksaan Histopatologi .....	65
Lampiran 1.3 Hasil Analisis Data .....	66
Lampiran 1.4 Izin Penelitian .....	76



# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Aterosklerosis merupakan suatu peradangan yang terjadi pada pembuluh darah khususnya pembuluh darah arteri yang disertai dengan adanya akumulasi lipid dalam tubuh yang menyebabkan hal ini menjadi faktor utama terjadinya penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup> Salah satu penyakit kardiovaskular yang diakibatkan oleh aterosklerosis adalah penyakit jantung koroner.<sup>2</sup>

Berdasarkan akumulasi dari *World Health Organization* (WHO), penyakit jantung dan pembuluh darah menduduki peringkat pertama penyebab kematian di dunia. Tahun 2016 sekitar 17,9 juta nyawa manusia tidak terselamatkan akibat penyakit jantung kardiovaskular ini dan diperkirakan akan terus meningkat hingga 25 juta jiwa pada tahun 2030.<sup>3</sup> Riset dari Riskesdas 2018 menyatakan bahwa berdasarkan diagnosis dokter angka kejadian penyakit jantung mencapai 1,5% .<sup>2</sup>

Aterosklerosis sebetulnya dimiliki oleh setiap individu, namun ada yang menyebabkan patologis dan ada yang tidak. Aterosklerosis yang dapat menyebabkan patologis, yaitu kadar plak di pembuluh darah sudah mulai mengganggu aktivitas sirkulasi darah, dimana hal ini dapat menyebabkan gangguan, terutama jantung dalam memompa darah ke seluruh tubuh. Penyakit jantung koroner atau penyakit arteri koroner merupakan suatu kondisi dimana suplai oksigen dan darah tidak cukup hingga ke miokardium yang diakibatkan oleh penumpukan plak pada pembuluh darah arteri karotis. Akumulasi plak menyebabkan terhambatnya aliran darah. Plak yang terakumulasi tersebut akan semakin besar seiring berjalannya waktu sehingga kemungkinan akan terjadi kerusakan pada endotelium.<sup>4</sup> Plak inilah yang disebut dengan aterosklerosis. Penelitian terbaru mengenai patogenesis aterosklerosis mengatakan bahwa hubungan antara metabolisme lipid dan respon inflamasi yang tidak seimbang dapat menimbulkan proses inflamasi kronis terhadap dinding pembuluh darah.<sup>1</sup> Aterosklerosis diawali dengan adanya retensi lipid, oksidasi, modifikasi, yang membawa dampak terhadap peradangan kronis dan memungkinkan berakhir dengan terjadinya trombosis dan stenosis. Stenosis dapat terjadi akibat lesi

aterosklerotik dengan iskemia di bagian distal yang berpeluang sangat mematikan atau dapat merangsang oklusi trombotik arteri terutama ke jantung, otak, kaki, dan organ lain.

Aterosklerosis dapat terjadi karena peningkatan kadar lipid, penurunan permeabilitas pembuluh darah, dan hiperkolesterolemia. Hal hal tersebut dapat terjadi akibat dari *lifestyle* yang kurang baik seperti, kurangnya aktivitas fisik, mengonsumsi makanan dengan kadar nutrisi yang tidak sesuai hingga bisa disebabkan karena faktor genetik. Makanan dengan kadar nutrisi yang tidak seimbang atau makanan yang mengandung diet tinggi lemak berpotensi besar dalam pembentukan aterosklerosis. Diet tinggi lemak tersebut dapat menyebabkan dislipidemia, sehingga pada jantung dapat terjadi peningkatan dari volume intrakardiak, hipertrofi kardiomiosit dan disfungsi sistolik ventrikel kiri.<sup>5</sup>

Aterosklerosis memiliki peran terhadap gangguan kardiovaskular. *Fibrous cap* dan trombosis yang pecah pada fase akhir aterosklerosis akan menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah diikuti dengan komplikasi kardiovaskular yang utama, yaitu infark miokard akut. Aterosklerosis menjadi dasar patofisiologi terjadinya infark miokard. Miokardium yang mengalami iskemik selama infark miokard akut akan menjadi area yang beresiko untuk mengalami nekrosis.<sup>6 7</sup> Luasnya infark atau tingkat kematian sel bergantung terhadap lama terjadinya iskemik, ukuran area iskemik, disfungsi mikrovaskular koroner, dan derajat aliran darah kolateral koroner.<sup>8</sup> Apabila area nekrosis yang terjadi cukup luas maka akan terjadi gangguan kontraktilitas jantung.<sup>9</sup>

Aterosklerosis pada tikus dapat terbentuk salah satunya dengan cara ligasi pada arteri karotis. Metode ini dapat menginduksi kondisi aliran rendah secara akut, dua karakteristik kunci dari aliran yang darah yang terganggu pada arteri karotis pada tikus. Metode ligasi pada arteri karotis tikus ini menyebabkan disfungsi endotel dalam seminggu, diikuti oleh pembentukan ateroma yang kuat dan cepat dalam dua minggu dalam model tikus hiperlipidemik bersamaan dengan pembentukan lesi kompleks seperti neovaskularisasi intraplak selama 4 minggu.<sup>10</sup>

Dalam menentukan diagnosis dari infark miokard, dapat dilakukan pemeriksaan histopatologi pada miokardium untuk melihat kerusakan pada miokardium tersebut. Hasil pemeriksaan pada miokardium yang mengalami infark

yaitu diawali adanya gelombang *fibers* dalam kurung waktu 24 jam dan diikuti *fibers* yang mengalami nekrotik dengan leukosit polimorfonuklear. Sel mononuklear berpigmen yang mengandung lipofuscin ditemukan pada hari ke-3 dan plasmacytes pada hari ke-4. Hari ke- 7 ditemukan adanya fokal myocytolysis dengan miokardium *fibers*, myocytolysis yang berlangsung lama akan menyebabkan proliferasi dari pembuluh pembuluh darah kecil, pada fase ini limfosit 100% ada di bagian miokardium yang mengalami infark. Seluruh infark akan memiliki proliferasi fibroblast, endapan kolagen dari hari ke-7 terbentuknya infark hingga timbulnya jaringan sikatrik.<sup>11</sup>

Salah satu alternatif pengobatan penyakit kardiovaskular yaitu memanfaatkan tumbuhan obat yang dapat digunakan menjadi suplemen pengobatan di masa mendatang. Salah satu tumbuhan obat yang dapat dimanfaatkan yaitu tumbuhan andalas (*Morus macraura* Miq.). Tumbuhan andalas (*Morus macraura* Miq.) mengandung Flavonoid, Guangsangos A, turunan albenzofuran (morasin C dan M), Albufuran (Kwanon dan Mulberofuran G) dan Andalehin B, senyawa tersebut mengandung antioksidan, neuroprotektif, antivirus, antijamur, dan antibakteri<sup>12</sup>. Flavonoid yang ada pada tumbuhan ini dapat mengurangi lesi, menekan perkembangan metabolisme lipid dan hiperlipidemia, serta menurunkan tingkat peradangan. Dari penelitian sebelumnya, telah didapatkan hasil bahwa adanya pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap penipisan plak pada arteri karotis tikus model aterosklerosis dan telah dilakukan pemeriksaan histopatologi pada pembuluh darah arteri tikus model aterosklerosis yaitu ditemukan adanya pengurangan plak aterosklerosis yang diduga karena aktivitas dari senyawa flavonoid sesuai dengan dosis yang telah ditentukan.<sup>13</sup>

Untuk mengetahui apakah ada efek ekstrak buah pohon andalas terhadap jantung, khususnya pada miokardium, dilakukan penelitian yang bertujuan untuk melihat adanya perubahan ukuran sel, nekrosis, infiltrasi limfosit, dan proliferasi fibroblast miokardium melalui pemeriksaan histopatologi miokardium dengan cara membandingkan gambaran histopatologi miokardium normal dengan miokardium patologis dengan menggunakan hewan coba.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apa pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas terhadap gambaran histopatologi miokardium pada tikus model aterosklerosis?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap struktur histopatologi jantung tikus model aterosklerosis.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui ada atau tidaknya pengaruh ligasi di arteri karotis terhadap perubahan berat jantung tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.)
2. Mengetahui ada atau tidaknya hipertofi pada miokardium tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.)
3. Mengetahui ada atau tidaknya nekrosis pada miokardium tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.)
4. Mengetahui ada atau tidaknya lipofuscin pada miokardium tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.)
5. Mengetahui ada atau tidaknya jaringan sikatrik pada miokardium tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.)
6. Mengetahui ada atau tidaknya perubahan ukuran ketebalan pembuluh darah arteri tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.)

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti**

Menjadi media dari ide ilmu pengetahuan yang dapat dikembangkan lebih lanjut dan mampu memecahkan masalah sesuai dengan metode tertentu.

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai pertimbangan referensi dalam melakukan penelitian selanjutnya maupun penelitian sejenis.

#### **1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat**

Dari hasil penelitian, masyarakat dapat mengetahui bahwa buah pohon Andalas dapat menjadi salah satu obat pada penderita kelainan jantung dengan cara menyebarkan info tersebut lewat sosial media.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

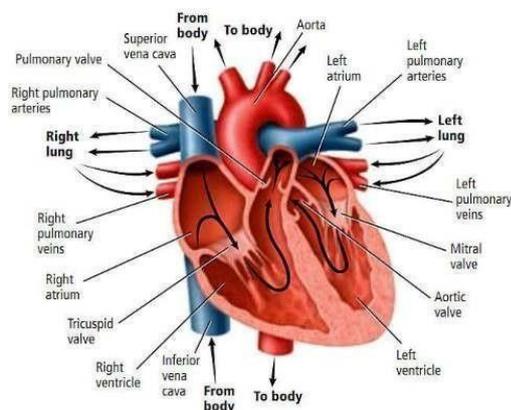
#### 2.1 Jantung

Jantung merupakan salah satu organ penting dalam tubuh ditandai dengan organ muskular berongga dengan ciri khas seperti piramid dengan lokasi di bagian medial pericardium di mediastinum. Pembuluh - pembuluh darah besar dapat terhubung dengan jantung melalui basis cordis. Meskipun terhubung dengan pembuluh - pembuluh darah besar, jantung tetap terletak bebas di dalam pericardium.<sup>14</sup>

##### 2.1.1 Anatomi Jantung

Secara garis besar jantung memiliki 3 bagian utama, *facies sternocostalis* (anterior), *facies diaphragmatica* (inferior), dan basis cordis (posterior). Selain itu jantung memiliki apex yang mengarah ke sebelah kiri, depan, dan bawah. Jantung dibagi beberapa sekat menjadi 4 ruangan oleh septa vertikal, yaitu atrium dekstra, ventrikel dekstra, atrium sinistra, dan ventrikel sinistra. Atrium dextra terletak pada bagian anterior atrium sinistra, dan ventrikel dekstra terletak pada bagian anterior ventrikel sinistra.<sup>14</sup>

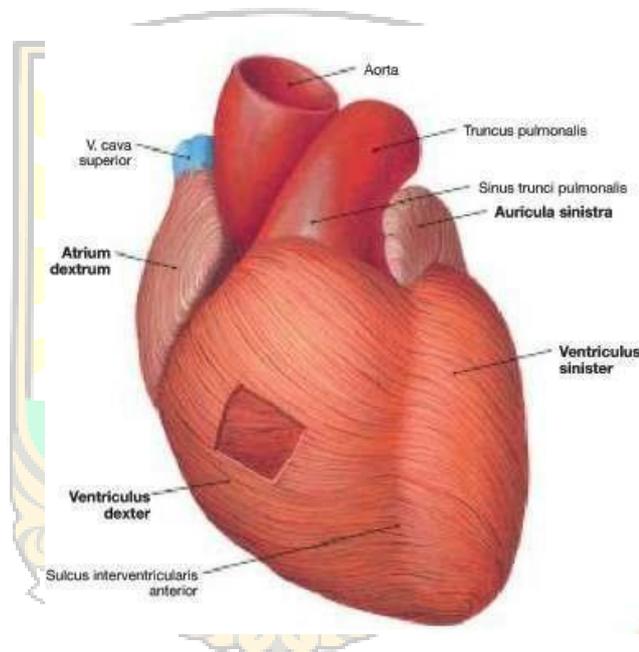
Jantung memiliki batas - batasan. Atrium dekstra membentuk batas kanan jantung, auricular sinistra membentuk batas kiri jantung, dan ventrikel sinistra membentuk bagian bawah jantung. Ventrikel dekstra membentuk bagian bawah secara dominan dan dibantu oleh atrium dekstra, dan yang terakhir apex dibentuk oleh ventricular sinistra.<sup>14</sup> (Gambar 2.1)



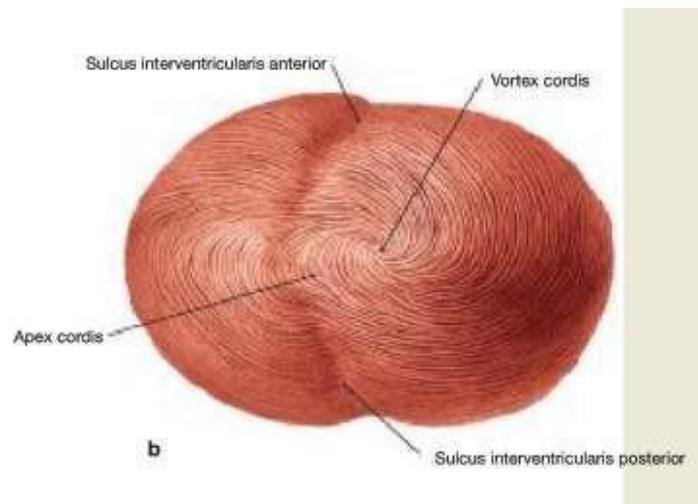
Gambar 2. 1 Anatomi Jantung <sup>15</sup>

Dinding jantung memiliki 3 lapisan. Pertama, endokardium yaitu lapisan dalam jantung yang terdiri dari jaringan ikat. Kedua, miokardium yaitu otot jantung yang terbuat dari kardiomyosit. Ketiga, epikardium yaitu lapisan visceral terluar dari jantung yang terdiri dari serosa dan subserosa. <sup>16</sup>

Miokardium atrium dan ventrikel dekstra, terdiri dari 2 lapisan otot, sedangkan miokardium ventrikel kiri memiliki 3 lapisan otot. Lapisan otot pada ventrikel sinistra lebih tebal dibanding ventrikel dekstra karena pada ventrikel sinistra harus memompa darah ke sirkulasi sistemik dengan tekanan yang tinggi. <sup>16</sup> (Gambar 2.2 dan 2.3)

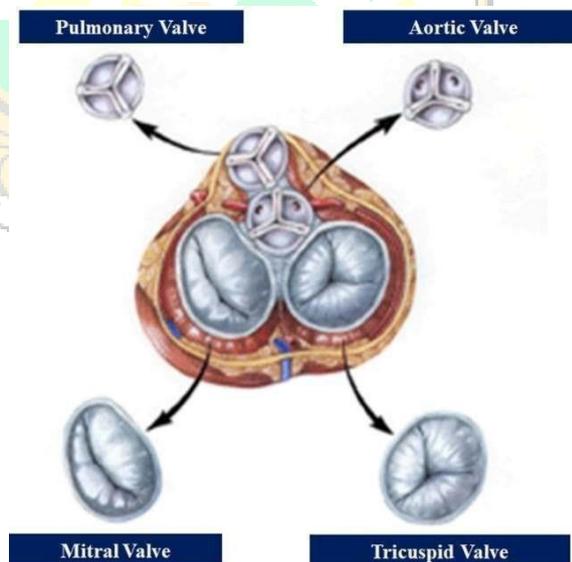


Gambar 2. 2 Otot Jantung Tampak Ventral<sup>16</sup>



Gambar 2. 3 Otot Jantung Tampak dari Apex<sup>16</sup>

Jantung terdiri dari beberapa katup. Pertama, katup trikuspid yang membatasi antara atrium dan ventrikel dekstra terdiri dari 3 katup. Kedua, katup mitral yang membatasi antara atrium dan ventrikel sinistra serta terdiri dari 2 katup. Di antara ventrikel dekstra dan arteri pulmonalis terdapat katup yang membatasi nya, yaitu pulmonalis. Begitu pun disebelahnya, diantara ventrikel sinistra dan aorta terdapat katup aortae. <sup>16</sup> (Gambar 2.4)



Gambar 2. 4 Katup Jantung <sup>17</sup>

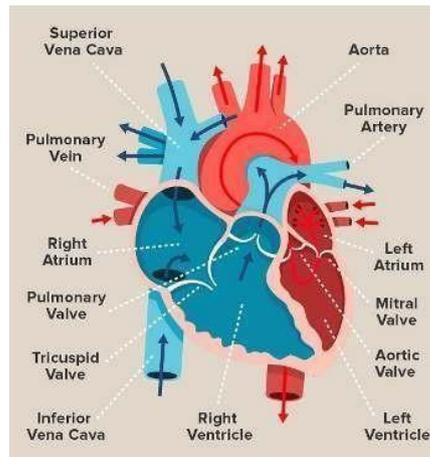
Jantung memiliki sistem konduksi listrik dari sel otot jantung termodifikasi. Sistem konduksi terbagi menjadi 4 bagian yaitu, nodus sinus, nodus AV, berkas atrioventricularis, dan berkas his.<sup>16</sup>

### **2.1.2 Fisiologi Jantung**

Jantung memiliki 4 rongga. Rongga rongga atas yaitu, bagian atrium menerima aliran darah dari vena cava inferior dan superior pada bagian kanan serta menerima aliran darah dari paru paru pada bagian kiri lalu sama sama mengalirkannya ke rongga bawah yaitu, ventrikel yang mana ventrikel kanan akan memompakan darah ke paru paru sedangkan ventrikel kiri akan memompakan darah ke seluruh tubuh. Kedua sisi paruh jantung dipisahkan oleh sekat yang disebut septum yang berfungsi untuk mencegah adanya pencampuran darah kaya oksigen dengan karbon dioksida.<sup>18</sup>

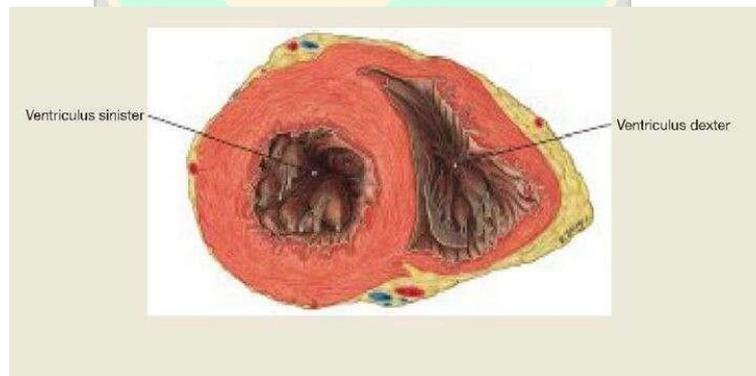
Sirkulasi aliran darah di jantung diawali dengan masuknya darah kaya akan karbon dioksida ke jantung melalui dua pembuluh darah besar yaitu, vena cava inferior dan superior ke atrium dekstra. Darah dari atrium dekstra dialirkan ke ventrikel dekstra yang setelah itu akan dipompakan keluar menuju arteri pulmonalis untuk diteruskan ke paru paru.<sup>18</sup>

Di dalam paru - paru, darah yang sebelumnya kaya akan karbon dioksida akan digantikan menjadi darah yang kaya akan oksigen sebelum dialirkan kembali ke atrium sinistra melalui vena pulmonalis. Darah kaya oksigen dikembalikan ke jantung melalui vena pulmonalis ke atrium sinistra lalu ke ventrikel sinistra. Dari ventrikel sinistra darah akan siap di pompakan ke sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah besar yang terhubung dengan dengan ventrikel sinistra yaitu, aorta.<sup>18</sup> (Gambar 2.5)



Gambar 2. 5 Sirkulasi Darah di Jantung.<sup>18</sup>

Kemampuan kedua sisi jantung dalam memompa darah dengan jumlah setara simultan. Darah kaya karbondioksida yang dipompakan ke paru oleh sisi bagian kanan jantung setara dengan darah kaya oksigen yang dipompakan secara sistemik oleh sisi bagian kiri jantung. Walaupun usaha bagian sisi kanan dan kiri jantung sama besar dalam memompa darah, akan tetapi bagian kiri jantung bekerja lebih keras karena pada bagian kiri jantung memompa darah dengan jumlah yang sama disertai tekanan yang lebih tinggi dalam sistem yang lebih panjang dan resistensi yang tinggi.<sup>18</sup> (Gambar 2.6)



Gambar 2. 6 Perbedaan Ketebalan Otot Kiri dan Kanan<sup>18</sup>

Pada jantung mempunyai 3 jenis otot, yaitu otot atrium, otot ventrikel, dan otot serabut eksitatorik dan konduksi khusus. Kerja dari otot atrium dan ventrikel sama dengan otot rangka, perbedaannya hanya pada kontraksi otot atrium dan ventrikel lebih lama dibanding kontraksi otot rangka dan otot pada jantung ini

bersifat involunter. Sedangkan untuk otot serabut eksitatorik dan konduksi mengandung sedikit fibril kontraktil yang berfungsi untuk membantu dalam perlepasan muatan listrik atau impuls yang bekerja dalam potensial aksi untuk mengatur irama jantung. Otot jantung adalah suatu sinsitium dari banyak sel otot jantung yang saling berhubungan erat, sehingga jika salah satu sel otot jantung terangsang, maka akan maka akan menyebar ke seluruh jantung.<sup>19</sup>

Katup jantung terdiri dari dua jenis, yaitu katup atrioventrikular dan katup semilunar. Katup atrioventrikular terdiri dari katup trikuspid (mencegah aliran balik dari ventrikel kanan ke atrium kanan) dan katup bikuspid (mencegah aliran balik dari ventrikel kiri ke atrium kiri) pada fase sistolik. Sedangkan katup semilunar terdiri dari katup arteri pulmonalis (mencegah aliran darah balik dari arteri pulmonalis ke ventrikel kanan) dan katup aorta (mencegah aliran darah balik dari pembuluh darah aorta ke ventrikel kiri) pada fase diastolik.<sup>19</sup>

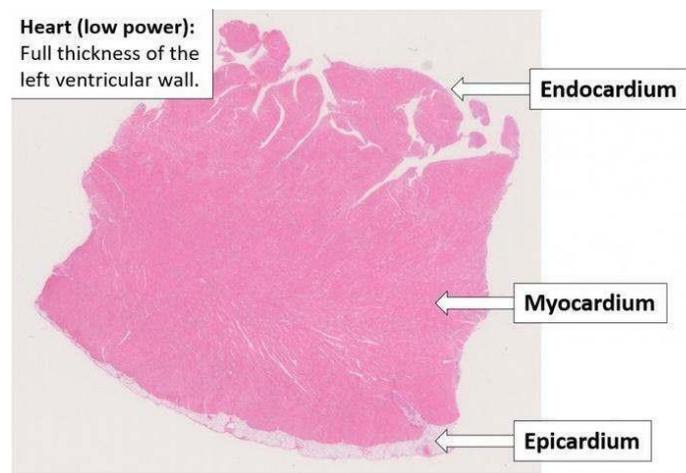
Otot jantung dapat menghasilkan potensial aksi tanpa disertai rangsangan apa pun, ketika sel otot jantung mengalami potensial aksi, listrik akan meluas ke semua sel lain sehingga otot jantung akan tereksitasi dan berkontraksi sebagai suatu sinsitium fungsional. Kecepatan inisiasi potensial tertinggi pada sel sel jantung terletak di nodus sinoatrium (SA). Jika potensial listrik tercetus, maka akan disebarkan ke seluruh miokardium melalui taut celah atau diskus interkalarisdengan normal potensial aksi 70- 80 kali per menit. Nodus SA dikenal dengan *pacemaker*, karena seluruh jantung tereksitasi dan memicu sel sel otot jantung untuk berkontraksi. Potensial aksi yang kedua, yaitu sinus atrioventrikel memiliki kecepatan 40- 60 kali per menit dengan cepat menyebar ke seluruh ventrikel. Potensial aksi dari nodus AV akan dipercepat oleh sistem konduksi ventrikel yang khusus, yaitu berkas his dan serat purkinje dengna kecepatan potensial aksi 20 - 40 kali per menit.<sup>18</sup>

### **2.1.3 Histologi Jantung**

Dinding jantung pada keempat bilik memiliki 3 lapisan yaitu epicardium lapisan paling luar, miokardium di bagian tengah, dan endokardium di bagian dalam. Epikardium terbentuk dari epitel selapis gepeng dan dibantu dengan sedikit jaringan ikat untuk membentuk lapisan terluar dari jantung. Jaringan ikat yang membantu

menopang epikardium memiliki serabut saraf, pembuluh darah vena, dan beberapa jaringan lemak. Di daerah perikardium terdapat cairan yang bermanfaat untuk memudahkan dari pergerakan jantung, lebih tepatnya di antara lapisan visceral dan lapisan parietal.<sup>20</sup>

Bagian tengah terdapat miokardium, yaitu terdiri dari lapisan lapisan otot jantung dan merupakan bagian yang paling tebal. Lapisan lapisan otot jantung mengelilingi seluruh bagian jantung dengan susunan yang tidak teratur atau bervariasi sehingga ketika dilakukan pembedahan jaringan akan tampak sel sel yang tersusun dalam berbagai arah.<sup>20</sup>

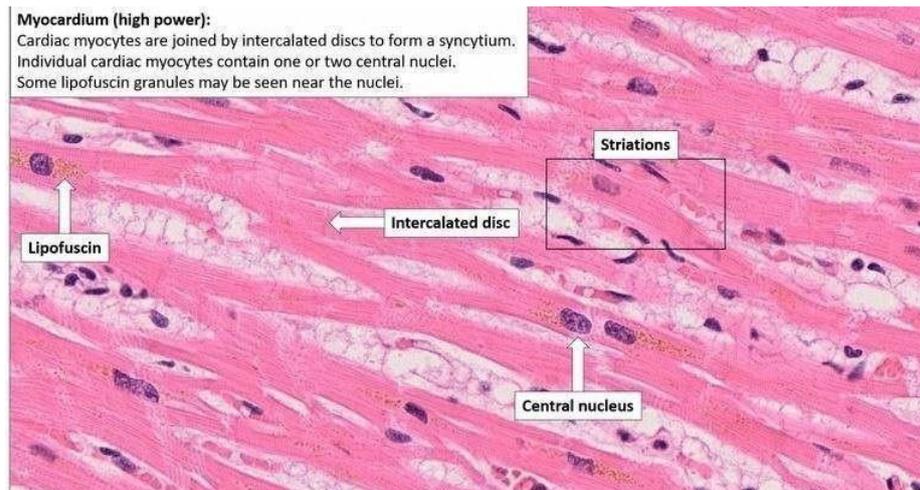


Gambar 2. 7 Histologi Normal Jantung<sup>21</sup>

Endokardium merupakan lapisan terdalam yang tersusun atas sel endotel gepeng yang dibawahnya terdapat selapis tipis subendotel jaringan ikat longgar yang berisikan serat kolagen, serta sel otot polos. Penghubung antara lapisan endokardium dengan epikardium adalah selapis jaringan ikat atau disebut lapisan subendokardium yang juga berfungsi untuk menghantarkan impuls di jantung.<sup>20</sup> (Gambar 2.7)

Katup jantung terdiri dari jaringan ikat fibrosa padat yang mengandung serat kolagen dan elastin serta dikelilingi oleh lapisan endotel. Pada katup bagian bawah melekat ke annulus fibrosus (bagian dari skeleton fibrosa) pada bagian skeleton fibrosa ini merupakan tempat dimana melekatnya serabut otot jantung.<sup>20</sup>

Gambaran histologi otot jantung hampir sama dengan gambaran otot rangka berdasarkan ciri cirinya, yang membedakannya yaitu pada otot jantung memiliki satu atau dua inti yang terletak di tengah sel, paralel, dan ada percabangan yang tunggal. Selain itu, pada otot jantung memiliki sarkoplasma perinuclear, yaitu daerah terang tanpa fibril yang terletak di sekitar inti. Jika dilakukan pemotongan melintang dan tidak melewati inti pada sarkoplasma perinuklear, maka akan tampak seperti ruang yang terang dan myofibril jantung.



Gambar 2. 8 Otot Jantung <sup>21</sup>

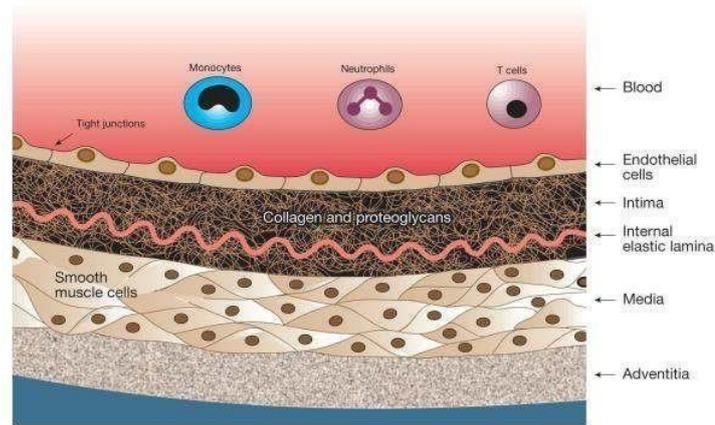
Otot jantung memiliki sesuatu yang dapat membedakannya lebih jelas dengan otot rangka selain yang telah disebutkan, yaitu diskus interkalatus. Diskus interkalatus merupakan garis garis gelap yang melintang melewati rantai otot jantung, ditemukan tidak teratur pada otot jantung, dan berfungsi untuk menghubungkan sel sel otot jantung satu sama lain. (Gambar 2.8)

*Myocyte* atau sel otot jantung terdiri dari satu inti yang berlokasi di sentral dan mempunyai satu atau lebih anak inti. Pembungkus dari sel otot jantung disebut *sarcolemma* yang terdiri dari membrana basement dan ruang interstitium melintasi kolagen fibrillar. Pada bagian atas *myocyte* terbentuk oleh beberapa lapisan yang khas, yaitu pada bagian tengah dibentuk oleh lapisan *biomolekular hydrophobic lipid* dan *protein plus hydrophobic lipid* pada dua lapis eksterna. <sup>22</sup>

## 2.2 Aterosklerosis

### 2.2.1 Definisi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan suatu inflamasi kronis yang terjadi pada pembuluh darah arteri. Aterosklerosis dapat terjadi akibat pergerakan lipid yang dipelopori oleh akumulasi lipoprotein dan molekul berserat di arteri.<sup>23</sup>



Gambar 2. 9 Arteri Normal<sup>23</sup>

Aterosklerosis diawali dengan timbulnya *foam cells* atau sel busa. *foam cells* merupakan suatu agregasi makrofag yang timbul di subendotel akibat dari kolesterol yang melebihi kadar normal. Umumnya aterosklerosis ditemukan di aorta pada tahun pertama kehidupan, di arteri koroner pada tahun kedua kehidupan, dan arteri serebral pada tahun ketiga dan keempat kehidupan. Jika *foam cells* terus berkembang maka akan terbentuk garis-garis lemak. Garis-garis lemak merupakan prekursor untuk terjadinya plak yang lebih membahayakan lagi dengan ditemukannya sekumpulan bongkahan nekrotik yang berisikan lipid dan sel otot polos. Pada saat fase terbentuknya garis-garis lemak, tidak ada manifestasi klinis secara signifikan yang dapat ditemukan. Akibat dari perbedaan dinamika aliran darah, aterosklerosis mayoritas terjadi pada arteri dibanding vena.<sup>23</sup>

### 2.2.2 Epidemiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyebab terjadinya penyakit kardiovaskular dan secara global menjadi pembunuh nomor satu atau sekitar 17,9 juta manusia harus

meninggal akibat terbentuknya aterosklerosis. penyebab paling dominan yaitu penyakit jantung koroner, jantung rematik, dan kondisi lainnya.<sup>24</sup>

Di Indonesia, penyakit kardiovaskuler selalu meningkat terutama pada orang-orang yang dalam usia produktif, hal tersebut menjadikan penyakit kardiovaskular menjadi penyakit yang mematikan nomor satu di Indonesia. Berdasarkan data riskesdas 2018, bahwa penyakit kardiovaskular secara keseluruhan mencapai 1,5% dari diagnosis dokter. Prevalensi tertinggi terjadi di Provinsi Kalimantan Utara (2,2%) diikuti Gorontalo (2%), DKI Jakarta (1,9%), Kalimantan Timur (1,9%), Aceh (1,6%), Sumatera Barat (1,6%), dan Jawa Barat (1,6%).<sup>2</sup>

Di Sumatera Barat, prevalensi penyakit kardiovaskular sebesar 1,6% dan mayoritas terjadi pada perempuan dibanding laki-laki. Berdasarkan data riskesdas Sumatera Barat, orang-orang yang berprofesi sebagai pegawai swasta memiliki rata-rata yang lebih tinggi dibandingkan profesi lain, yaitu sebesar 2,48%.<sup>25</sup>

Penduduk yang tinggal di perkotaan lebih banyak menderita penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan penduduk yang tinggal di pedesaan. Mayoritas penduduk perkotaan yang terkena penyakit kardiovaskular disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat, seperti merokok, mengonsumsi alkohol, dan mengonsumsi makanan yang kurang bergizi.<sup>26</sup>

### **2.2.3 Faktor Resiko Aterosklerosis**

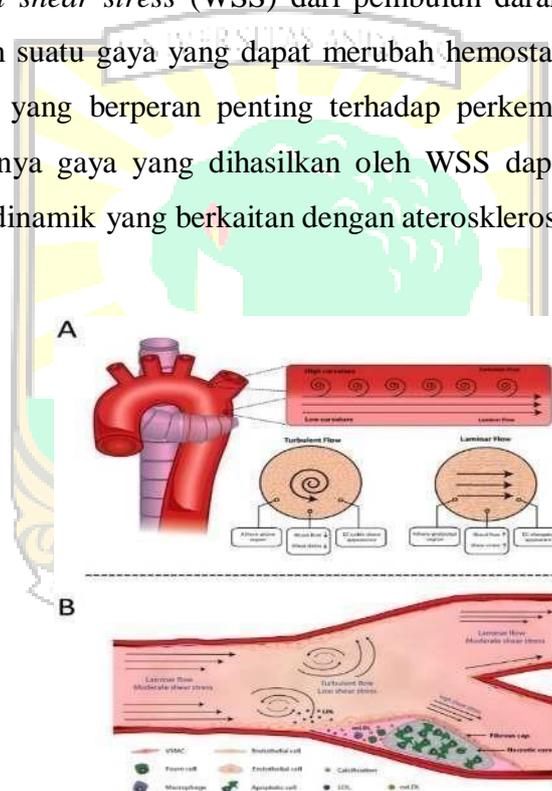
Aterosklerosis kemungkinan besar akan berkembang menjadi penyakit kardiovaskular. Penyebab terjadinya aterosklerosis multifaktorial. Paling sering diakibatkan oleh peningkatan kadar kolesterol, hipertensi, mutasi genetik tertentu, merokok, dan sering mengonsumsi alkohol. Selain itu, faktor gaya hidup yang kurang sehat juga menjadi penyebab terbentuknya aterosklerosis seperti aktivitas fisik yang kurang, obesitas, mengonsumsi makanan yang tinggi lemak.<sup>27</sup>

### **2.2.4 Patogenesis Aterosklerosis**

Aterosklerosis dapat terjadi ketika ada serangkaian kegiatan yang mengganggu vaskularisasi seperti disfungsi endotel, pembentukan garis-garis lemak, terbentuknya fibrosa, dan terjadi ruptur plak. Aterosklerosis dapat juga

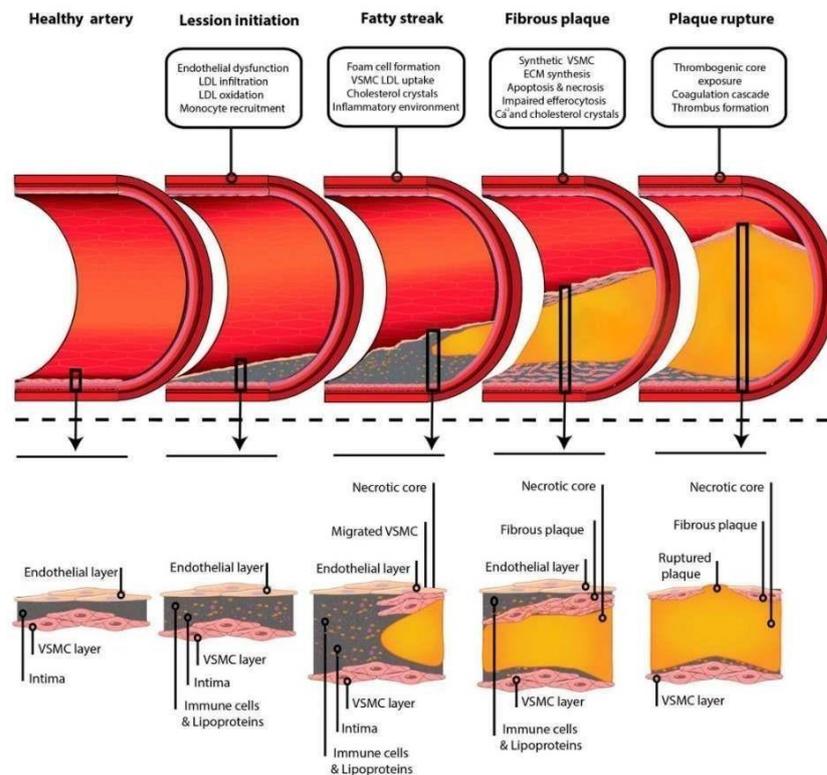
disebabkan karena hal hal yang dianggap remeh seperti gangguan tidur dan aktivitas fisik yang kurang.<sup>28</sup>

Disfungsi endotel merupakan awal mula aterosklerosis dapat terjadi. Selapis sel endotel melapisi pembuluh darah besar dan dibarengi dengan adanya jaringan elastastik serta serat kolagen untuk membentuk lapisan luminal pembuluh darah atau intima. Endotel dan tunika media memiliki hubungan karena tunika media memiliki jaringan kolagen dan elastisitas serta vaskularisasi sel otot polos. Endotel mendeteksi jika adanya kelainan dalam sirkulasi darah yang selanjutnya akan mengirimkan sinyal sinyal ke lapisan lain pada dinding pembuluh darah. Contoh kelainan yang terjadi seperti adanya perubahan faktor metabolik dan stress mekanik atau disebut *wall shear stress* (WSS) dari pembuluh darah tersebut. *Wall shear stress* merupakan suatu gaya yang dapat merubah hemostasis dan hemodinamika pembuluh darah yang berperan penting terhadap perkembangan aterosklerosis. Besar atau kecilnya gaya yang dihasilkan oleh WSS dapat mempertimbangkan perubahan hemodinamik yang berkaitan dengan aterosklerosis.<sup>28</sup> (Gambar 2.10)



Gambar 2. 10 Kontribusi Pola Aliran dan WSS di Arteri Terhadap Perkembangan Aterosklerosis

Jadi, ketika endotel tidak mampu lagi untuk mempertahankan keseimbangan pembuluh darah, maka dinding pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi, infiltrate dari lipid, pengaktifan trombosit dan adhesil leukosit. Disfungsi endotel akibatnya dikenal sebagai indikator awal dari terbentuknya aterogenesis.<sup>28</sup>



Gambar 2. 11 Perkembangan Plak Aterosklerosis <sup>28</sup>

Setelah terjadinya disfungsi endotel, maka akan terjadi retensi low density lipoprotein (LDL). LDL yang ada merupakan LDL yang telah dimodifikasi untuk diambil alih oleh sel otot polos dan monosit guna untuk pembentukan sel busa. Sel busa jika dibiarkan dapat mendatangkan jalur inflamasi sehingga faktor faktor inflamasi akan diaktifkan. Akibat pengaktifan faktor inflamasi maka akan terbentuk garis lemak atau *fatty streak* yang merupakan awal dari aterosklerosis yang dapat diidentifikasi dengan akumulasi lipid baik di dalam sel yang terdiri dari makrofag dan sel otot polos maupun di media ekstraseluler. Perkembangan dari plak fibrosa, serat menutupi bagian inti nekrotik untuk dapat menstabilkan plak, sehingga membentuk tutup fibrosa.<sup>28</sup>

Setelah terbentuknya tutup fibrosa, inti nekrotik trombogenik dan faktor pembekuan trombosit dipisahkan oleh tutup fibrosa. Hal tersebut mengakibatkan kerentanan ruptur plak karena semakin tebalnya plak yang dihasilkan. Ketika terjadi ruptur plak, trombosit akan teraktivasi dan melekat ke bagian subendotel. Trombosit yang melekat di subendotel akan mendatangkan trombosit trombosit lain untuk disatukan dan mulai untuk dilakukan penyembuhan luka atau bekas dari

ruptur plak tersebut. bersamaan dengan penyembuhan luka, plak yang ruptur tersebut akan beredar di dalam darah dan mengaktifkan kaskade koagulasi untuk menghasilkan thrombin dan benang fibrin. Trombosit, thrombin, benang fibrin dan sisa sisa ruptur yang beredar di dalam darah akan membentuk suatu struktur yang stabil yaitu, trombus.<sup>28</sup> (Gambar 2.11)

### 2.3 Hubungan Aterosklerosis dengan Miokardium

Peningkatan pembentukan lapisan lemak karena perekrutan LDL teroksidasi yang terjadi pada awal terbentuknya plak aterosklerosis cukup menjelaskan hubungan lipid dengan resiko penyakit kardiovaskular, yaitu infark miokard.<sup>29</sup> Faktor inflamasi yang terdapat pada aterosklerosis menyebabkan monosit melakukan pergerakan ke dinding pembuluh darah dan berdiferensiasi menjadi makrofag lalu membentuk sel busa dibantu oleh LDL teroksidasi. Dengan adanya peradangan tersebut, leukosit teraktivasi dan sel endotel vaskular mengeluarkan *fibroblast growth factor* (FGF). Akhir dari proses aterosklerosis, protein matrix ekstraseluler mengalami penurunan yang disebabkan oleh sitokin inflamasi dan matrix metalloproteinase (MMP) dimana hal tersebut yang menyebabkan plak muda pecah. Plak tersebut pecah diikuti dengan terbentuknya pembuluh darah baru di plak karena sel inflamasi menghasilkan *vascular growth factor* (VGF) dan akhirnya dapat menyebabkan infark miokard atau stroke.<sup>30</sup>

Jaringan adiposa yang melekat pada jantung terutama pada *epicardial adipose tissue* (EAT) secara anatomis, dapat menyebabkan pembuluh darah berhubungan dengan jaringan dan sel di sebelahnya secara langsung, oleh karena itu metabolisme dapat diatur secara fisiologis maupun patologis. *Free fatty acid* (FFA) atau asam lemak bebas dapat mencapai miokardium melalui sirkulasi koroner dan berfungsi untuk kontraksi miokardium, hal tersebut normal karena menjadi sumber utama energi di dalam hati. EAT dapat berfungsi untuk melindungi miokardium dari kelebihan FFA atau sebaliknya, EAT justru menjadi pemicu utama dari kelebihannya FFA di miokardium. FFA disintesis dan disekresi terutama di hati. Sintesis dan sekresi terjadi ketika ada suatu inflamasi fase akut dimana hasil dari sintesis tersebut menjadi *adiposity* pada diet tinggi lemak.<sup>31</sup>

FFA merupakan asam lemak bebas yang ikut serta dalam pembentukan aterosklerosis yaitu menyebabkan disfungsi endotel dan membantu dalam pembentukan sel busa.<sup>32</sup> terbentuknya aterosklerosis juga akibat adanya peningkatan kadar lipid dan kolesterol. Hiperkolesterol yang terjadi diakibatkan karena adanya diet tinggi lemak dalam kurung waktu tertentu yang menyebabkan kerusakan miokardium melalui penumpukan kolesterol yang berlebihan di dalam jaringan jantung dan merangsang pembentukan FFA di hati lebih banyak. Diet tinggi lemak dan hiperkolesterolemia juga dapat menyebabkan pengaktifan apoptosis di jantung.<sup>33</sup>

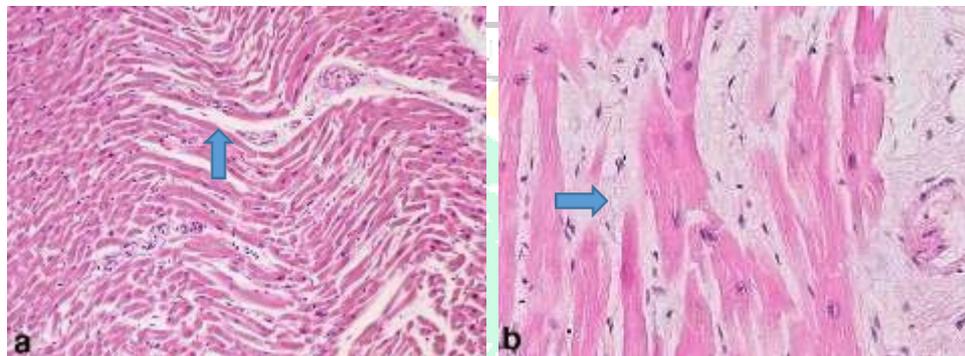
Diet tinggi lemak dapat menyebabkan hipertrofi jantung, fibrosis, dan lipotoksitas jantung serta diet tinggi lemak dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas mikrovaskular dan hilangnya kemampuan mikrosirkulasi sehingga berefek kepada miokardium yaitu terjadi disfungsi miokardium dan fibrosis intestinal. Jika pemberian diet tinggi lemak tersebut menyebabkan obesitas dan dyslipidemia maka yang terjadi pada jantung akan mengalami peningkatan volume intrakardiak, hipertrofi kardiomiosit hingga disfungsi sistolik ventrikel kiri.<sup>5</sup>

#### **2.4 Tikus Model Aterosklerosis**

Tikus model aterosklerosis merupakan tikus yang dimodifikasi sekian rupa untuk dapat terjadinya aterosklerosis terutama pada pembuluh darah arteri carotis. Metode ligasi ini membuktikan bahwa aliran yang terganggu terbukti mengarah kepada perkembangan aterosklerosis yang cepat dan kuat. Perlakuan ligasi parsial menyebabkan obstruksi terutama pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi disfungsi endotel dalam kurung waktu yang cukup singkat yaitu 1 minggu. Pembentukan atheroma juga terjadi secara cepat dan kuat dalam 2 minggu, model tikus hiperlipidemik yang diinduksi diet tinggi lemak akibatnya terbentuk lesi kompleks seperti neovaskularisasi dalam 4 minggu. Tujuan dilakukannya perlakuan tikus model aterosklerosis yaitu untuk menciptakan turbulensi di daerah sekitar pembuluh darah yang diligasi sehingga disfungsi endotel lebih cepat terjadi dan memungkinkan terbentuknya aterosklerosis dalam waktu singkat.<sup>10</sup>

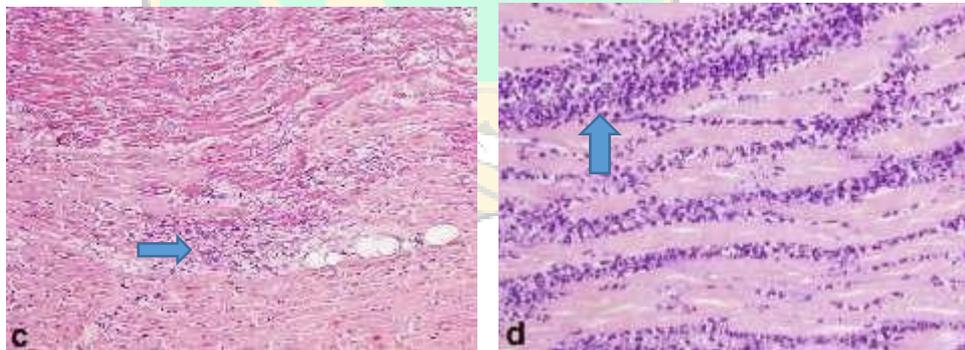
## 2.5 Gambaran Histopatologi Jantung Akibat Aterosklerosis

Gambaran histopatologi biasanya ditemukan pada pasien yang mengalami gejala klinis seperti penyakit jantung koroner dan infark miokard yang disebabkan oleh *chronic artery disease* (CAD). Terjadinya gangguan fungsional tekanan dan aliran intramyocardial pada pembuluh darah yang berukuran <500 mikrometer disebut dengan disfungsi mikrovaskular, disfungsi mikrovaskular disebabkan oleh perluasan stenosis pembuluh darah kecil, embolisasi koroner mikrovaskular dengan ditemukan adanya plak thrombosis pada epikardial. Disfungsi mikrovaskular ini dapat menyebabkan infark miokardium, fibrilasi atrium, endocarditis infeksi, miksoma jantung.<sup>34</sup>



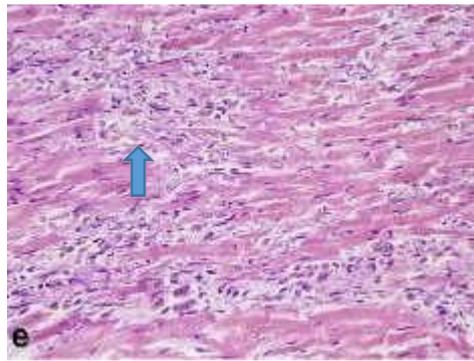
(a) gelombang fibers<sup>34</sup>

(b) nekrosis koagulatif<sup>34</sup>

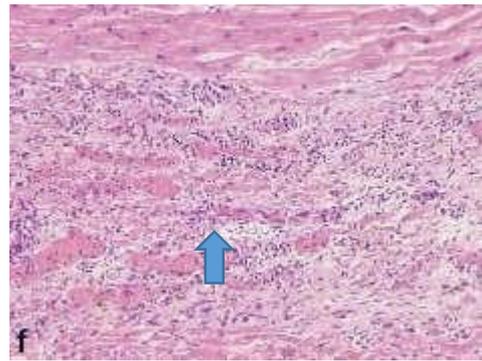


(c) Infiltrasi Granulosit<sup>34</sup>

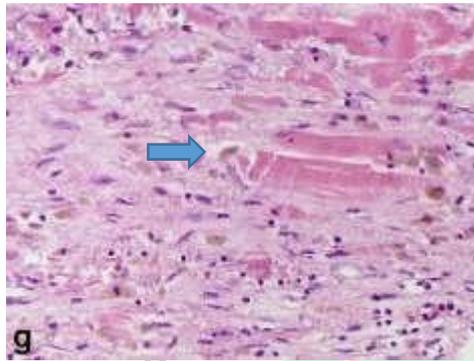
(d) infiltrasi limfosit<sup>34</sup>



(e) Angiogenesis dan Granulasi<sup>34</sup>



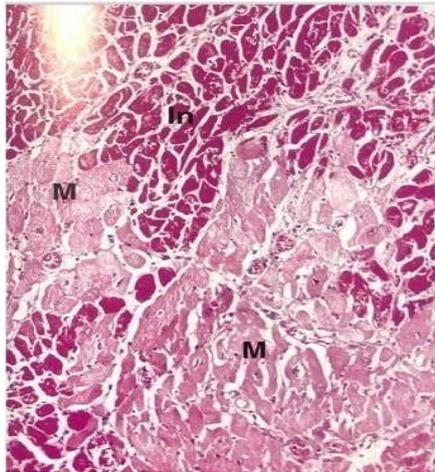
(f) Proliferasi Fibroblast<sup>34</sup>



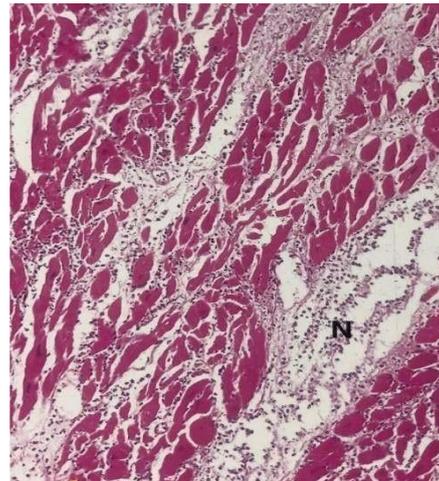
(g) bekas luka berserat<sup>34</sup>

Gambar 2. 12 Histopatologi Jantung pada Aterosklerosis

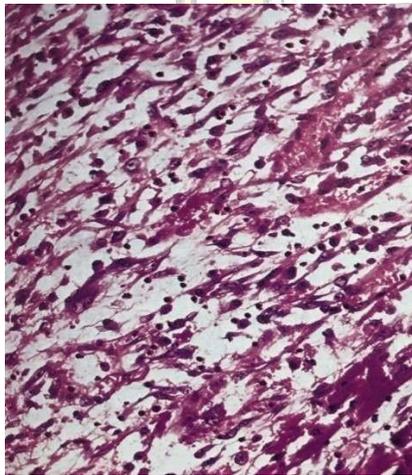
Gambar 12(a), terlihat adanya edema interstitial pada miokardium, 12(b) terjadi hipereosinofilia dan nekrosis koagulatif kardiomyosit, 12(c) miokardium mengalami infiltrasi granulosit berat dengan karyorrhexis, 12(d) makrofag dan infiltrasi limfosit dengan pengangkatan awal sisa-sisa nekrotik, 12(e) terjadinya pembentukan pembuluh darah mikro yang disertai dengan jaringan granulasi, 12(f) proliferasi fibroblast dan deposisi kolagen awal, 12(g) sel-sel miosit yang hilang digantikan oleh bekas luka yang berserat.<sup>34</sup>



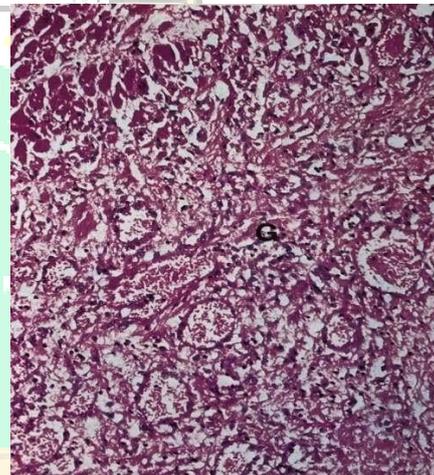
(a) Infark selama 24 jam



(b) Infark selama 3 hari



(c) Infark selama 10 hari



(d) Infark selama 14 hari

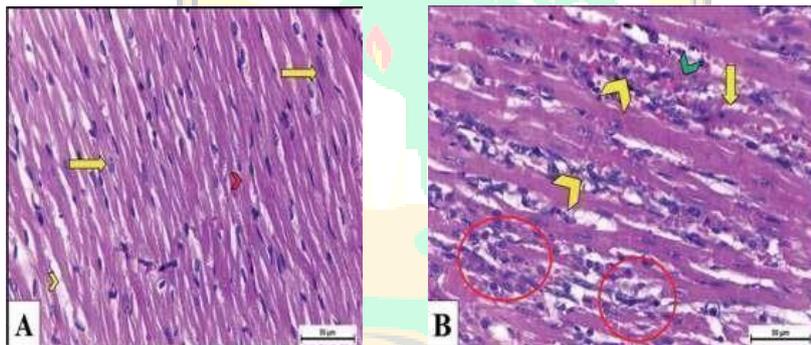
Gambar 2. 13 Infark Miokard <sup>35</sup>

Secara histologis awal, terjadinya infark dapat terlihat sekitar 12 – 24 jam setelah onset iskemia akut seperti gambar (a). Serabut otot lurik jantung yang mengalami infark akan menjadi kabur atau tidak jelas dan lebih terwarnai oleh eosin dibandingkan serabut miokard normal. Tahap paling awal dari respons inflamasi akut yaitu terjadi pembengkakan kapiler dini dan edema interstitial. Gambar (b) menunjukkan serat yang mengalami infark menjadi sangat eosinofilik dan mayoritas nukleusnya hilang dalam kurang waktu 2-3 hari, serta ditemukan infiltrasi yang nyata oleh neutrophil ke dalam interstitium yang mengalami edema, infiltrasi neutrofil menjadi lebih intens. Gambar (c) menunjukkan otot telah menghilang akibat aktivitas fagositik gabungan netrofil dan makrofag pada hari ke-

10. Beberapa kapiler dan fibroblast menandakan tanda awal pembentukan jaringan granulasi dimana daerah yang terkena infark sebagian besar ditempati oleh sisa makrofag, beberapa limfosit dan sel plasma.<sup>35</sup>

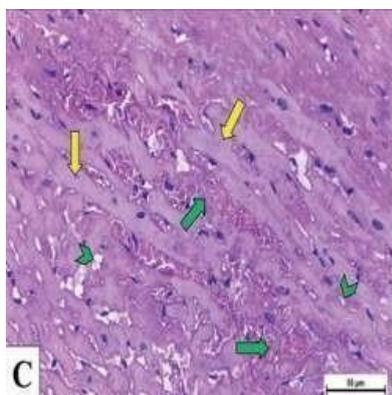
Sekitar hari ke-14 yaitu pada gambar (d) secara keseluruhan infark digantikan oleh jaringan granulasi fibrovaskular, aktivitas fagositik makrofag dan neutrofil menggantikan daerah miokardium yang terkena nekrotik. Jaringan granulasi fibrovaskular menjadi semakin berserat dan kurang vascular saat minggu minggu berikutnya. Komplikasi yang sering terjadi yaitu pecahnya dinding ventrikel yang menumpahkan darah ke dalam ronggal pericardial (hemoperikardium). Jika septum interventricular ikut terlibat dalam infark, maka memungkinkan terjadinya ruptur septum dengan munculnya bising sistol secara tiba tiba.<sup>35</sup> (Gambar 2.13)

Gambar dibawah ini merupakan gambaran histopatologi miokard yang mengalami infark miokard.



(a) Tikus Kontrol <sup>8</sup>

(b) infark miokard <sup>8</sup>



(c) Infark miokard <sup>8</sup>

Gambar 2. 14 Infark MIokard (2)

Gambar diatas adalah gambar histopatologi infark miokard tikus albino dengan pewarnaan H&E dan perbesaran 400x. Gambar (A) menunjukkan histologi normal pada tikus dengan miofiber bercabang memanjang dan bersilang serta diikuti inti di tengah berbentuk oval (panah kuning) . Gambar (B) sudah terjadi perdarahan (chevron hijau), infiltrasi limfosit (chevron kuning), lurik yang tidak jelas disertai myofibers berbentuk gelombang (panah kuning), dan tampak ada myofibers yang sudah nekrotik (lingkaran). Gambar (C) myofibers jantung mengalami amyloidosis (panah kuning), perdarahan parah (panah hijau), vakuolasi sitoplasma pada miosit jantung (chevron hijau).<sup>52</sup>

## 2.6 Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.)

Pohon Andalas merupakan tumbuhan khas dari Sumatera Barat dan merupakan tumbuhan jenis endemik. Pohon Andalas memerlukan kebutuhan air yang cukup untuk dapat bertahan hidup sehingga Andalas tidak dapat tumbuh di sembarang tempat. Persebaran dari pohon andalas masih sedikit karena Andalas membutuhkan waktu yang cukup lama untuk dapat tumbuh besar, berbunga, dan berbuah. Pohon andalas juga sulit berkembang karena buah dari pohon andalas ini digemari oleh satwa liar sehingga memperlambat dari perkembangan pohon andalas.<sup>36</sup>

Penelitian mengenai pohon Andalas, dikatakan bahwa pohon andalas mempunyai pengaruh terhadap penurunan ekspresi gen ET-1 dimana gen ET-1 merupakan salah satu faktor yang berperan dalam terbentuk aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan suatu inflamasi yang terjadi terutama di pembuluh darah arteri. <sup>13</sup>



Gambar 2. 15 Pohon Andalas (Sumber : dokumentasi pribadi)

### 2.6.1 Sistematika *Morus macraura* Miq.

Sistematika Pohon Andalas dapat diklasifikasikan sebagai berikut <sup>37</sup> :

Division	: Magnoliophyta
Sub division	: Angiospermae
Klas	: Magnoliopsida (Dycotyledonae)
Sub klas	: Hamamelidae
Ordo	: Urticales
Family	: Moraceae
Genus	: <i>Morus</i>
Spesies	: <i>Morus macraura</i> Miq.

### 2.6.2 Morfologi *Morus macraura* Miq.

Pohon Andalas atau *Morus macraura* Miq. Merupakan tanaman tahunan. Andalas mempunyai batang yang berbentuk silinder tegak dengan tinggi 1-1,8 m dan memiliki diameter 40- 60 cm. Batang Pohon Andalas mempunyai celah yang dalam berbentuk memanjang dan melintang diikuti permukaan yang kasar dan berwarna coklat.<sup>38</sup>

Daun pohon andalas, menampilkan margin yang bergerigi hingga dentikulat, apex daun lancip dan subkordat sampai membentuk bulat pada bagian dasar. Pada tangkai daun memiliki panjang 1,5- 6 cm dan berwarna hijau. Pigmen lateks yang tidak berwarna terdapat pada daun dan pucuk muda.<sup>38</sup>

Bunga Pohon Andalas berbentuk silindris dengan panjang 4 – 6 cm dan diameter 0,8 – 1 mm. bunga andalas dibentuk kurang lebih oleh 70 kuntum bunga yang tersusun pada rachis hijau. Buah pohon andalas ditemukan berwarna hijau ketika masih muda dan berwarna putih kekuningan saat sudah matang dengan panjang 6-12 cm.<sup>38</sup>



Gambar 2. 16 Buah Pohon Andalas (*Morus Macroura* Miq.) (sumber : dokumentasi pribadi)

### 2.6.3 Kandungan Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.)

*Morus* dikenal juga dengan sebutan murbei. Genus *morus* memiliki beberapa jenis, yaitu *morus macorura*, *morus alba*, dan *morus nigra*. *Morus* mempunyai senyawa bioaktif yang penting dan menunjukkan berbagai aktivitas potensial.<sup>39</sup> Bagian akar dan batang pohon Andalas mempunyai manfaat sebagai antimikroba, yaitu dapat menghambat perkembangan dari pathogen mikroba, yaitu *Escherichia coli* dan *Candida albicans*.<sup>12</sup> Genus dari *Morus mocraura* Miq. ini telah diketahui menghasilkan flavonoid terisoprenilasi (turunan calkon, flavan, flavanone, flavanonol, flavon, dan flavonol), *adduct* Diels Alder, kumarin, xanton, stilbene kromon, dan 2- aribenzopiran. Senyawa senyawa tersebut telah terbukti secara biologis dapat menjadi anti inflammatory, hepatoprotektif, anti hipertensi, antivirus, dan sebagai agen sitotoksik terhadap beberapa sel kanker.<sup>40 37</sup>

Bioaktivitas metabolit sekunder dari tumbuhan *morus* memiliki kandungan serta manfaatnya masing masing, diantaranya; turunan dari senyawa stilben, yaitu resveratrol dapat menghambat lipid peroksidasi pada otak tikus; senyawa 4' –

isopreniloksiresveratrol mempunyai aktivitas antimalarial; andalasian A sebagai anifungi; morasin M sebagai aktivitas antimikroba; morasin A,C,D,E,F,G, dan H sebagai antifungal, mulberosida C sebagai antiviral; morasin M, O, P mempunyai aktivitas yang dapat menghambat *in vitro* terhadap sel tumor yang mengalami hipoksia; senyawa morasin N dapat digunakan sebagai penghambat *aromase* untuk pengendalian kanker payudara dan prostat dengan cara menurunkan produksi estrogen; senyawa morasin R merupakan senyawa turunan 2 – arilbenzofuran mempunyai aktivitas antioksidan; senyawa morasin C dan M mempunyai aktivitas antiinflamasi. Morasin merupakan turunan dari senyawa benzofuran yang khas dengan aktivitas antiinflamasinya. Aktivasi antiinflamasi yang terkandung dapat mengurangi pelepasan b- glukoronidase dari sel polimorfonuklear tikus, terjadi pengurangan produksi NO dalam makrofag, dan menghambat fosfodiester -4 yang sangat bermanfaat untuk pengobatan asma.<sup>37 41</sup>

Buah pohon andalas terdapat kandungan senyawa antiinflamasi yang bermanfaat untuk menghambat respon inflamasi, senyawa aktif tersebut adalah polifenol. Senyawa fenol yang ditemukan pada *Morus macraura* Miq. ini adalah morasin B, morasin P, mulberosida C, dan mulberofuran K.<sup>42</sup> Selain sebagai antiinflamasi, polifenol juga dapat digunakan sebagai antioksidan. Pada ekstrak buah Andalus terdapat kandungan flavonoid dan asam fenolik. Penelitian sebelumnya mengatakan bahwa ekstrak buah Andalus dapat berfungsi sebagai alternatif pengobatan untuk penyakit kolitis ulseratif dan tukak lambung.<sup>37</sup>

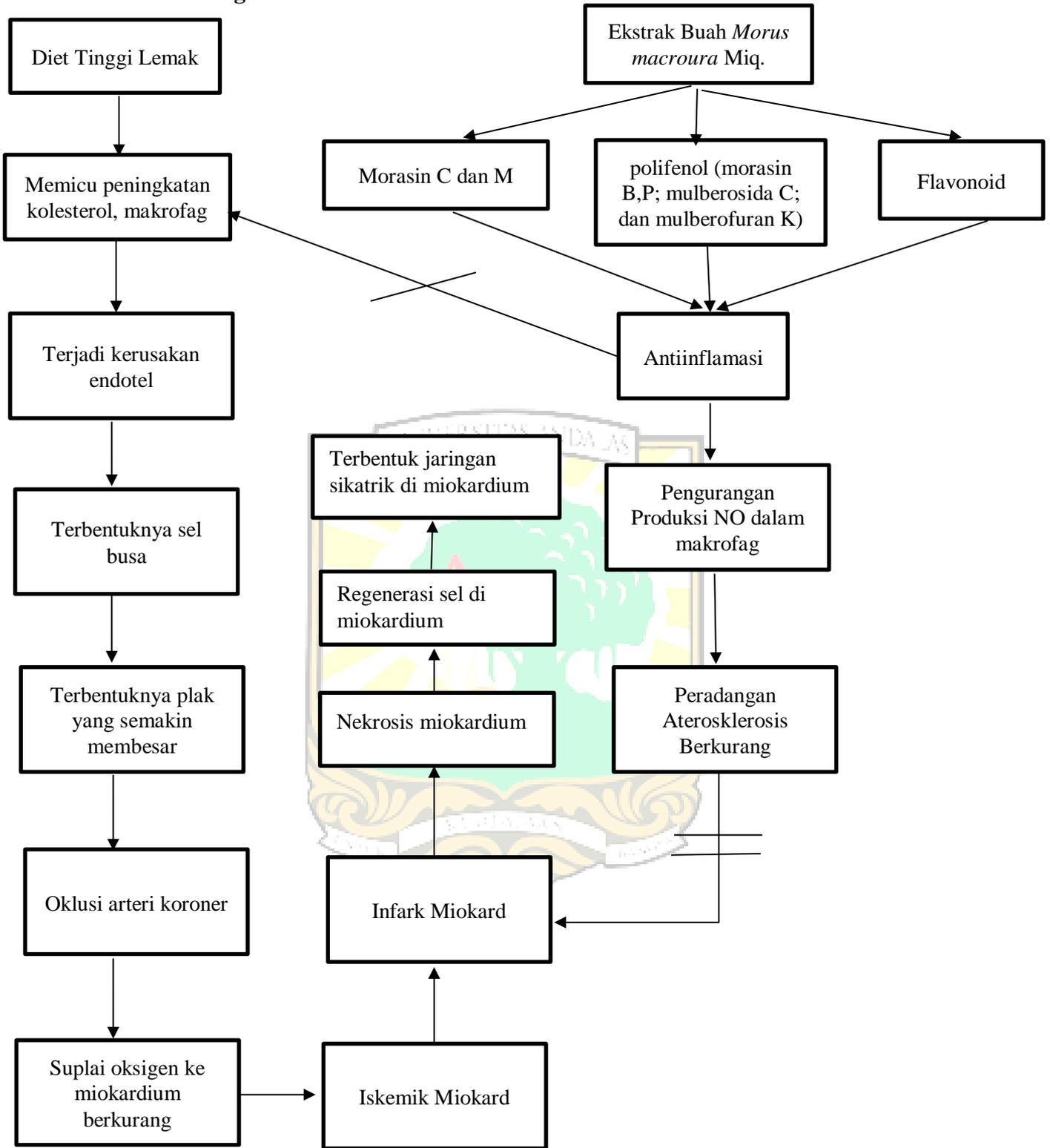
Penelitian mengenai isolasi metabolit sekunder dari kultur *Morus* yang terkategori sangat sedikit dan hanya pada spesies *M. alba* dan *M. macrourea*, disebabkan pertumbuhan eksplan tanaman tersebut sangat terpengaruh terhadap kondisi kultur. Hasil dari kultur *Morus* mengenai isolasi metabolit sekunder didapatkan senyawa senyawa adduct Diels- Alder, 2-arilbeenzofuran, flavonoid, triterpenoid dan steroid.<sup>37</sup> Salah satu konstituen yang paling aktif secara biologis yaitu polifenol. Ekstrak buah andalas dapat ditentukan kandungan total fenolik, kandungan flavonoid total, dan kandungan antosianin total. Kadar senyawa fenolik yang tinggi aka menghasilkan flavonoid dan antosianin yang tinggi juga, hal ini yang membuktikan bahwa gabungan kadar fenolik, flavonoid, dan antosianin yang

tinggi menjadi kontribusi kehadiran fenolat pada ekstrak buah andalas dan menjadi antiinflamasi yang khas pada ekstrak buah andalas.<sup>43</sup>

Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa kandungan dari ekstrak buah pohon andalas dapat meningkatkan produksi prostaglandin E dan nitrit oksida, dimana senyawa tersebut memiliki efek sitoprotektif serta resistensi penting dari sel mukosa lambung terhadap iritan kuat. Selain meningkatkan produksi prostaglandin E dan nitrit oksida, ekstrak buah pohon andalas juga mencegah terjadinya peningkatan TNF- $\alpha$ . Gen TNF- $\alpha$  ditandai sebagai manifestasi dari respon inflamasi, yaitu perlekatan leukosit pada permukaan endotel dan adanya migrasi makrofag serta leukosit polimorfonuklear pada tikus hewan coba, sehingga ekstrak buah pohon andalas dapat mengurangi respon inflamasi dari gen TNF- $\alpha$  tersebut. Ekstrak buah pohon andalas dapat menghambat pensinyalan inflamasi melalui downregulasi TNFR1 dan ekspresi berlebih dari miRNA-223.<sup>44 43</sup>



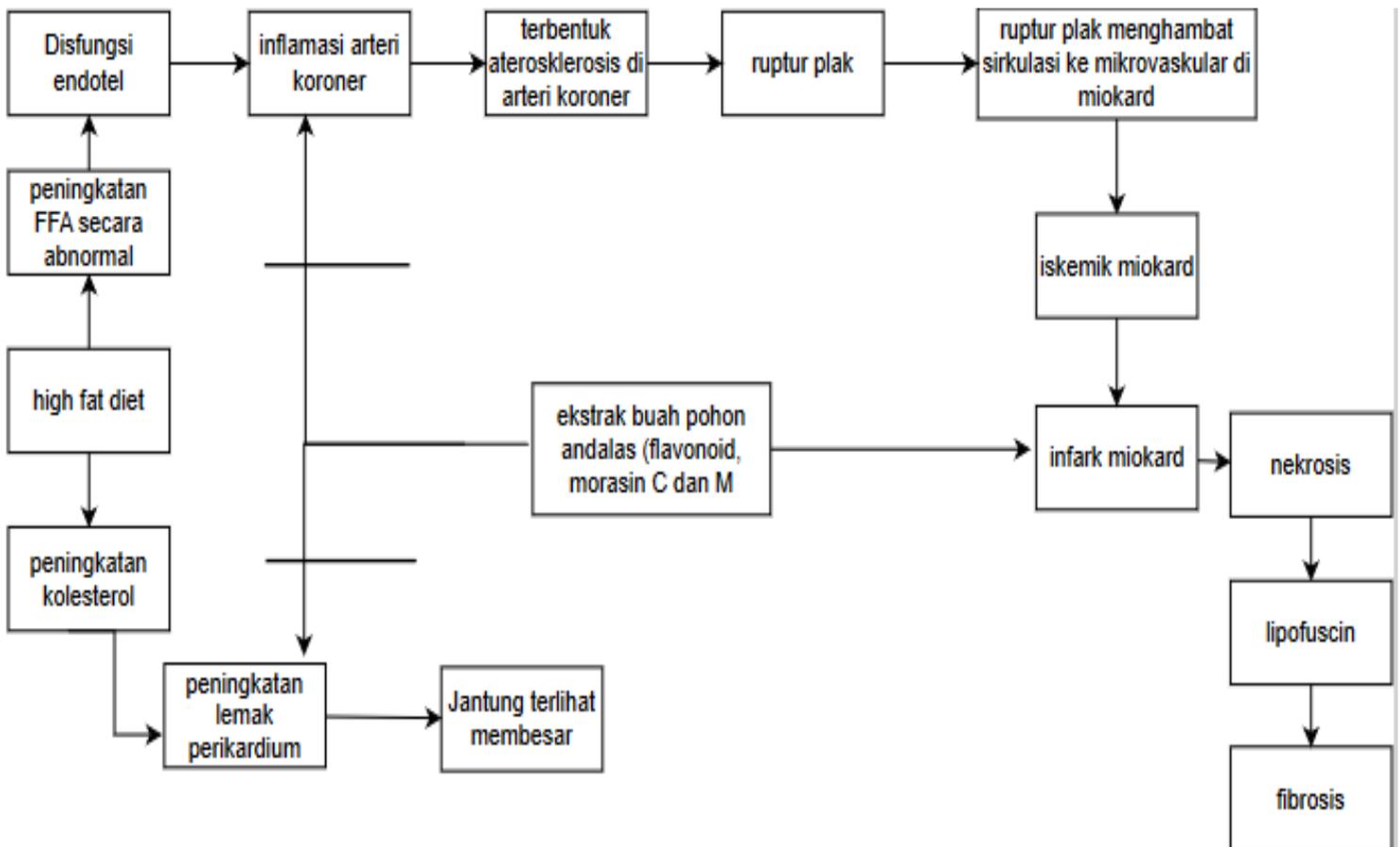
## 2.7 Kerangka Teori



## BAB III

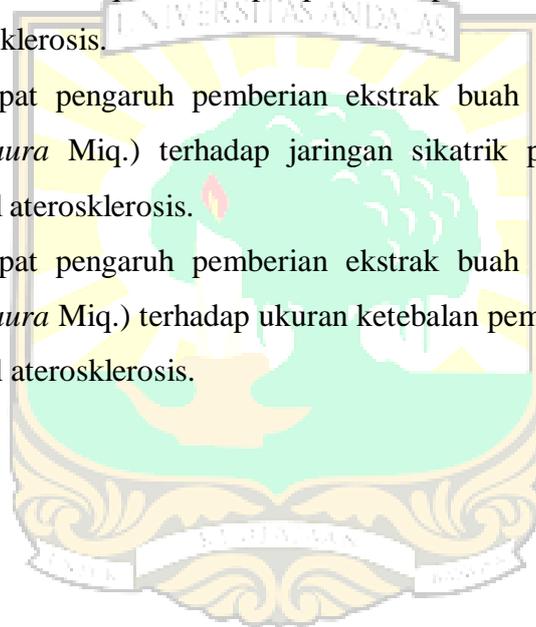
### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1 Kerangka Konsep



### 3.2 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap ukuran miokardium tikus model aterosklerosis.
2. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap hipertrofi pada miokardium tikus model aterosklerosis.
3. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap nekrosis pada miokardium tikus model aterosklerosis.
4. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap lipofuscin pada miokardium tikus model aterosklerosis.
5. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap jaringan sikatrik pada miokardium tikus model aterosklerosis.
6. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap ukuran ketebalan pembuluh darah arteri tikus model aterosklerosis.



## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini termasuk ke dalam penelitian true experimental dengan rancangan acak lengkap (*randomized post-test only control group design*). Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar.

#### **4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Animal House Biomedik, Laboratorium Farmakologis dan Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang dilaksanakan pada bulan April sampai Juni 2023.

#### **4.3 Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel**

##### **4.3.1 Populasi**

Populasi penelitian adalah tikus jantan galur Wistar

##### **4.3.2 Sampel**

Sampel penelitian adalah tikus jantan yang berumur 2- 3 bulan yang telah di modifikasi, yaitu tikus dibuat memiliki aterosklerosis dengan cara diberikan *high fat diet* selama 1 minggu dan setelah itu diberikan ekstrak buah pohon Andalas (*Morusmacraura* Miq.) selama 2 minggu.

##### **4.3.3 Kriteria Inklusi**

1. Tikus putih galur wistar jantan yang sehat
2. Berat badan tikus yaitu 100- 250 gram
3. Tikus yang tidak cacat anatomi

##### **4.3.4 Kriteria Eksklusi**

1. Tikus yang tampak sakit ditandai dengan pergerakan dari tikus yang tidak aktif, tidak mau makan, dan kejang kejang
2. Tikus yang mati

#### 4.3.5 Besar Sampel

Penentuan besar sampel berdasarkan rumus Frederer (1979) untuk uji eksperimental, yaitu

$$(t-1) (n-1) \geq 15$$

Dengan (t) adalah kelompok perlakuan dan (n) adalah jumlah sampel per kelompok perlakuan dan (n) adalah jumlah sampel per kelompok perlakuan.

$$(t-1) (n-1) \geq 15$$

$$(6-1) (n-1) \geq 15$$

$$5 (n-1) \geq 15$$

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan koreksi diatas, besar sampel tiap kelompok perlakuan minimal 4 ekor tikus. Penelitian terdiri dari 6 kelompok sampel, yaitu :

1. Kontrol negatif (tanpa pemberian apapun)
2. Kontrol positif ( ligasi arteri karotis + diet tinggi lemak)
3. Ligasi arteri karotis + diet tinggi lemak + Ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) 1 ml dosis 100 mg/kgBB
4. Ligasi arteri karotis + diet tinggi lemak + ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) 1 ml dosis 300 mg/kgBB
5. Ligasi arteri karotis + diet tinggi lemak + ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) 1 ml dosis 500 mg/kgBB

Pada penelitian ini, diambil 6 ekor tikus di setiap perlakuan untuk mengantisipasi jika ada tikus yang sakit atau mati. Total penggunaan tikus untuk penelitian yaitu 30 ekor tikus

#### 4.3.6 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan secara random (simple random sampling) sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi

## 4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

### 4.4.1 Klasifikasi Variabel

1. Variabel Bebas : Pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.)
2. Variabel Terikat : Gambaran histopatologi pada jantung ventrikel kiri tikus model aterosklerosis, yaitu hipertrofi sel, nekrosis, lipfusin, jaringan sikatrik, dan ukuran ketebalan arteri koroner.
3. Variabel kontrol : Umur dan berat badan tikus

### 4.4.2 Definisi Operasional

#### 4.4.2.1 ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.)

Definisi : Kandungan dari ekstrak buah andalas (*Morus macroura* Miq.) yaitu flavonoid, Morasin C dan M, serta guangsanon memiliki manfaat kaya akan antiinflamasi yang berguna untuk menghambat terbentuknya aterosklerosis. Ekstrak diberikan secara peroral sekali sehari sesuai dengan kategori yang telah ditentukan selama 14 hari.

Alat ukur : Tabung ukur

Cara ukur : Ekstrak buah andalas didapatkan dari pengukuran ekstrak kentyang diperoleh melalui proses evaporasi dan maserasi simplisia kering menggunakan etanol 90% buah andalas sebanyak 200 gram

Skala ukur : Nominal

Hasil ukur : ekstrak buah andalas 10 ml

#### 4.4.2.2 Ukuran berat jantung

Definisi : Ukuran normal jantung tikus wistar yaitu relative 0,26 – 0,58 gram. Jika jantung mengalami gangguan, maka akan terlihat dari perubahan ukuran jantung. Peningkatan dari bobot jantung merupakan tanda dari hipertrofi miokard.

Alat Ukur : Timbangan analitik

Cara Ukur :Timbangan analitik dinyalakan dan tunggu hingga layar menunjukkan angka yang stabil. Buka pintu timbangan lalu organ jantung diletakkan di dalam timbangan dengan hati hati dan tutup kembali pintu timbangan. Tunggu hingga layar menunjukkan angka yang stabil dan catat berat objek yang ditimbang.

Skala Ukur : Rasio

Hasil Ukur : Berat ukuran jantung tikus dalam mg.

#### 4.4.2.3 Gambaran Histopatologi Hipertrofi Miokardium

Definisi :Hipertrofi miokardium merupakan terjadinya suatu pembesaran pada miokardium yang ditandai dengan adanya perbesaran sel pada miokardium dengan diameter miosit  $>15 \mu\text{m}$ .

Alat Ukur :Mikroskop dan *ImageJ* 2018 versi 1.28a

Cara Ukur : Dengan melakukan pemeriksaan dibawah mikroskop dengan perbesaran 200X, menilai adanya peningkatan diameter miosit  $>15 \mu\text{m}$ , nucleus yang membesar, tidakteratur, dan hiperkromatik, kemudian dipilih 5 area tanpa tumpang tindih dengan hasil pemeriksaan dikelompokkan menjadi 3 kategori, yaitu kategori ringan (+)  $< 10\%$ , kategori sedang (++) 11- 20% dan kategori berat (+++)  $>20\%$ . setelah itu diinterpretasikan menggunakan *imageJ* 2018 versi 1.28a

Skala Ukur : rasio

Hasil Ukur : Persentase jumlah sel yang mengalami hipertrofi pada miokardium.

#### 4.4.2.4 Gambaran Histopatologi Nekrosis Miokardium

Definisi : Nekrosis pada miokardium merupakan suatu kejadian dimana sel sel miokard mengalami kematian yang ditandai dengan hilangnya inti sel dengan diawali ditemukannya pikotik, kariolisis, kariorhexis serta sitoplasma yang

eosinofilik.

Alat Ukur : Mikroskop dan *ImageJ* 2018 versi 1.28a

Cara Ukur : Dengan melakukan pemeriksaan dibawah mikroskop dengan perbesaran 200X dan dipilih 5 area tanpa tumpang tindih dengan hasil pemeriksaan dikelompokkan menjadi 3 kategori, yaitu kategori ringan (+) < 10%, kategori sedang (++) 11- 20% dan kategori berat (+++) >20% ditemukan nekrosis koagulatif miosit dengan hilangnya inti sel, pikotik, kariolisis, kariorhexis dan sitoplasma yang lebih eosinofilik. setelah itu diinterpretasikan menggunakan *imageJ* 2018 versi 1.28a

Skala Ukur : Ordinal

Hasil Ukur : Persentase luas area miokardium yang mengalami nekrosis.

#### **4.4.2.5 Gambaran Histopatologi Lipofuscin Miokardium**

Definisi : Lipofuscin merupakan agregat intraseluler dari protein yang sangat teroksidasi yang tidak dapat dicerna dalam sistem ubiquitin- proteasome dan terakumulasi terutama dalam lisosom, terutama pada kondisi patologis. Lipofuscin merupakan pigmen kuning-coklat yang terlihat pada sitoplasma miokardium.

Alat Ukur: Mikroskop dan *ImageJ* 2018 versi 1.28a

Cara Ukur : Menilai keberadaan pigmen kuning-coklat dalam miosit yang biasanya ditemukan disekitar inti dengan menggunakan mikroskop perbesaran 200X serta dipilih 5 area tanpa tumpang tindih dengan hasil pemeriksaan dikelompokkan menjadi 3 kategori, yaitu kategori ringan (+) < 10%, kategori

sedang (++) 11- 20% dan kategori berat (+++) >20% lalu diinterpretasikan menggunakan *ImageJ* 2018 versi 1.28a

Skala Ukur : Ordinal

Hasil Ukur : Persentase area miokardium yang terdapat lipofuscin.

#### 4.4.2.6 Gambaran Histopatologi Jaringan Sikatrik Miokardium

Definisi : Jaringan fibrotik yang berada pada daerah otot jantung yang telah mengalami perbaikan dari infark miokard.

Alat Ukur : Mikroskop dan *ImageJ* 2018 versi 1.28a

Cara Ukur : Menilai adanya serat pada jaringan ikat atau fibroblast diantara otot jantung dibawah mikroskop perbesaran 200X serta dipilih 5 area tanpa tumpang tindih dengan hasil pemeriksaan dikelompokkan menjadi 3 kategori, yaitu kategori ringan (+) < 10%, kategori sedang (++) 11- 20% dan kategori berat (+++) >20%. lalu diinterpretasikan menggunakan *imageJ* 2018 versi 1.28a

Skala Ukur : Ordinal

Hasil Ukur : Persentase luas area miokardium yang terdapat jaringan sikatrik

#### 4.4.2.7 Gambaran Histopatologi Ukuran Ketebalan Pembuluh Darah

Definisi : Ukuran ketebalan jarak antara tunika intima dengan tunika adventisia pada pembuluh darah arteri di miokardium

Alat Ukur : Mikroskop dan *ImageJ* 2018 versi 1.28a

Cara Ukur : Dengan melakukan pemeriksaan dibawah mikroskop perbesaran 200X serta dipilih 5 area tanpa tumpang tindih, ditemukan adanya penebalan seluruh lapisan dinding arteri diikuti plak aterosklerosis. setelah itu diinterpretasikan menggunakan *imageJ* 2018 versi 1.28a

Skala Ukur : Rasio

Hasil Ukur :Rata rata tebal dinding pembuluh darah arteri.

#### **4.5 Bahan Penelitian**

##### **4.5.1 Hewan Coba dan Bahan untuk Pemeliharaan Hewan Coba**

1. Tiga puluh enam ekor tikus yang memenuhi kriteria inklusi
2. Pakan standar tikus
3. Air
4. Sekam untuk tempat tinggal tikus

##### **4.5.2 Bahan untuk Pemberian Diet Tinggi Lemak**

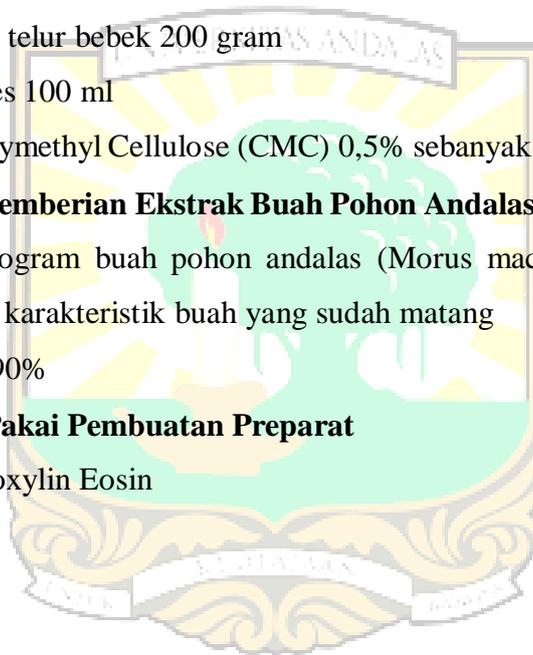
1. Lemak babi 300 gram
2. Kuning telur bebek 200 gram
3. Aquades 100 ml
4. Carboxymethyl Cellulose (CMC) 0,5% sebanyak 1 ml

##### **4.5.3 Bahan untuk Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq)**

1. dua kilogram buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq)  
dengan karakteristik buah yang sudah matang
2. etanol 90%

##### **4.5.4 Bahan Habis Pakai Pembuatan Preparat**

1. Hematoxylin Eosin
2. Parafin
3. Etanol
4. Xylene
5. Nacl 90%



## **4.6 Instrumen Penelitian**

### **4.6.1 Instrumen untuk Pemeliharaan Hewan Coba**

1. Kandang hewan coba
2. Tempat makan dan minum hewan coba
3. Timbangan (Ohaus) dengan kapasitas 2610 gram dengan skala terkecil 0,1 untuk menimbang berat badan tikus

### **4.6.2 Instrumen untuk Perlakuan ligasi**

1. Anestesi
2. Benang ukuran 5-0
3. Benang ukuran 3-0

### **4.6.3 Instrumen untuk Pemberian Diet Tinggi Lemak**

1. Gelas beker
2. Sonde
3. Timbangan untuk mengukur berat lemak
4. Blender

### **4.6.4 Instrumen untuk Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas (*Morusmacraura* Miq.)**

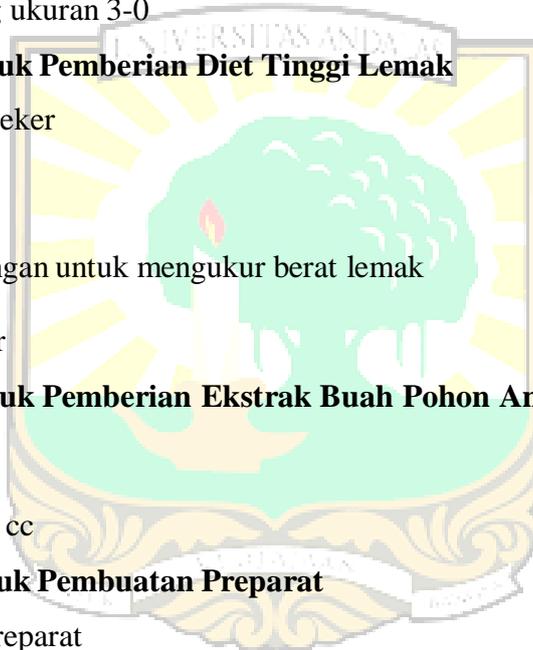
1. Sonde
2. Spuit 1 cc

### **4.6.5 Instrumen untuk Pembuatan Preparat**

1. Kaca preparat
2. Kaca Penutup preparat
3. Spuit 1 cc
4. Mikroskop
5. Aplikasi ImageJ 2018 versi 1.28a

### **4.6.6 Instrume Sanitasi dan Higiene**

1. Alkohol



2. Masker
3. Jas laboratorium
4. Sabun cuci tangan antiseptic/ Handscrub

#### **4.6.7 Instrumen untuk Pengambilan Data**

1. Alat tulis
2. Kalkulator
3. Komputer

### **4.7 Prosedur Penelitian**

#### **4.7.1 Persiapan dan Pemeliharaan Hewan Coba**

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 36 ekor tikus putih galur Wistar jantan yang dengan umur 3-4 bulan dan berat badan 100-250 gram yang diseleksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Pada tikus tersebut dilakukan ligase di arteri koroner sebelah kanan untuk penginduksian aterosklerosis.

Sebelum perlakuan, tikus di aklimatisasi di dalam ruang hewan coba laboratorium selama 7 hari. Tikus dipelihara dengan standar pengelolaan laboratorium. Jika terdapat tikus yang sakit atau mati selama proses aklimatisasi, tikus diganti dengan kriteria yang sama dan diambil secara acak. Guna dilakukan aklimatisasi, supaya tikus tidak mengalami hal yang tidak diinginkan selama dilakukannya penelitian.

Pemeliharaan tikus dilakukan di dalam ruang tertutup yang tidak terkena cahaya matahari langsung ventilasi udara yang cukup, suhu ruangan  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  dan kelembapan  $50\pm 10\%$ . Tikus diletakkan di dalam kandang dengan bagian sisi tertutup kaca dan bagian atas ditutup dengan anyaman kawat. Jumlah kebutuhan pakan per hari rata rata 5 g/100gBB dan kebutuhan air sekitar 8-11 mL/100gBB

#### **4.7.2 Pengelompokan Hewan Coba**

Pengelompokan dilakukan secara randomisasi. Perlakuan tiap kelompok adalah sebagai berikut :

1. Kontrol (-) :

Enam ekor tikus galur Wistar jantan sebagai kontrol negative yang tanpa dilakukan ligase, pemberian diet tinggi lemak, dan ekstrak buah pohon andalas. Tikus hanya diberikan diet standar.

2. Kontrol (+):

Enam ekor tikus galur Wistar jantan sebagai kontrol positif dengan dilakukannya ligase pada arteri karotis sebelah kanan menggunakan benang ukuran 5-0 , lalu diberikan diet tinggi lemak selama 1 minggu.

3. Perlakuan (1):

Enam ekor tikus galur Wistar jantan sebagai kontrol positif dengan dilakukannya ligase pada arteri karotis sebelah kanan menggunakan benang ukuran 5-0 , lalu diberikan diet tinggi lemak selama 1 minggu setelah itu diberikan ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) sebanyak 100 mg/KgBB selama 2 minggu.

4. Perlakuan (2):

Enam ekor tikus galur Wistar jantan sebagai kontrol positif dengan dilakukannya ligase pada arteri karotis sebelah kanan menggunakan benang ukuran 5-0 , lalu diberikan diet tinggi lemak selama 1 minggu setelah itu diberikan ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) sebanyak 300 mg/KgBB selama 2 minggu.

5. Perlakuan (3):

Enam ekor tikus galur Wistar jantan sebagai kontrol positif dengan dilakukannya ligase pada arteri karotis sebelah kanan menggunakan benang ukuran 5-0 , lalu diberikan diet tinggi lemak selama 1 minggu setelah itu diberikan ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) sebanyak 500 mg/KgBB selama 2 minggu.

#### 4.7.3 Penginduksian Aterosklerosis dengan Ligase dan Diet Tinggi Lemak

Tikus yang digunakan pada penelitian ini, dilakukannya penginduksian aterosklerosis dengan cara meligasi pembuluh darah arteri koroner sebelah kanan menggunakan benang berukuran 5-0 sebanyak 30 tikus. Sebelum dilakukan pembedahan, tikus di anestesi terlebih dahulu menggunakan anestesi kloroform. Setelah itu, diberikan diet tinggi lemak pada 24 tikus yaitu pada tikus kategori (K), (K+), (P1), (P2), dan (P3). Diet tinggi lemak dibuat dari lemak babi 300 gram, kuning telur bebek 200 mg, aquades 100 ml, dan *Carboxymethyl Cellulose* (CMC) 0,5% sebanyak 1 ml.

#### 4.7.4 Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.)

Standarisasi ekstrak dilakukan dengan mendeterminasi nama tumbuhan, bagian tumbuhan, dan nama ekstrak di Herbarium Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Andalas. Sedangkan untuk sifat organoleptis ekstrak dilakukan menggunakan panca indera dengan mendeskripsikan bau pada ekstrak, bentuk, rasa dan warnanya.

Buah Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.) diambil dengan karakteristik buah yang sudah matang. Selanjutnya diambil sebanyak 2 kilogram buah dan dioven pada suhu 50 °C. Hasil setelah pengeringan di oven didapatkan 200 gram simplisia kering. Simplisia kering lalu dimasukkan ke dalam Erlenmeyer dan ditambahkan pelarut etanol 90% sampai konsentrasi 500 ml. Maserasi dilakukan selama 3 hari dan dilanjutkan dengan proses penyaringan dengan kertas saring sehingga didapatkan crude ekstrak sebagai larutan stok. Setelah itu dievaporasi dengan rotary evaporator selama 1 hari. Hasil akhir didapatkan ekstrak buah Andalas sebanyak 10 ml.

Pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macraura* Miq.) diberikan pada tikus (P1), (P2), dan (P3). Pada perlakuan 1, ekstrak diberikan sebanyak 100 mg/KgBB; perlakuan 2, ekstrak diberikan sebanyak 300 mg/KgBB; dan perlakuan 3, ekstrak diberikan sebanyak 500 mg/KgBB. Ekstrak buah pohon andalas tersebut diberikann selama 2 minggu setelah pemberian diet tinggi lemak.

$$\text{Jika BB tikus } 200 \text{ gram} = \frac{200 \text{ gram} \times 100 \text{ mg}}{1000} = 20 \text{ mg konsentrasi}$$

Ekstrak buah pohon andalas = 100 mg dalam 10 cc = 100 mg/cc

- a. Dosis I = 100 mg/KgBB  $\rightarrow$  0,2 cc
- b. Dosis II = 300 mg/KgBB  $\rightarrow$  0,6 cc
- c. Dosis III = 500 mg/KgBB  $\rightarrow$  1 cc

#### **Konversi berat badan tikus ke manusia :**

a. Dosis tikus 100 mg/KgBB :  $\frac{100 \text{ mg/KgBB}}{0,018} = 5.555,5 \text{ mg}$

Dosis manusia :  $\frac{5.555,5 \text{ mg}}{70 \text{ kg}} = 79 \text{ mg/KgBB}$

b. Dosis tikus 300 mg/KgBB :  $\frac{300 \text{ mg/KgBB}}{0,018} = 16.666,6 \text{ mg}$

Dosis manusia :  $\frac{16.666,6 \text{ mg}}{70 \text{ kg}} = 238 \text{ mg/KgBB}$

c. Dosis tikus 500 mg/KgBB :  $\frac{500 \text{ mg/KgBB}}{0,018} = 27.777,7 \text{ mg}$

Dosis manusia :  $\frac{27.777,7 \text{ mg}}{70 \text{ kg}} = 396 \text{ mg/KgBB}$

#### **4.7.5 Pembuatan Preparat Miokard Tikus**

Setelah diberikan perlakuan selama 14 hari secara berturut turut, pada hari ke- 15 seluruh tikus dikorbankan dengan teknik nekropsi. Tikus dianestesi terlebih dahulu menggunakan dietel eter dan dieuthanasia sesuai etika penelitian pada hewan coba. Setelah tikus pingsan, tikus ditempatkan pada meja dengan masing masing kaki di fiksasi dengan jarum. Sayatan dimulai dari prosesus xypoideus lalu memanjang ke arah lateral. Setelah itu, diafragma dibuka sehingga jantung dapat dipisahkan dengan organ lain. Setelah dilakukan pengambilan organ jantung, siapkan NaCl 0,9% yang telah didinginkan untuk mencuci jantung. Jantung diukur dan dideskripsikan secara makroskopik. Jaringan yang akan diperiksa diiris setebal 5 mm dan diambil bagian representatif. Organ jantung yang telah diiris difiksasi lalu didehidrasikan dengan tujuan mengeluarkan air dari jaringan sebelum dapat diinfiltrasi oleh parafin. Dehidrasi organ jantung menggunakan alkohol bertingkat, yaitu etanol 70% (15 menit), etanol 90% (15 menit), etanol 100% (15 menit), etanol 100% (15 menit), etanol 100% (30 menit), etanol 100% (45 menit). Setelah

didehidrasi, dilakukan proses *clearing*, dimana proses ini menggantikan dehidran (etanol) dengan bahan lain yang dapat bercampur dengan media embedding atau parafin, tahapnya yaitu xylene (20 menit), xylene (20 menit), xylene (45 menit). Setelah melewati proses *clearing* dilanjutkan dengan proses impregnasi tujuannya agar jaringan keras sehingga bisa dipotong. Media embedding untuk menggantikan *clearing agent* dengan paraffin wax. Setelah dilakukan embedding, organ jantung tersebut diiris tipis dengan mikrotom setebal 3 – 5- mikrometer dan dilanjutkan dengan pewarnaan pada slide tersebut menggunakan hematoxylin - eosin. Jaringan yang telah diwarnai, didehidrasi dengan etanol bertingkat lalu ditutup dengan kaca penutup dan jaringan siap untuk diamati dibawah mikroskop. Pengerjaan preparat dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi Universitas Andalas.



#### 4.7.6 Pengamatan Gambaran Kerusakan Miokard Tikus

Setelah dilakukan pembuatan preparat otot jantung tikus tersebut, selanjutnya dilakukan pengamatan terhadap preparat tersebut. pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya. Mikroskop diletakkan ditempat yang datar kokoh, menghadap ke arah cahaya. Gunakan lensa dari perbesaran lemah terlebih dahulu, yaitu perbesaran 40x. letakkan preparat di atas mikroskop lalu atur pencahayaan dan amati preparat tersebut. kerusakan miokard diduga karena infark miokard dan ditandai dengan udem miokard, tampak makrofag dan infiltrasi limfosit, proliferasi fibroblast, dan angiogenesis disertai jaringan granulasi. Kerusakan yang paling parah pada masing masing preparat akan diambil gambar dan dihitung berapa luas udem miokard tersebut. Pengukuran tiap gambar menggunakan aplikasi *imageJ* 2018 versi 1.52a. Aplikasi tersebut dapat mengubah data yang berbentuk kualitatif seperti gambar menjadi data kuantitatif. Diawali dengan membuka tampilan *imageJ* 2018 versi 1.52a, pilih gambar yang akan dilakukan pengamatan menggunakan aplikasi tersebut, gambar yang dipilih dilakukan kalibrasi terlebih dahulu dengan mikrometer. Jika gambar sudah mempunyai skala tidak perlu dikalibrasikan. Aplikasi tersebut mempunyai fitur point dan multipoint untuk menandai bagian-bagian yang abnormal. Untuk mengukur panjangnya suatu lesi pada preparat, dapat menggunakan fitur garis lalu ukur panjang lesi, setelah itu klik analyze, klik measure maka akan muncul panjang lesi tersebut. Jika ingin mengetahui luas suatu udem, dapat menggunakan fitur polygon lalu kelilingi sel yang akan di ukur, setelah itu klik analyze, klik measure

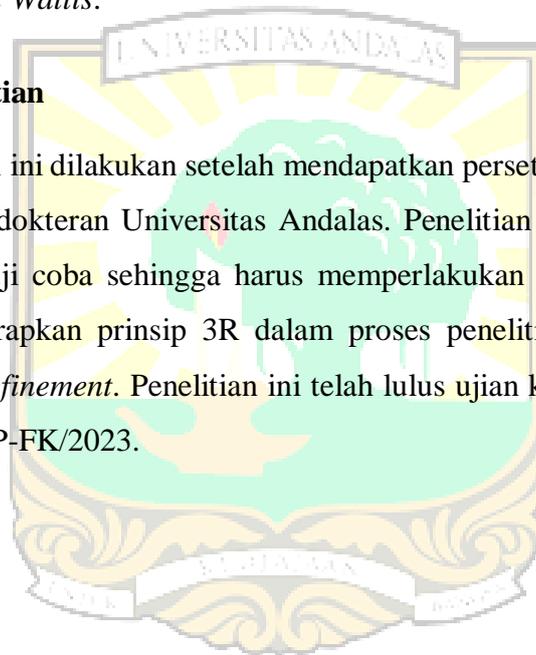
maka akan keluar hasil luas dari udem tersebut. Hasil dari pengukuran tadi dapat disimpan dengan mengklik *result* pada hasil maka akan muncul *mean*, standar deviasi, *maximum*, dan *minimum*.

#### **4.8 Analisis Data**

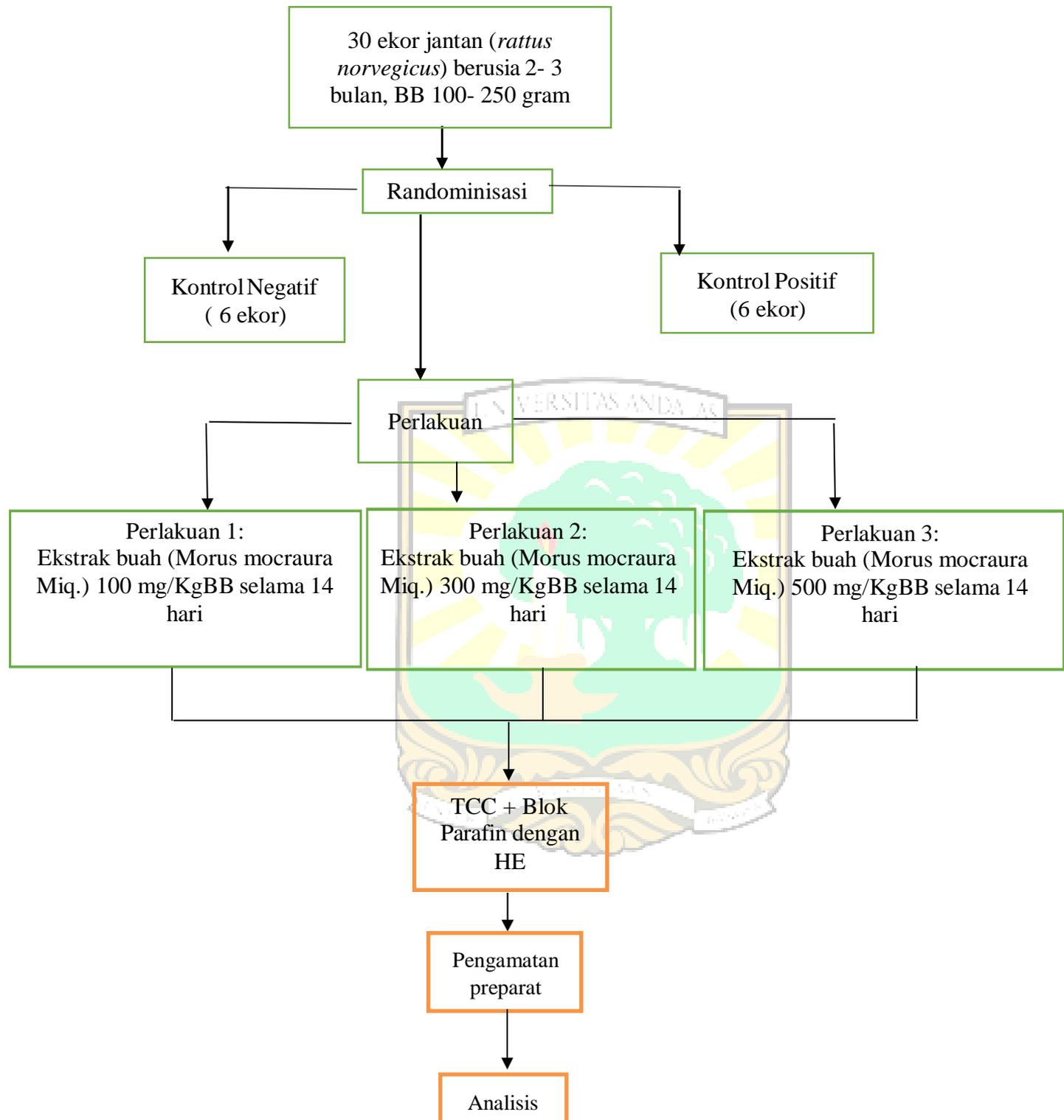
Data yang diperoleh dari penelitian ini, yaitu luas udem miokard, jumlah makrofag dan infiltrasi limfosit, timbulnya proliferasi fibroblast, dan angiogenesis disertai jaringan granulasi yang ditampilkan dalam table distribusi frekuensi, kemudian dibandingkan dengan ke-6 kelompok dianalisis menggunakan *One Way ANOVA* dan *Post Hoc*. Jika data tidak terdistribusi normal maka dilakukan uji alternatif *Kruskal Wallis*.

#### **4.9 Etika Penelitian**

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan uji etik dari kmisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian ini menggunakan tikus sebagai hewan uji coba sehingga harus memperlakukan hewan tersebut dengan layak dan menerapkan prinsip 3R dalam proses penelitian, yaitu *replacement*, *reduction*, dan *refinement*. Penelitian ini telah lulus ujian kode etik dengan nomor 245/UN.162/KEP-FK/2023.



#### 4.10 Alur Penelitian



## BAB 5 HASIL PENELITIAN

### 5.1 Pengaruh Ligasi Arteri Karotis Terhadap Perubahan Berat Jantung Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas.

Perbedaan berat jantung tikus antar kelompok penelitian di timbang sebelum dilakukan pemotongan terhadap jantung yang disajikan dalam tabel 5.1.

**Tabel 5. 1 Rerata berat jantung tikus tiap kelompok**

Kelompok	berat jantung tikus					
	Tikus 1	Tikus 2	Tikus 3	Tikus 4	Tikus 5	Tikus 6
<b>K-</b>	0,435	0,431	0,454	0,452	0,472	0,473
<b>K+</b>	0,736	0,673	0,591	0,597	0,618	0,729
<b>P1</b>	0,713	0,793	0,864	0,624	0,536	-
<b>P2</b>	0,591	0,876	0,938	0,669	0,632	0,749
<b>P3</b>	0,622	0,780	0,689	0,698	0,890	0,584

Keterangan tabel : K- = kontrol negatif, K+ = kontrol positif, P1= perlakuan 1, P2 = perlakuan 2, P3 = perlakuan 3.

Dari 30 ekor tikus yang dilakukan penelitian, terdapat 1 ekor tikus yang tidak dapat dilakukan percobaan dikarenakan tikus tersebut mati pada saat waktu penelitian. Tikus yang mati tersebut tergabung dalam kelompok perlakuan 1, yaitu kelompok yang dilakukan ligasi + pemberian *High Fat Diet* serta diberikan ekstrak buah pohon andalas 100 mg/dl.

Pengujian selanjutnya adalah untuk mengetahui bermakna atau tidaknya perbedaan rerata berat jantung tikus pada tiap kelompok dengan menggunakan uji *One Way ANOVA*.

**Tabel 5. 2 Hasil analisis berat jantung tikus pada semua kelompok**

	n	Rata rata	p value
KontrolNegatif	6	0,453	
<b>Kelompok</b> Kontrol Positif	6	0,657	<0,001
Perlakuan 1	5	0,706	
Perlakuan 2	6	0,741	
Perlakuan 3	6	0,710	

Keterangan: tabel diatas merupakan hasil deskriptif dan uji *One Way ANOVA* dari pengukuran berat jantung tikus pada semua kelompok

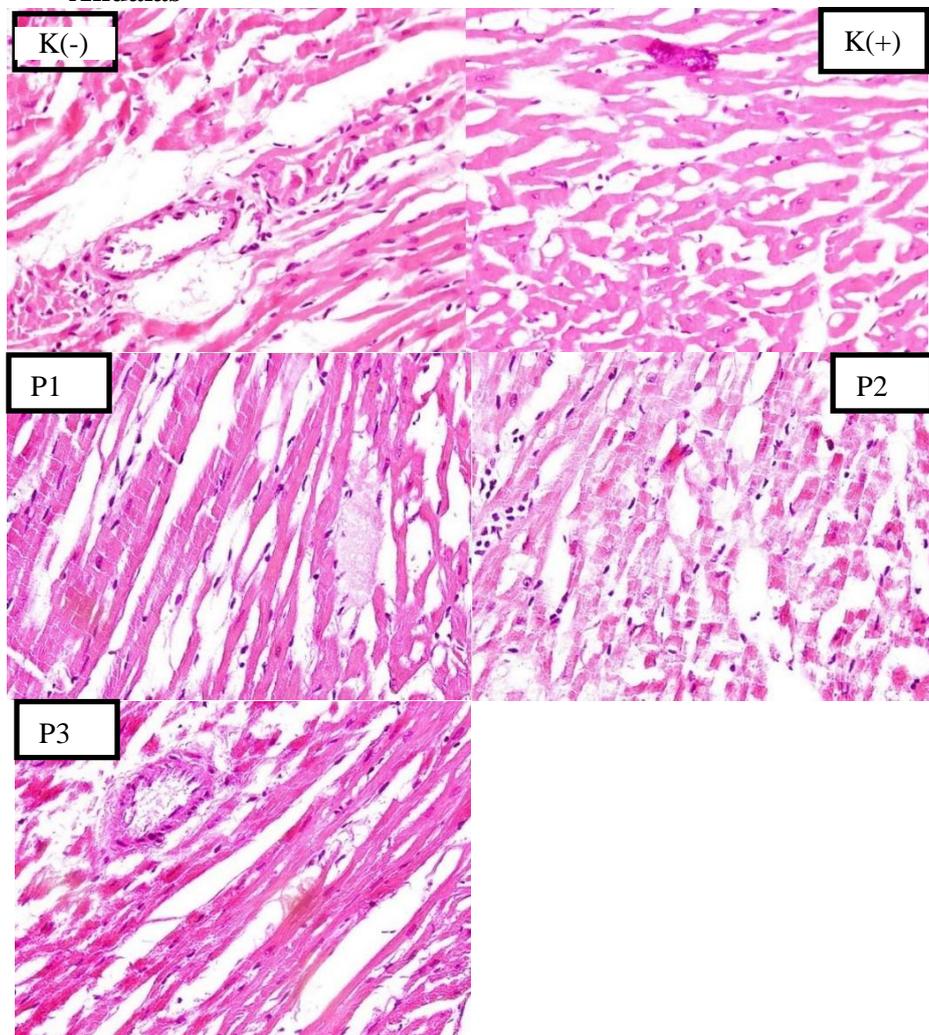
Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan rata rata berat jantung tikus pada semua kelompok, kelompok yang diberi perlakuan dengan ekstrak buah pohon andalas tidak mengalami penurunan tetapi mengalami peningkatan dari rata rata berat jantung. Hasil statistika menunjukkan adanya perbedaan berat jantung tikus pada semua kelompok penelitian secara bermakna dengan nilai  $p = 0,000$ . Untuk mengetahui perbedaan signifikansi pada masing masing kelompok dilakukan analisis lebih lanjut dengan menggunakan uji *Post Hoc Tamhane's*.

**Tabel 5. 3 Hasil analisis *Post-Hoc Tamhane's* pada pengukuran berat jantung tikus**

	Perbedaan Rerata	IK95%		Nilai p
		Minimum	Maksimum	
<b>P1 vs K(-)</b>	0,253	-0,066	0,572	0,113
<b>P1 vs K(+)</b>	0,048	-0,236	0,333	0,999
<b>P2 vs K(-)</b>	0,288	0,022	0,554	0,035
<b>P2 vs K(+)</b>	0,083	-0,165	0,333	0,919
<b>P2 vs P1</b>	0,035	-0,265	0,336	1,000
<b>P2 vs P3</b>	0,030	-0,231	0,292	1,000
<b>P3 vs K(-)</b>	0,257	0,045	0,469	0,021
<b>P3 vs K(+)</b>	0,053	-0,146	0,252	0,985
<b>P3 vs P1</b>	0,004	-0,278	0,287	1,000
<b>K(+)</b> vs <b>K(-)</b>	0,204	0,083	0,325	0,004

Dari hasil analisis *post-Hoc Tamhane's* dinyatakan bahwa nilai p antara tikus kelompok kontrol positif terhadap tikus kelompok yang diberi perlakuan  $>0,05$  artinya tidak ada perbedaan signifikan antara tikus yang dilakukan ligasi + pemberian *High Fat Diet* dengan tikus yang diberi ekstrak buah pohon andalas. Jadi, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak buah pohon andalas tidak memberikan efek terhadap penurunan dari berat jantung tikus, akan tetapi dalam penelitian ini memberikan efek peningkatan dari berat jantung tikus yang sudah diligasi + diberikan *high fat diet*.

## 5.2 Perubahan Hipertrofi pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas



Gambar 5. 1 Histopatologi Miokard Kelompok Perlakuan. (K-) Kelompok kontrol negatif. (K+) Kelompok perlakuan positif. (P1) Kelompok perlakuan 1. (P2) Kelompok perlakuan 2. (P3) Kelompok perlakuan 3. Pewarnaan hematoxilin eosin dengan perbesaran 40x pada tiap kelompok

Gambar 5.1 memperlihatkan gambaran histopatologi miokardium pada semua kelompok. Berdasarkan pengamatan dibawah mikroskop, tidak dapat dilihat adanya hipertrofi miokardium pada semua kelompok. Oleh sebab itu, dilakukan analisis lebih lanjut untuk melihat adanya hipertrofi miokardium pada semua kelompok penelitian. Pada pengukuran sel miokardium didapatkan hasil rerata yang tertera di tabel 5.4 berikut.

**Tabel 5. 4 Rerata ketebalan ukuran sel miokardium**

Kelompok	Rerata ketebalan ukuran sel miokardium					
	Tikus 1 ( $\mu\text{m}$ )	Tikus 2 ( $\mu\text{m}$ )	Tikus 3 ( $\mu\text{m}$ )	Tikus 4 ( $\mu\text{m}$ )	Tikus 5 ( $\mu\text{m}$ )	Tikus 6 ( $\mu\text{m}$ )
<b>K-</b>	14,298	13,317	15,677*	14,224	15,240*	18,050***
<b>K+</b>	17,782**	18,017***	20,682***	19,711***	16,178*	16,050*
<b>P1</b>	16,498*	16,246*	23,225***	18,526***	16,984**	-
<b>P2</b>	13,278	15,121*	19,584***	16,566**	19,127***	17,377**
<b>P3</b>	16,523**	18,409***	14,335	15,9828*	17,084**	19,985***

Keterangan : \* hipertrofi ringan, \*\*hipertrofi sedang, \*\*\*hipertrofi berat

Tabel diatas menunjukkan hasil pengukuran sel miokardium dari kelima kelompok penelitian. Ukuran normal dari diameter miosit adalah  $< 15 \mu\text{m}$ . Pengukuran ketebalan dari sel miokardium dikategorikan menjadi normal, hipertrofi ringan, hipertrofi sedang, dan hipertrofi berat. Sel miosit dikatakan mengalami hipertrofi ringan jika ukuran sel  $15 - 16,5 \mu\text{m}$ ; hipertrofi sedang jika ukuran sel  $16,5 - 18 \mu\text{m}$ ; dan hipertrofi berat jika ukuran sel  $> 18 \mu\text{m}$ .

Pengujian selanjutnya adalah untuk mengetahui bermakna atau tidaknya perbedaan rerata ketebalan ukuran sel miokardium tikus pada tiap kelompok dengan menggunakan uji *One Way ANOVA*.

**Tabel 5. 5 Hasil analisis ketebalan sel miokardium**

	n	Rata rata	p value
KontrolNegatif	6	15,125	
<b>Kelompok</b> Kontrol Positif	6	18,070	0,135
Perlakuan 1	5	18,295	
Perlakuan 2	6	16,842	
Perlakuan 3	6	17,050	

Hasil uji statistik diperoleh nilai p value = 0,135 ( $p > 0,05$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan rerata ketebalan sel miokardium pada semua kelompok yang bermakna. Untuk mengetahui perbedaan signifikansi pada masing masing kelompok dilakukan analisis lebih lanjut dengan menggunakan uji *Post Hoc Bonferroni*.

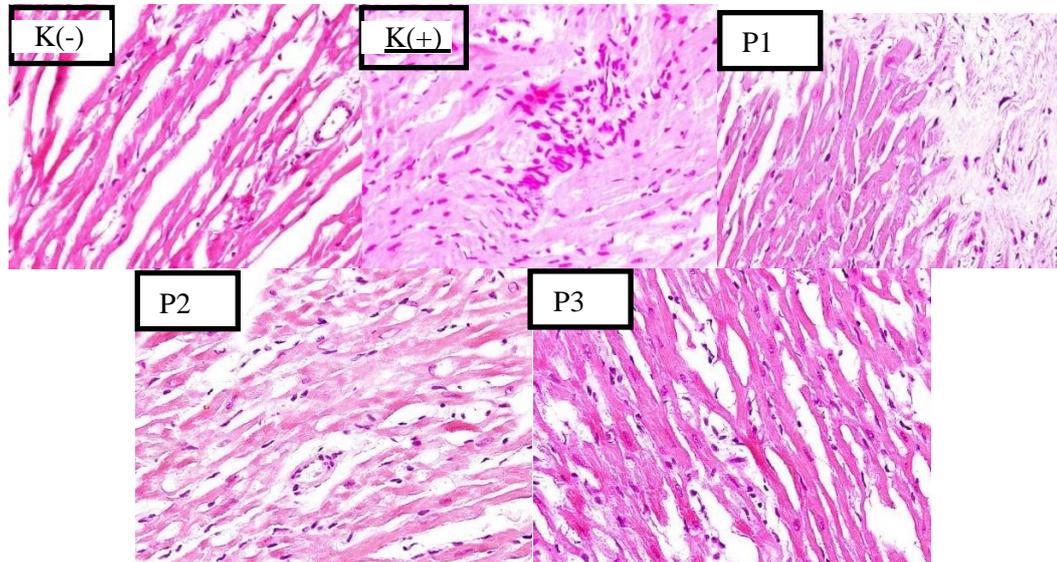
**Tabel 5.6 Hasil Uji Post Hoc Bonferroni Ketebalan Miokardium pada Semua Kelompok**

Kelompok	Rerata	Nilai p				
		K-	K+	P1	P2	P3
<b>K-</b>	15,125	-	0,269	0,235	1,000	1,000
<b>K+</b>	18,070	0,269	-	1,000	1,000	1,000
<b>P1</b>	18,295	0,235	1,000	-	1,000	1,000
<b>P2</b>	16,842	1,000	1,000	1,000	-	1,000
<b>P3</b>	17,050	1,000	1,000	1,000	1,000	-

Keterangan tabel : K- = kontrol negatif, K+ = kontrol positif, P1= perlakuan 1, P2 = perlakuan 2, P3 = perlakuan 3.

Tabel 5.6 menunjukkan bahwa hasil nilai *p value* pada semua kelompok perlakuan, yaitu  $>0,05$  artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak buah pohon andalas pada seluruh tikus model aterosklerosis ini.

### 5.3 **Gambaran Nekrosis pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalus**

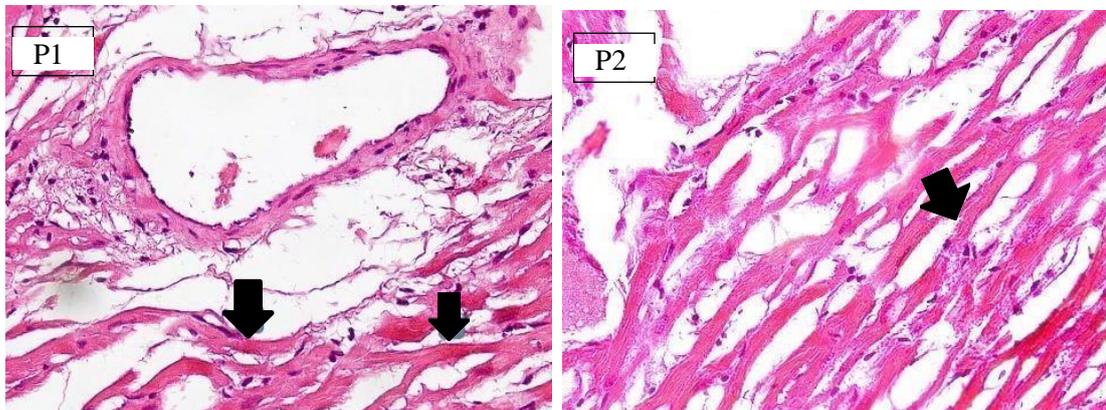


Gambar 5.2 *Histologi Miokardium. (K-)Kelompok kontrol negatif. (K+)Kelompok kontrol Positif.(P1)Kelompok perlakuan 1. (P2)Kelompok perlakuan 2. (P3)kelompok perlakuan 3. Pewarnaan HE dengan perbesaran40x.*

Gambar 5.2 menunjukkan bahwa tidak ditemukannya gambaran nekrosis pada miokardium tikus model aterosklerosis, baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak buah pohon andalus.

### 5.4 **Gambaran Lipofuscin pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalus**

Penelitian ini ditemukan adanya gambaran lipofuscin pada sel miokardium yang terdapat pada gambar 5.3. Pada penelitian ini, pengukuran secara statistika lipofuscin tidak dapat dilakukan karena tidak semua lipofuscin ditemukan pada semua kelompok. Dari semua kelompok penelitian, ditemukan 2 gambaran lipofuscin yang paling representatif yaitu pada kelompok perlakuan 1 tikus ke 4 LP1 dan kelompok perlakuan 2 tikus ke 3 LP5.

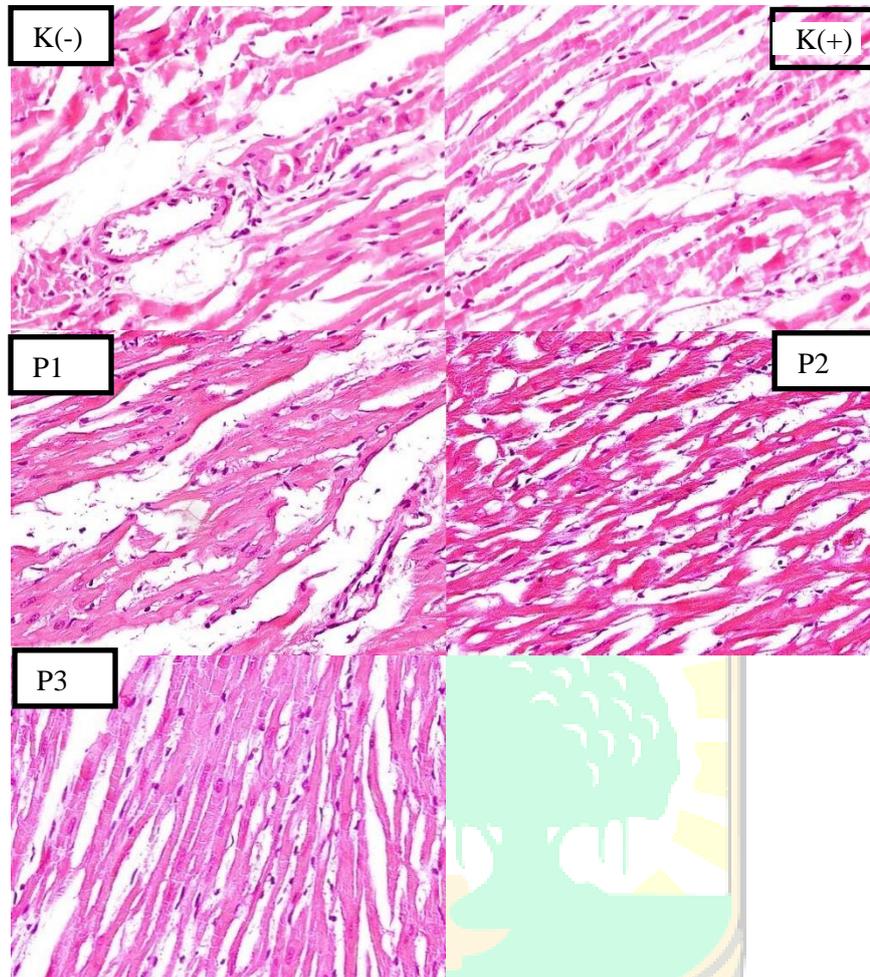


Gambar 5. 3 Ditemukan lipofuscin di 2 preparat yaitu pada perlakuan 1 tikus ke-4 LP1 dan perlakuan 2 tikus ke-3 LP4. Pewarnaan hematoksilin-eosin dengan perbesaran 40x

Gambar 5.3 menunjukkan bahwa gambaran lipofuscin pada penelitian ini ditemukan pada tikus kelompok perlakuan, yaitu tikus yang dilakukan ligasi pada arteri karotis + pemberian *High Fat Diet* lalu diberikan ekstrak buah pohon andalas dengan dosis 100 mg/dl dan 300 mg/dl.

### **5.5 Gambaran Jaringan Sikatrik pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas**

Pada penelitian ini dilakukan pengamatan mengenai jaringan sikatrik pada miokardium tikus model aterosklerosis. Pengamatan tersebut didapatkan hasil yang sesuai dengan gambar 5.3



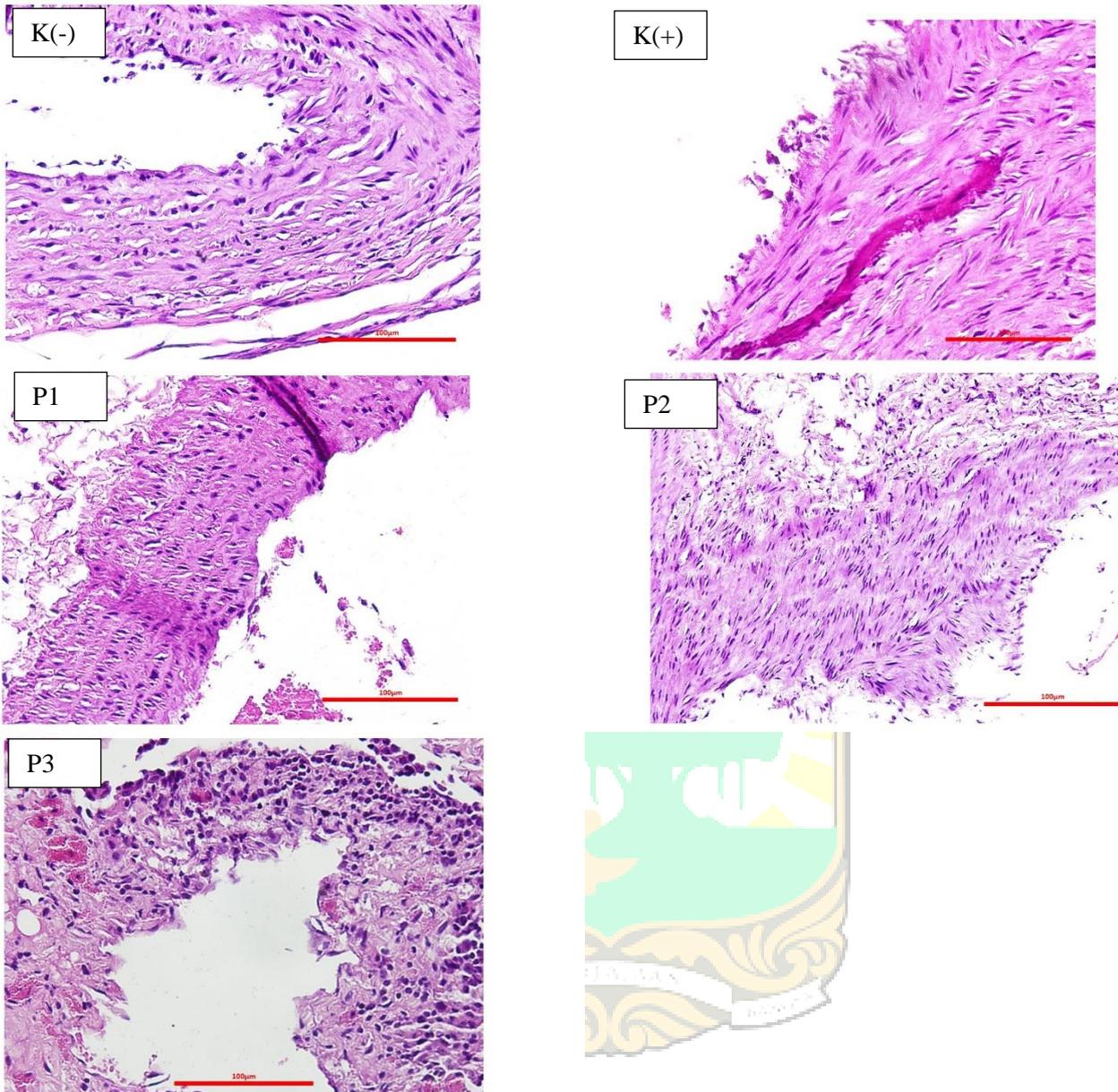
*Gambar 5.4 Histologi Miokardium. (A)Kelompok kontrol negatif. (B)Kelompok kontrol Positif. (C)Kelompok perlakuan 1. (D)Kelompok perlakuan 2. (E)kelompok perlakuan 3. Pewarnaan HE dengan perbesaran40x.*

Gambar 5.4 menunjukkan bahwa tidak ditemukannya gambaran jaringan sikatrik pada miokardium tikus model aterosklerosis, baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak buah pohon andalas.

## **5.6 Perubahan Ukuran Ketebalan Pembuluh Darah Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas**

Perbedaan gambaran histologi pembuluh darah kelompok penelitian dinilai berdasarkan ada atau tidaknya sel yang mengalami penebalan dan ada atau tidaknya aterosklerosis. Pengukuran ketebalan pembuluh darah arteri pada setiap kelompok penelitian kemudian ditentukan nilai rerata untuk dilihat apakah terjadi penebalan

pada tunika intima dan ditemukannya proses terbentuknya aterosklerosis.



*Gambar 5. 5 Histologi Pembuluh Darah. (A)Kelompok kontrol negatif. (B)Kelompok kontrol Positif. (C)Kelompok perlakuan 1. (D)Kelompok perlakuan 2. (E)kelompok perlakuan 3. Pewarnaan hematoxilin-eosin dengan perbesaran 40x.*

Pada gambar 5.3 memperlihatkan gambaran histopatologi pembuluh darah di miokardium tikus model aterosklerosis. Untuk mengetahui terjadinya peningkatan ketebalan pembuluh darah, dilakukan analisis melalui statistika. Pada pengukuran ketebalan pembuluh daraharteri didapatkan hasil rerata yang tertera di tabel 5.6 berikut.

**Tabel 5. 6 Rerata Ketebalan Pembuluh Darah Arteri**

Kelompok	Rerata ketebalan pembuluh darah arteri					
	Tikus 1	Tikus 2	Tikus 3	Tikus 4	Tikus 5	Tikus 6
<b>K-</b>	57,342	66,029	101,142	58,549	74,827	83,422
<b>K</b>	97,866	103,541	84,143	93,523	97,962	86,879
<b>+</b>						
<b>P1</b>	97,215	82,845	79,480	65,621	92,335	-
<b>P2</b>	80,489	84,990	86,054	76,328	97,779	95,924
<b>P3</b>	82,881	95,614	70,454	46,667	124,250	92,520

Keterangan tabel: K- = kontrol negatif, K+ = kontrol positif, P1= perlakuan1, P2 = perlakuan 2, P3 = perlakuan 3.

Pengujian selanjutnya adalah untuk mengetahui bermakna atau tidaknya perbedaan rerata ketebalan pembuluh darah arteri tikus model aterosklerosis pada tiap kelompok dengan menggunakan uji *One Way ANOVA*.

**Tabel 5. 8 Hasil analisis ketebalan pembuluh darah arteri pada semua kelompok**

Kelompok	n	Mean	P value
Kontrol Negatif	6	73,581	
Kontrol Positif	6	93,985	
Perlakuan 1	5	83,499	0,301
Perlakuan 2	6	86,927	
Perlakuan 3	6	85,397	

Keterangan: tabel diatas merupakan hasil deskriptif dan uji *One Way ANOVA* dari pengukuran ketebalan pembuluh darah arteri tikus pada semua kelompok.

Tabel diatas menunjukkan hasil rerata dari ketebalan pembuluh darah arteri dari kelima kelompok penelitian. Hasil pengujian didapatkan  $p = 0,301$  yang artinya tidak terdapat perbedaan rerata ketebalan pembuluh darah arteri pada semua kelompok yang bermakna. Untuk mengetahui perbedaan signifikansi pada masing masing kelompok dilakukan analisis lebih lanjut dengan menggunakan uji

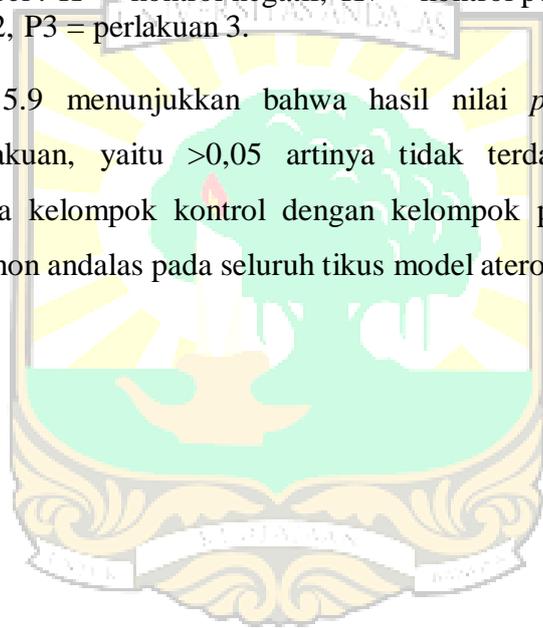
*Post Hoc Bonferroni.*

**Tabel 5.9 Hasil Uji Post Hoc Bonferroni Ketebalan Pembuluh Darah Arteri pada Semua Kelompok**

Kelompok	Rerata	Nilai p				
		K-	K+	P1	P2	P3
K-	73,581	-	0,353	1,000	1,000	1,000
K+	93,985	0,353	-	1,000	1,000	1,000
P1	83,499	1,000	1,000	-	1,000	1,000
P2	86,927	1,000	1,000	1,000	-	1,000
P3	85,397	1,000	1,000	1,000	1,000	-

Keterangan tabel : K- = kontrol negatif, K+ = kontrol positif, P1= perlakuan 1, P2 = perlakuan 2, P3 = perlakuan 3.

Tabel 5.9 menunjukkan bahwa hasil nilai *p value* pada semua kelompok perlakuan, yaitu  $>0,05$  artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak buah pohon andalas pada seluruh tikus model aterosklerosis ini.



## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

#### **6.1 Pengaruh Ligasi Arteri Karotis terhadap Perubahan Berat Jantung Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas**

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan dari ukuran berat jantung tikus model aterosklerosis pada semua kelompok. Tikus yang diberi makan HFD akan terjadi peningkatan konsumsi lemak yang berlebih menyebabkan kapasitas adiposit terlampaui sehingga kandungan TAG jantung lebih tinggi yang mana mewakili akumulasi lipid netral.<sup>45</sup> Tikus yang diberi *High Fat Diet* sekurang kurangnya selama 6 minggu akan terjadi hipertrofi jantung ringan dan peningkatan kandungan trigliserida. Hal tersebut menunjukkan paparan yang terus menerus terhadap kandungan lemak makanan yang tinggi bisa menyebabkan akumulasi lipid jantung.<sup>46</sup>

Pemberian dari ekstrak buah pohon andalas yang dilakukan pada penelitian ini tidak memberikan efek terhadap pengurangan berat jantung tikus model aterosklerosis akan tetapi memberikan efek peningkatan terhadap berat jantung tikus model aterosklerosis. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dalia I dkk pada tahun 2022. Penelitian ini menggunakan tikus *post* infark miokard dan diobati dengan *Morus macroura* Miq. selama 19 hari. Salah satu parameter yang diuji di penelitian ini adalah indeks berat jantung, tikus yang diobati dengan kandungan *morus macroura* miq. menunjukkan peningkatan indeks berat jantung dibanding kelompok kontrol.<sup>52</sup>

#### **6.2 Perubahan Hipertrofi pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas**

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan ukuran dari sel miokardium pada semua kelompok penelitian. Rerata peningkatan ukuran sel miokardium tertinggi terjadi pada kelompok kontrol positif, hal ini ditandai dengan pembesaran sel yang diikuti adanya perlemakan di sekitar sel. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh perlakuan ligasi pada arteri karotis dan pemberian *high fat diet* berdasarkan pengukuran. Pada kelompok perlakuan 2 dan 3 terjadi penurunan rata rata dengan perlakuan 2 memiliki rata rata terendah yaitu 16,8 dengan pemberian dosis 300 mg/dl.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Jordan dkk pada tahun 2008. Pemberian High Fat Diet selama 2 minggu didapatkan bahwa konsentrasi trigliserida dan asam lemak bebas tidak berbeda dengan tikus normal. Dalam perfusi jantung, detak jantung, curah jantung pada tikus yang diberikan *High Fat Diet* serupa dengan tikus yang normal. Pemberian makanan berlemak tinggi dalam kurun waktu yang singkat, terjadi perubahan oksidasi asam lemak miokard dan konsumsi oksigen tanpa adanya mitokondria. Oleh karena itu, peningkatan konsumsi oksigen merupakan konsekuensi dari perubahan metabolisme substrat. Asam lemak merupakan salah satu substrat yang kurang efisien dibanding glukosa yang mana asam lemak menghasilkan ATP per oksigen yang dikonsumsi lebih sedikit. Hal tersebut menyebabkan peningkatan pemanfaatan asam lemak pada jantung tikus yang diinduksi *High Fat Diet* akan meningkatkan konsumsi oksigen miokard.<sup>47</sup> Pada pemberian *High Fat Diet* yang dilakukan selama 6 minggu dapat menyebabkan perubahan profil lipid pada miokardium dengan durasi setiap minggunya. Metabolisme lipid miokard dipengaruhi oleh asam lemak makanan.<sup>48</sup> Pemberian *High Fat Diet* dalam jangka pendek dapat menimbulkan efek kardioprotektif terhadap cedera iskemia reperfusi. Dalam pemberian 24 jam, dikatakan bahwa *High Fat Diet* dapat menghasilkan pengurangan infark sebesar 50%.<sup>49</sup>

### **6.3 Gambaran Nekrosis pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas**

Pada penelitian ini, tidak ditemukan adanya nekrosis pada semua kelompok baik kontrol maupun perlakuan. Hal ini dapat terjadi karena waktu yang dibutuhkan suatu jaringan untuk bisa terjadi nekrosis membutuhkan waktu yang lama. Pada penelitian yang dilakukan oleh Xin-Yi Yeap pada tahun 2013, dikatakan bahwa nekrosis koagulasi merupakan bentuk utama dari kematian miosit. Terjadinya peningkatan pengikatan eosin dengan protein intrasitoplasma yang terdenaturasi sehingga menyebabkan eosinophilia jaringan nekrotik selama pewarnaan. Perkembangan vakuola miokard yang besar, mitokondria yang melebar dan cacat, penyusutan inti (piknosis) yang diperiksa pada tingkat ultrastruktur merupakan kematian sel akibat iskemia, hal ini memerlukan kurun waktu 6 bulan hingga terjadinya kematian miosit.<sup>54</sup>

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fishbein dkk,

pada tahun 2015. Penelitian tersebut melakukan pengligasian pada arteri koroner jantung tikus dan dilakukan selama 21 hari. Hasil dari penelitian tersebut mengatakan bahwa pada 24 jam pertama terdapat beberapa serat yang mengalami penipisan dan bergelombang serta dipisahkan oleh ruang yang kemungkinan terdapat edema interstitial. Dimulai dari hari ke-4 hingga 21 terjadi penyusutan zona nekrotik secara perlahan lahan serta tidak ditemukan adanya infiltrate seluler didaerah zona neurotik tersebut. pada hari ke-21 sel sel nekrotik hilang sepenuhnya.<sup>53</sup>

#### **6.4 Gambaran Lipofuscin pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas**

Pada penelitian ini, ditemukan gambaran lipofuscin di beberapa kelompok, salah satunya di kelompok perlakuan terlihat endapan pigmen coklat kekuningan diatas sel sel miokardium. Lipofuscin ditemukan pada serat miokard. Lipofuscin yang terjadi pada penelitian ini tidak ditemukan di semua kelompok, kemungkinan hal ini terjadi karena keterbatasan waktu dalam melakukan penelitian dan kurangnya faktor penuaan dari usia jantung tikus tersebut.

Lipofuscin merupakan pigmen kuning kecokelatan yang terdiri dari lemak, protein, dan logam yang sangat teroksidasi. Peningkatan akumulasi lipofuscin terjadi dibawah stress oksidatif dan oksigen reaktif yang dihasilkan akibat mitokondria yang rusak. lipofuscin memiliki kemampuan untuk menggabungkan logam transisi seperti besi dan tembaga sehingga berkemungkinan bersifat sitotoksik sebagian. penelitian ini menyatakan kadar lipofuscin yang tidak berubah pada kasus iskemia akut menunjukkan bahwa akumulasi lipofuscin tidak memilikipengaruh besar terhadap toleransi iskemia yang disebabkan oleh oklusi koroner akut.<sup>50</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Dalia I dkk, mengatakan bahwa kelainan lipid dan perubahan biokimia abnormal pada jantung dapat dihambat oleh efek kardioprotektif yang dimiliki oleh genus morus. Efek kardioprotektif yang dimiliki oleh genus morus seperti antosianin, cyaniding, dan turunannya dapat mengurangi mediator inflamasi dan menghambat disfungsi endotel.<sup>52</sup>

#### **6.5 Gambaran Jaringan Sikatrik pada Miokardium Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas**

Pada penelitian ini, tidak ditemukan adanya jaringan sikatrik pada semua kelompok baik kontrol maupun perlakuan. Jaringan sikatrik merupakan bentukan sel sel yang mengalami degeneratif dari sel sel yang rusak sehingga memerlukan waktu yang kronis untuk bisa tercapai hal ini.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Fang Yang, dkk disebutkan bahwa tidak ditemukan adanya perubahan yang signifikan pada tikus yang dilakukan ligasi pada arteri koroner antara tikus yang berusia 3 minggu dengan tikus berusia 6 bulan. Jaringan sikatrik terbentuk ketika miokardium mengalami infark miokard, biasanya terjadi 3 minggu setelah infark miokard terbentuk dan beberapa fibroblast akan terlihat di tepi infark.

#### **6.6 Perubahan Ukuran Ketebalan Pembuluh Darah Arteri Tikus Model Aterosklerosis Setelah Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas**

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan ukuran dari pembuluh darah Arteri pada kelompok penelitian K+, P1, P2, P3 dibanding dengan Kontrol negatif yang hanya diberikan pakan standar. Rerata peningkatan ukuran pembuluh darah Arteri di miokardium tertinggi terjadi pada kelompok kontrol positif. Hal ini ditandai dengan adanya penebalan dari tunika media pada pembuluh darah tersebut dan perlemakan disekitar pembuluh darah. Hal ini dapat terjadi karena pada kelompok kontrol positif, tikus dilakukan tindakan ligasi pada daerah arteri karotis dan diberi *High Fat Diet*. Pada tikus kelompok kontrol positif tampak gambaran histopatologi dengan kerusakan endotel dimana endotel sudah tidak beraturan, dan bentuk inti sel yang tidak beraturan, dengan dilakukannya ligasi pada arteri karotis dan pemberian *high fat diet* terjadi kerusakan endotel disekitar pembuluh darah dimana hal ini merupakan proses terjadinya aterosklerosis yang terlihat pada kelompok

kontrol (+).

Salah satu tanda kelainan vaskular yaitu disfungsi endotel yang ditunjukkan pada sirkulasi koroner dan perifer pada tikus yang diberi *High Fat Diet*. Pada tikus dengan pemberiann *High Fat Diet* jangka pendek tidak menunjukkan adanya hipertrofi kardiomiosit atau fibrosis. Peningkatan akumulasi lipid dalam kardiomiosit terdeteksi setelah 7 hari pemberian *High Fat Diet* dan tetap sama setelah pemberian 8 minggu berikutnya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Grzegorz Kwiatkowski dkk pada tahun 2021, bahwa tikus yang diberi High Fat Diet pada minggu 1, 2, dan 8 tidak menunjukkan adanya perubahan secara mikroskopis dibanding dengan kontrol, tidak ada perbedaan dalam deposisi kolagen antara hewan kontrol dan hewan yang diberi makan *High Fat Diet*.<sup>51</sup>

#### **6.7 Keterbatasan Penelitian**

Adapun keterbatasan pada penelitian ini adalah waktu yang relatif singkat yaitu 2 minggu dari dilakukan ligasi dan pemberian *High Fat Diet* serta 2 minggu diberikan Perlakuan dengan ekstrak buah pohon andalas sehingga peneliti tidak dapat menemukan kelainan lain seperti nekrosis dan sikatrik. Kekuatan ligasi yang dilakukan pada arteri karotis tikus juga berpengaruh terhadap hasil dari penelitian, sehingga besar kecilnya kekuatan dari ligasi menentukan berhasil atau tidaknya terbentuk aterosklerosis pada penelitian ini.

## **BAB 7**

### **PENUTUP**

#### **7.1 Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian yang dilakukan maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Terjadi perubahan peningkatan berat jantung tikus yang dilakukan ligasi pada arteri carotis dan diberi *High Fat Diet* serta pada semua kelompok yang diberi perlakuan, akan tetapi tidak ada pengaruh pemberian ekstrak buah andalas terhadap penurunan berat jantung tikus model aterosklerosis.
2. Tidak terdapat perubahan yang bermakna pada gambaran hipertrofi pada miokardium tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas.
3. Tidak ditemukan gambaran nekrosis pada miokardium tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas.
4. Ditemukan gambaran lipofuscin pada miokardium tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas.
5. Tidak ditemukan jaringan sikatrik pada miokardium tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas.
6. Tidak terdapat perubahan ukuran ketebalan pembuluh darah arteri karotis tikus model aterosklerosis setelah pemberian ekstrak buah pohon andalas.
7. Penelitian ini menunjukkan belum adanya efek proteksi ekstrak buah pohon andalas terhadap inflamasi pada tikus model aterosklerosis.
8. Penelitian ini belum menunjukkan adanya perubahan morfologi tetapi secara biokimia telah terjadi perubahan, yaitu terdeteksi gen ET-1 pada tikus model aterosklerosis ini.

#### **7.2 Saran**

1. Bagi peneliti selanjutnya agar dapat melakukan penelitian dengan waktu yang lebih lama, yaitu waktu setelah ligasi > 4 minggu dan pemberian *High Fat Diet* > 4 minggu.
2. Bagi peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat kerusakan kerusakan lain pada miokard, seperti perdarahan, degenerasi sel, dll.
3. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ligasi dan *High*

*Fat Diet* serta treatment ekstrak buah pohon andalas terhadap organ lain.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Alfarisi HAH, Mohamed ZBH, Ibrahim M Bin. Basic pathogenic mechanisms of atherosclerosis. *Egypt J Basic Appl Sci.* 2020 Jan 1;7(1):116–25.
2. RI MK. Laporan Provinsi Sumatera Barat RISKESDAS 2018. Padang; 2019.
3. Agustina Harahap R. PJK (Penyakit Jantung Koroner) dan SKA (Sindrome Koroner Akut) dari Prespektif Epidemiologi CHD (Coronary Heart Disease) and ACS (Acute Coronary Syndrome) from an Epidemiological Perspective. *J Kesehat Masy.* 6(1):54–65.
4. Shahjehan RD, Bhutta BS. Coronary Artery Disease. *StatPearls.* 2022.
5. Yu S, Kim SR, Jiang K, Ogrodnik M, Zhu XY, Ferguson CM, et al. Quercetin Reverses Cardiac Systolic Dysfunction in Mice Fed with a High-Fat Diet: Role of Angiogenesis. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021.
6. Silvis MJM, Demkes EJ, Fiolet ATL, Dekker M, Bosch L, van Hout GPJ, et al. Immunomodulation of the NLRP3 Inflammasome in Atherosclerosis, Coronary Artery Disease, and Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021;14(1):23–34.
7. Yang W, Lin J, Zhou J, Zheng Y, Jiang S, He S, et al. Innate Lymphoid Cells and Myocardial Infarction. *Front Immunol.* 2021;12(November):1–8.
8. Golforoush P, Yellon DM, Davidson SM. Mouse models of atherosclerosis and their suitability for the study of myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* [Internet]. 2020;115(6):1–24.
9. Parajuli, Priyanka; Goyal A. Stunned Myocardium. NCBI. 2022 [cited 2023 Feb 22].
10. Nam D, Ni CW, Rezvan A, Suo J, Budzyn K, Llanos A, et al. A model of disturbed flow-induced atherosclerosis in mouse carotid artery by partial ligation and a simple method of rna isolation from carotid endothelium. *J Vis Exp.* 2010;(40):1–3.

11. Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR. The histopathologic evolution of myocardial infarction. *Chest*. 1978;73(6):843–9.
12. Hilda Putri D, Hafids A, Sofani A, Susanti T. Potential of Andalas (*Morus macroura* Miq.) Ethanol Extract in Inhibiting the Microbial Growth [Internet].2020. Available from: <http://ejournal.unp.ac.id/index.php/bioscience/issue/>
13. Kurniawan D, Syamtoni IP, et al. Artikel penelitian Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap Gen ET-1 pada Tikus Model Aterosklerosis 2022;45(4).
14. Snell RS. Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran. 6th ed. Hartanto H, Listiawati E, Suyono Y joko, Susilawati, Nisa TM, Prawira J, et al., editors. Vol. 1. Jakarta: EGC; 2006. 101–106 p.
15. Rana JS, Arsenault BJ, Despres JP, Cote M, Talmud PJ. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women. *Eur Hear J*. 2011;336–44.
16. Paulsen FWJ. Sobotta. 24th ed. Liem IK, editor. Vol. 2. Jakarta: Elsevier ; 2019. 39–48 p.
17. Anatomy, Thorax, Heart Pulmonic Valve [Internet]. StatPearls. [cited 2023 Apr 5].
18. Sherwood L. Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem. 6th ed. Yesdelita N, editor. Vol. 1. Jakarta: EGC; 2011. 328–330 p.
19. Guyton AC. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Gruliow R, editor. Vol. 1. Amerika Serikat: Elsevier; 2011.
20. Mescher AL. Histologi Dasar Junqueira. 12th ed. Hartanto H, editor. Jakarta: EGC; 2011.
21. Lin YL. Hearth - Normal Histology [Internet]. National University of Singapore.[cited 2023 Feb 22].

22. Kurniawan A. Pengaruh Pemberian Larutan Iodium terhadap Gambaran Histologi Otot Jantung Tikus yang Diinduksi Timbal Asetat. Padang; 2022. (Repository).
23. R P, I J. Atherosclerosis [Internet]. StatPearls. Statpearls Publishing; 2022 [cited 2023 Jan 23].
24. WHO. Cardiovascular Disease [Internet]. WHO. 2021 [cited 2023 Jan 23].
25. RI MK. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta; 2019.
26. Kemenkes. Penyakit Jantung Koroner Didominasi Masyarakat Kota [Internet]. Kemenkes. 2021 [cited 2023 Jan 23].
27. Lusis AJ. Atherosclerosis [Internet]. nature. 2000 [cited 2023 Jan 23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826222/>
28. Jebari-Benslaiman S, Alloza I, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;38.
29. Simonetto C, Heier M, Peters A, Kaiser JC, Rospleszcz S. From Atherosclerosis to Myocardial Infarction: A Process-Oriented Model Investigating the Role of Risk Factors. *Am J Epidemiol.* 2022;191(10):1766–75.
30. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(14):2751–69.
31. Dimitrov I V., Kamenov VI, Boyadjiev NP, Georgieva KN, Bivolarska A V., Draganova-Filipova MN, et al. Impact of a High-fat Diet on the Development of Chronic Inflammation in Heart of Wistar rats. *Folia Med (Plovdiv).* 2019;61(3):404–10.
32. Huang NK, Bůžková P, Matthan NR, Djoussé L, Hirsch CH, Kizer JR, et al.

Associations of serum nonesterified fatty acids with coronary heart disease mortality and nonfatal myocardial infarction: The chs (cardiovascular health study) cohort. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6).

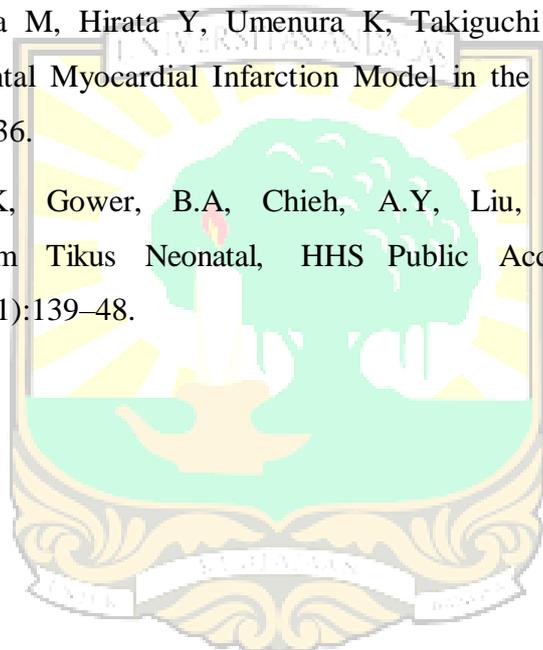
33. Han Q, Yeung SC, Ip MSM, Mak JCW. Dysregulation of cardiac lipid parameters in high-fat high-cholesterol diet-induced rat model 11 *Medical and Health Sciences* 1102 *Cardiorespiratory Medicine and Haematology. Lipids Health Dis.* 2018;17(1):1–10.
34. Michaud K, Basso C, d’Amati G, Giordano C, Kholová I, Preston SD, et al. Diagnosis of myocardial infarction at autopsy: AECVP reappraisal in the light of the current clinical classification. *Virchows Arch.* 2020;476(2):179–94.
35. Stevens A, Lowe J, Young B. *Basic Histopatology A Colour Atlas and Text.* fourth. Deakin PJ, editor. Elsevier; 2002. 104–106 p.
36. Alhadi D, Zulmardi. Sebaran Spasial Andalas (*Morus macraura* Miq.) di Kawasan Hutan Konservasi Taman Nasional Kerinci Seblat. *Strofor J.* 2021;5.
37. Jasmansyah. Fitokimia, Aktivitas Sitotoksik dan Antimikroba Metabolit Sekunder dari Kulit Batang dan Kultur Akar *Morus macroura* Miq (ANDALAS). Perpustakaan Digital ITB [Internet]. 2019; <https://digilib.itb.ac.id/index.php/gdl/view/37702>
38. Hafez SS, Hassan WHB, Hamdan DI, Karousa MM. *European Journal of Floral and Extrafloral Nectaries of Morus macroura* Miq (Family Moraceae) Cultivated in Egypt. 2019;6(9):118–37.
39. Hamdan DI, Hafez SS, Hassan WHB, Morsi MM, Khalil HMA, Ahmed YH, et al. depressive effects of *Morus macroura* Miq . leaves and stem branches dichloromethane fractions on. 2022;3476–93.
40. Jasmansyah, Hakim Euis H, Syah Yana M. Antibacterial constituents from *Morus macroura*. *Res J Chem Environ.* 2019;23(11):37–40.
41. Naik R, Harmalkar DS, Xu X, Jang K, Lee K. Bioactive benzofuran derivatives: Moracins A-Z in medicinal chemistry. *Eur J Med Chem*

[Internet].2015;90:379–93.<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.047>

42. Soekamto NH, Achmad SA, Ghisalberti EL, Hakim EH, Syah YM. Lunularin and Oxyresveratrol: Two Stilbene Derivatives from *Morus macroura*. *Indones J Chem*. 2010;5(3):207–10.
43. Salama RM, Darwish SF, El Shaffei I, Elmongy NF, Afifi MS, Abdel-Latif GA. Protective effect of *Morus macroura* Miq. fruit extract against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats: Involvement of miRNA-223 and TNF $\alpha$ /NF $\kappa$ B/NLRP3 inflammatory pathway. *bioRxiv*. 2020;1–26.
44. Farrag EK, Kassem MES, Bayoumi D, Shaker SE, Afifi MS. Phytochemical study, phenolic profile and antigastric ulcer activity of *Morus macroura* Miq. fruits extract. *J Appl Pharm Sci*. 2017;7(5):152–60.
45. Pakiet A, Jakubiak A, Mierzejewska P, Zwara A, Liakh I, Sledzinski T, et al. The effect of a high-fat diet on the fatty acid composition in the hearts of mice. *Nutrients*. 2020;12(3):1–20.
46. Ouwens DM, Boer C, Fodor M, De Galan P, Heine RJ, Maassen JA, et al. Cardiac dysfunction induced by high-fat diet is associated with altered myocardial insulin signalling in rats. *Diabetologia*. 2005;48(6):1229–37.
47. Wright JJ, Kim J, Buchanan J, Boudina S, Sena S, Bakirtzi K, et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc Res*. 2009;82(2):351–60.
48. Harasim E, Stępek T, Konstantynowicz-Nowicka K, Baranowski M, Górski J, Chabowski A. Myocardial lipid profiling during time course of high fat diet and its relationship to the expression of fatty acid transporters. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(3):1147–58.
49. Haar L, Ren X, Liu Y, Koch SE, Goines J, Tranter M, et al. Acute consumption of a high-fat diet prior to ischemia-reperfusion results in cardioprotection through NF- $\kappa$ B-dependent regulation of autophagic pathways. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2014;307(12):H1705–13.
50. Kakimoto Y, Okada C, Kawabe N, Sasaki A, Tsukamoto H, Nagao R, et al.

Myocardial lipofuscin accumulation in ageing and sudden cardiac death. *Sci Rep* [Internet].2019;9(1):1–8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-40250-0>

51. Kwiatkowski G, Bar A, Jaształ A, Chłopicki S. MRI-based in vivo detection of coronary microvascular dysfunction before alterations in cardiac function induced by short-term high-fat diet in mice. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98401-1>
52. Hamdan DI, Hafez SS, Hassan WHB, Morsi MM, Khalil HMA, Ahmed YH, et al. depressive effects of *Morus macroura* Miq . leaves and stem branches dichloromethane fractions on. 2022;3476–93.
53. Nakashima M, Hirata Y, Umenura K, Takiguchi Y, Uematsu T. New Experimental Myocardial Infarction Model in the Rat. *Jpn J Pharmacol*. 1993;61:236.
54. Sweatt,S.K, Gower, B.A, Chieh, A.Y, Liu, Y, Li L. Ekstraksi Miokardium Tikus Neonatal, HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.



## LAMPIRAN

### Lampiran 1. 1 Master Tabel

#### BERAT JANTUNG TIKUS

	K(-)	K(+)	P1	P2	P3
1	0,4352	0,7367	0,713	0,5917	0,6226
2	0,4317	0,6734	0,7934	0,876	0,7806
3	0,4541	0,5917	0,8647	0,9381	0,6892
4	0,4528	0,5977	0,6248	0,6697	0,6981
5	0,4727	0,6183	0,5361	0,6321	0,8907
6	0,4734	0,7292		0,7491	0,5842

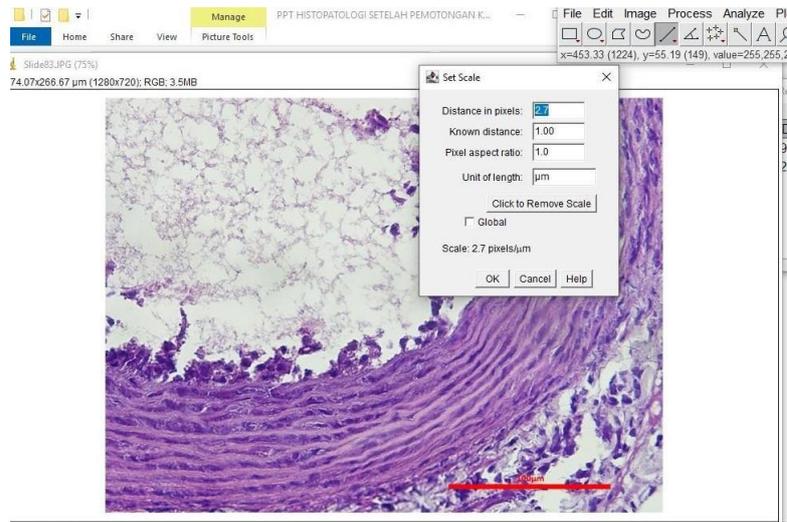
#### UKURAN SEL MIOKARDIUM

	40X (1)	40X(2)	40X(3)	40X(4)	40X(5)
K(-)1	12,228	16,634	16,501	15,226	10,899
K(-)2	12,857	16,080	9,658	13,380	14,610
K(-)3	19,334	16,736	16,634	12,669	13,010
K(-)4	13,220	14,591	13,583	13,354	16,372
K(-)5	13,664	16,233	18,640	13,583	14,079
K(-)6	13,095	18,295	20,370	18,332	20,157
K(+1)	16,233	15,757	18,299	19,066	19,556
K(+2)	21,481	20,488	15,696	17,607	14,815
K(+3)	20,691	18,493	19,259	21,111	23,854
K(+4)	13,942	20,770	22,002	18,885	22,957
K(+5)	17,407	15,909	11,967	17,916	17,689
K(+6)	11,590	20,014	15,239	12,450	20,958
P(1)1	11,535	11,944	18,961	19,163	20,889
P(1)2	14,930	13,047	18,522	20,754	13,976
P(1)3	22,336	27,007	22,299	21,344	23,141
P(1)4	16,271	19,713	18,272	17,411	20,964
P(1)5	21,111	14,675	15,560	15,454	18,118
P(2)1	10,476	15,472	14,930	12,261	13,251
P(2)2	15,311	15,770	18,684	15,472	10,370
P(2)3	24,623	19,273	16,518	23,845	13,659
P(2)4	19,120	17,073	18,885	12,963	14,787
P(2)5	17,839	21,163	17,470	20,031	19,134
P(2)6	14,875	16,646	20,770	17,053	17,543
P(3)1	18,874	16,646	15,560	11,535	20,000
P(3)2	23,808	18,552	15,131	19,048	15,507
P(3)3	11,142	16,835	13,779	13,482	16,439
P(3)4	14,652	15,239	14,610	18,743	16,667
P(3)5	23,322	15,185	20,434	11,571	14,907
P(3)6	25,915	16,584	17,916	17,125	22,385

### UKURAN KETEBALAN ARTERI KORONER

	40X (1)	40X (2)	40X (3)	40X (4)	40X (5)
K(-)1	44,327	42,969	51,885	60,443	87,087
K(-)2	98,316	55,060	69,489	47,120	60,161
K(-)3	120,73 8	75,940	117,171	105,34 4	86,519
K(-)4	61,985	75,200	52,012	52,122	51,427
K(-)5	76,008	64,437	82,855	84,984	65,849
K(-)6	80,890	91,484	81,522	81,732	81,481
K(+1)	103,37 8	122,646	76,037	101,66 2	86,609
K(+2)	98,427	106,811	123,702	78,606	110,161
K(+3)	97,879	94,818	68,639	68,741	90,636
K(+4)	88,525	80,168	112,149	96,303	90,468
K(+5)	104,70 5	110,409	78,750	94,110	101,838
K(+6)	53,029	77,145	118,519	107,17 0	78,532
P(1)1	102,36 4	93,181	97,789	81,381	111,358
P(1)2	115,92 6	93,999	71,708	54,996	77,595
P(1)3	55,278	99,729	93,242	58,537	90,616
P(1)4	42,491	52,153	79,630	57,530	96,299
P(1)5	80,832	108,427	95,929	90,846	85,639
P(2)1	79,623	81,704	80,253	80,219	80,646
P(2)2	90,744	93,715	57,727	73,886	108,879
P(2)3	104,49 8	93,457	60,759	99,601	71,956
P(2)4	96,502	85,043	48,282	74,290	77,523
P(2)5	92,549	97,228	93,496	87,486	118,134
P(2)6	76,681	161,985	65,564	107,58 9	67,803
P(3)1	94,092	90,657	84,172	94,223	51,259
P(3)2	89,345	109,506	84,478	68,223	126,520
P(3)3	79,467	69,013	48,468	93,239	62,085
P(3)4	51,513	47,142	40,589	35,943	58,148
P(3)5	126,77 3	165,037	105,916	139,54 3	83,979
P(3)6	87,971	111,068	82,966	75,339	105,256

## Lampiran 1. 2 Pemeriksaan Histopatologi



Results

File	Edit	Font	Results					
	Area	Mean	StdDev	Min	Max	Angle	Length	
29	3.444	187.020	16.194	155.051	214.410	81.254	9.395	
30	3.827	186.589	20.165	119.468	213.820	-1.005	10.180	
31	6.859	171.820	21.541	121.171	213.345	35.942	18.299	
32	5.624	170.430	24.590	101.390	224.750	73.856	14.652	
33	4.938	151.791	30.650	82.803	232.667	70.017	13.005	
34	5.761	218.944	26.214	159.456	251.855	64.058	15.239	
35	5.487	173.971	28.831	103.669	235.059	120.466	14.610	
36	3.292	173.064	44.955	86.337	240.999	-74.745	8.446	
37	7.133	185.499	9.978	150.667	207.096	29.604	18.743	
38	3.429	165.673	22.428	130.185	207.824	146.976	8.835	
39	6.310	156.196	21.760	114.120	214.493	126.870	16.667	
40	4.209	195.394	14.314	164.105	233.333	16.189	11.529	
41	2.679	190.296	39.822	125.158	239.020	84.144	7.001	
42	8.779	187.277	22.701	126.654	233.333	10.061	23.322	
43	4.664	199.386	37.427	103.000	254.333	91.736	12.228	
44	5.761	200.794	19.496	159.333	247.333	0.000	15.185	
45	7.682	205.885	22.815	147.882	245.711	136.469	20.434	
46	4.390	176.869	26.178	86.667	202.258	39.806	11.571	
47	3.292	183.528	45.569	85.000	241.667	90.000	8.519	
48	5.624	173.782	31.508	104.727	249.667	63.435	14.907	
49	5.102	205.825	19.660	166.367	244.000	73.443	13.786	
50	9.739	192.423	23.241	103.237	231.000	149.036	25.915	
51	6.310	206.227	20.553	138.287	250.667	156.297	16.584	
52	6.722	191.707	25.603	140.333	243.000	97.125	17.916	
53	4.252	218.034	23.593	139.667	246.889	80.538	11.264	
54	6.447	182.459	23.908	135.706	218.522	158.429	17.125	
55	7.133	186.782	46.796	57.333	236.000	90.000	18.889	
56	8.368	194.654	27.550	141.828	252.667	51.044	22.385	

## Lampiran 1. 3 Hasil Analisis

### DataExplore

#### 1. Berdasarkan Berat Jantung

##### Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Perbedaan berat jantung tikus	K(-)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
	K(+)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
	P1	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
	P2	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
	P3	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%

##### Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perbedaan berat jantung tikus	K(-)	,196	6	,200*	,890	6	,320
	K(+)	,229	6	,200*	,864	6	,202
	P1	,147	5	,200*	,982	5	,947
	P2	,198	6	,200*	,919	6	,501
	P3	,213	6	,200*	,951	6	,751

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

De scriptive s

KODEBJ			Statistic	Std. Error	
Perbedaan berat jantung tikus	K(-)	Mean	,453317	,0072467	
		95% Confidence Interval for Mean			
		Low er Bound	,434688		
		Upper Bound	,471945		
		5% Trimmed Mean	,453402		
		Median	,453450		
		Variance	,000		
		Std. Deviation	,0177507		
		Minimum	,4317		
	Maximum	,4734			
	Range	,0417			
	Interquartile Range	,0386			
	Skew ness	-,036	,845		
	Kurtosis	-1,809	1,741		
	K(+)	K(+)	Mean	,657833	,0265255
			95% Confidence Interval for Mean		
			Low er Bound	,589647	
			Upper Bound	,726019	
			5% Trimmed Mean	,657126	
Median			,645850		
Variance			,004		
Std. Deviation			,0649738		
Minimum			,5917		
Maximum		,7367			
Range		,1450			
Interquartile Range		,1349			
Skew ness		,316	,845		
Kurtosis		-2,348	1,741		
P1		P1	Mean	,706400	,0584517
			95% Confidence Interval for Mean		
			Low er Bound	,544112	
			Upper Bound	,868688	
			5% Trimmed Mean	,707067	
	Median		,713000		
	Variance		,017		
	Std. Deviation		,1307020		
	Minimum		,5361		
	Maximum	,8647			
	Range	,3286			
	Interquartile Range	,2486			
	Skew ness	-,160	,913		
	Kurtosis	-1,272	2,000		
	P2	P2	Mean	,741583	,0566585
			95% Confidence Interval for Mean		
			Low er Bound	,595938	
			Upper Bound	,887229	
			5% Trimmed Mean	,738993	
Median			,705800		
Variance			,019		
Std. Deviation			,1387844		
Minimum			,5917		
Maximum		,9381			
Range		,3464			
Interquartile Range		,2695			
Skew ness		,557	,845		
Kurtosis		-1,546	1,741		
P3		P3	Mean	,710900	,0453397
			95% Confidence Interval for Mean		
			Low er Bound	,594351	
			Upper Bound	,827449	
			5% Trimmed Mean	,707950	
	Median		,693650		
	Variance		,012		
	Std. Deviation		,1110591		
	Minimum		,5842		
	Maximum	,8907			
	Range	,3065			
	Interquartile Range	,1951			
	Skew ness	,748	,845		
	Kurtosis	,134	1,741		

### Test of Homogeneity of Variances

Perbedaan berat jantung tikus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,367	4	24	,025

### ANOVA

Perbedaan berat jantung tikus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,321	4	,080	7,731	,000
Within Groups	,249	24	,010		
Total	,570	28			



### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Perbedaan berat jantung tikus

Tamhane

(I) KODE BJ	(J) KODE BJ	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K(-)	K(+)	-,2045167*	,0274975	,004	-,325272	-,083761
	P1	-,2530833	,0588992	,113	-,572834	,066667
	P2	-,2882667*	,0571200	,035	-,554243	-,022290
	P3	-,2575833*	,0459152	,021	-,469202	-,045965
K(+)	K(-)	,2045167*	,0274975	,004	,083761	,325272
	P1	-,0485667	,0641888	,999	-,333473	,236339
	P2	-,0837500	,0625603	,919	-,333394	,165894
	P3	-,0530667	,0525289	,985	-,252992	,146858
P1	K(-)	,2530833	,0588992	,113	-,066667	,572834
	K(+)	-,0485667	,0641888	,999	-,236339	,333473
	P2	-,0351833	,0814051	1,000	-,336176	,265809
	P3	-,0045000	,0739749	1,000	-,287339	,278339
P2	K(-)	,2882667*	,0571200	,035	,022290	,554243
	K(+)	,0837500	,0625603	,919	-,165894	,333394
	P1	,0351833	,0814051	1,000	-,265809	,336176
	P3	,0306833	,0725663	1,000	-,231525	,292892
P3	K(-)	,2575833*	,0459152	,021	,045965	,469202
	K(+)	,0530667	,0525289	,985	-,146858	,252992
	P1	,0045000	,0739749	1,000	-,278339	,287339
	P2	-,0306833	,0725663	1,000	-,292892	,231525

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

## 2. Berdasarkan Rerata Sel Miokardium

Case Processing Summary

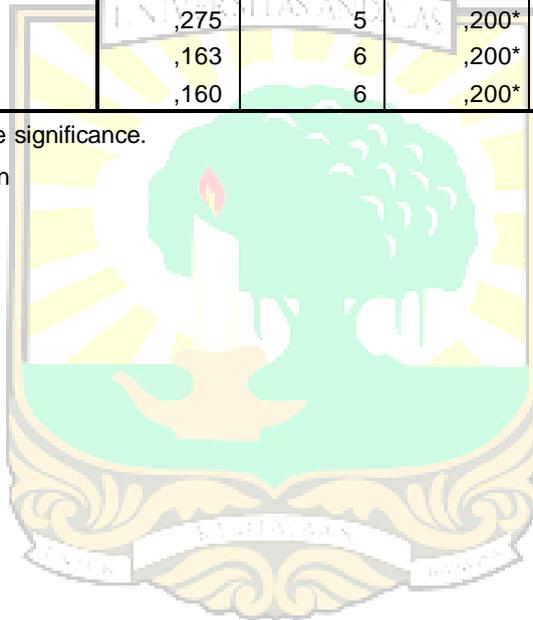
KODE HIPERTROFI		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Perbedaan Ukuran Sel Miokardium	K(-)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
	K(+)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
	P(1)	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
	P(2)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
	P(3)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%

Tests of Normality

KODE HIPERTROFI		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perbedaan Ukuran Sel Miokardium	K(-)	,215	6	,200*	,912	6	,448
	K(+)	,179	6	,200*	,923	6	,525
	P(1)	,275	5	,200*	,785	5	,061
	P(2)	,163	6	,200*	,958	6	,807
	P(3)	,160	6	,200*	,989	6	,987

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



**De scriptive s**

KODEHIPERTROFI			Statistic	Std. Error	
Perbedaan Ukuran Sel Miokardium	K(-)	Mean	15,12533	,672841	
		95% Confidence Interval for Mean	13,39574		
		Lower Bound	16,85493		
		Upper Bound			
		5% Trimmed Mean	15,06331		
		Median	14,76900		
		Variance	2,716		
		Std. Deviation	1,648117		
		Minimum	13,317		
		Maximum	18,050		
		Range	4,733		
		Interquartile Range	2,232		
		Skew ness	1,202		,845
		Kurtosis	1,819		1,741
	K(+)	Mean	18,07000	,758535	
		95% Confidence Interval for Mean	16,12012		
		Lower Bound	20,01988		
		Upper Bound			
		5% Trimmed Mean	18,03711		
		Median	17,89950		
		Variance	3,452		
		Std. Deviation	1,858023		
		Minimum	16,050		
		Maximum	20,682		
		Range	4,632		
		Interquartile Range	3,808		
		Skew ness	,337		,845
		Kurtosis	-1,359		1,741
	P(1)	Mean	18,29580	1,294307	
		95% Confidence Interval for Mean	14,70223		
		Lower Bound	21,88937		
		Upper Bound			
		5% Trimmed Mean	18,13583		
		Median	16,98400		
		Variance	8,376		
		Std. Deviation	2,894157		
		Minimum	16,246		
		Maximum	23,225		
		Range	6,979		
		Interquartile Range	4,504		
		Skew ness	1,772		,913
		Kurtosis	3,071		2,000
	P(2)	Mean	16,84217	,979220	
		95% Confidence Interval for Mean	14,32500		
		Lower Bound	19,35933		
		Upper Bound			
		5% Trimmed Mean	16,88785		
		Median	16,97150		
		Variance	5,753		
		Std. Deviation	2,398588		
		Minimum	13,278		
		Maximum	19,584		
		Range	6,306		
		Interquartile Range	4,581		
		Skew ness	-,385		,845
		Kurtosis	-,878		1,741
	P(3)	Mean	17,05300	,801078	
		95% Confidence Interval for Mean	14,99376		
		Lower Bound	19,11224		
		Upper Bound			
		5% Trimmed Mean	17,04111		
		Median	16,80350		
		Variance	3,850		
		Std. Deviation	1,962233		
		Minimum	14,335		
		Maximum	19,985		
		Range	5,650		
		Interquartile Range	3,233		
		Skew ness	,248		,845
		Kurtosis	,042		1,741

### Test of Homogeneity of Variances

Perbedaan Ukuran Sel Miokardium

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,456	4	24	,767

### ANOVA

Perbedaan Ukuran Sel Miokardium

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	36,481	4	9,120	1,948	,135
Within Groups	112,365	24	4,682		
Total	148,847	28			

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Perbedaan Ukuran Sel Miokardium

Bonferroni

(I) KODE HIPERTROFI	(J) KODE HIPERTROFI	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K(-)	K(+)	-2,944667	1,249251	,269	-6,80549	,91616
	P(1)	-3,170467	1,310225	,235	-7,21974	,87880
	P(2)	-1,716833	1,249251	1,000	-5,57766	2,14399
	P(3)	-1,927667	1,249251	1,000	-5,78849	1,93316
K(+)	K(-)	2,944667	1,249251	,269	-,91616	6,80549
	P(1)	-,225800	1,310225	1,000	-4,27507	3,82347
	P(2)	1,227833	1,249251	1,000	-2,63299	5,08866
	P(3)	1,017000	1,249251	1,000	-2,84383	4,87783
P(1)	K(-)	3,170467	1,310225	,235	-,87880	7,21974
	K(+)	-,225800	1,310225	1,000	-3,82347	4,27507
	P(2)	1,453633	1,310225	1,000	-2,59564	5,50290
	P(3)	1,242800	1,310225	1,000	-2,80647	5,29207
P(2)	K(-)	1,716833	1,249251	1,000	-2,14399	5,57766
	K(+)	-1,227833	1,249251	1,000	-5,08866	2,63299
	P(1)	-1,453633	1,310225	1,000	-5,50290	2,59564
	P(3)	-,210833	1,249251	1,000	-4,07166	3,64999
P(3)	K(-)	1,927667	1,249251	1,000	-1,93316	5,78849
	K(+)	-1,017000	1,249251	1,000	-4,87783	2,84383
	P(1)	-1,242800	1,310225	1,000	-5,29207	2,80647
	P(2)	-,210833	1,249251	1,000	-3,64999	4,07166

### 3. Berdasarkan Rerata Ketebalan Pembuluh Darah Arteri

Case Processing Summary

KODE ARTERI		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Perbedaan	K(-)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
Ukuran Ketebalan	K(+)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
Pembuluh Darah	P1	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
	P2	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
	P3	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%

Tests of Normality

KODE ARTERI		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perbedaan	K(-)	,170	6	,200*	,920	6	,502
Ukuran Ketebalan	K(+)	,201	6	,200*	,945	6	,700
Pembuluh Darah	P1	,172	5	,200*	,964	5	,837
	P2	,208	6	,200*	,930	6	,578
	P3	,181	6	,200*	,984	6	,970

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

De scriptive s

KODEARTERI			Statistic	Std. Error	
Perbedaan Ukuran Ketebalan Pembuluh Darah	K(-)	Mean	73,58183	6,836225	
		95% Confidence Interval for Mean	Low er Bound		56,00876
			Upper Bound		91,15491
		5% Trimmed Mean	72,95293		
		Median	70,51800		
		Variance	280,404		
		Std. Deviation	16,745262		
		Minimum	57,342		
		Maximum	101,142		
		Range	43,800		
		Interquartile Range	29,605		
		Skew ness	,882		,845
		Kurtosis	,070		1,741
			K(+)		Mean
95% Confidence Interval for Mean	Low er Bound			86,27721	
	Upper Bound			101,69412	
5% Trimmed Mean	94,00163				
Median	95,69450				
Variance	53,954				
Std. Deviation	7,345331				
Minimum	84,143				
Maximum	103,541				
Range	19,398				
Interquartile Range	13,162				
Skew ness	-,241			,845	
Kurtosis	-1,261			1,741	
P1				Mean	83,49920
		95% Confidence Interval for Mean	Low er Bound	68,26152	
			Upper Bound	98,73688	
		5% Trimmed Mean	83,73044		
		Median	82,84500		
		Variance	150,602		
		Std. Deviation	12,271986		
		Minimum	65,621		
		Maximum	97,215		
		Range	31,594		
		Interquartile Range	22,225		
		Skew ness	-,566	,913	
		Kurtosis	-,069	2,000	
		P2		Mean	86,92733
95% Confidence Interval for Mean	Low er Bound			78,05960	
	Upper Bound			95,79507	
5% Trimmed Mean	86,91331				
Median	85,52200				
Variance	71,403				
Std. Deviation	8,450002				
Minimum	76,328				
Maximum	97,779				
Range	21,451				
Interquartile Range	16,939				
Skew ness	,269			,845	
Kurtosis	-1,476			1,741	
P3				Mean	85,39767
		95% Confidence Interval for Mean	Low er Bound	58,05462	
			Upper Bound	112,74072	
		5% Trimmed Mean	85,39091		
		Median	87,70050		
		Variance	678,863		
		Std. Deviation	26,055004		
		Minimum	46,667		
		Maximum	124,250		
		Range	77,583		
		Interquartile Range	38,266		
		Skew ness	-,023	,845	
		Kurtosis	,725	1,741	

**Test of Homogeneity of Variances**

Perbedaan Ukuran Ketebalan Pembuluh Darah

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,968	4	24	,132

**ANOVA**

Perbedaan Ukuran Ketebalan Pembuluh Darah

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1298,909	4	324,727	1,293	,301
Within Groups	6025,524	24	251,063		
Total	7324,433	28			

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Perbedaan Ukuran Ketebalan Pembuluh Darah

Bonferroni

(I) KODE ARTERI	(J) KODE ARTERI	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K(-)	K(+)	-20,403833	9,148105	,353	-48,67618	7,86851
	P1	-9,917367	9,594614	1,000	-39,56965	19,73492
	P2	-13,345500	9,148105	1,000	-41,61784	14,92684
	P3	-11,815833	9,148105	1,000	-40,08818	16,45651
K(+)	K(-)	20,403833	9,148105	,353	-7,86851	48,67618
	P1	10,486467	9,594614	1,000	-19,16582	40,13875
	P2	7,058333	9,148105	1,000	-21,21401	35,33068
	P3	8,588000	9,148105	1,000	-19,68434	36,86034
P1	K(-)	9,917367	9,594614	1,000	-19,73492	39,56965
	K(+)	-10,486467	9,594614	1,000	-40,13875	19,16582
	P2	-3,428133	9,594614	1,000	-33,08042	26,22415
	P3	-1,898467	9,594614	1,000	-31,55075	27,75382
P2	K(-)	13,345500	9,148105	1,000	-14,92684	41,61784
	K(+)	-7,058333	9,148105	1,000	-35,33068	21,21401
	P1	3,428133	9,594614	1,000	-26,22415	33,08042
	P3	1,529667	9,148105	1,000	-26,74268	29,80201
P3	K(-)	11,815833	9,148105	1,000	-16,45651	40,08818
	K(+)	-8,588000	9,148105	1,000	-36,86034	19,68434
	P1	1,898467	9,594614	1,000	-27,75382	31,55075
	P2	-1,529667	9,148105	1,000	-29,80201	26,74268

## Lampiran 1. 4 Izin Penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,  
RISET DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ANDALAS  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
**KOMISI ETIK PENELITIAN**

Alamat : Kampus Universitas Andalas, Limau Manis Padang Kode Pos 25163  
Telepon : 0751-31746, Faksimile : 0751-32838, Dekan : 0751-39844  
Laman : <http://fk.unand.ac.id> e-mail : [dekanat@fk.unand.ac.id](mailto:dekanat@fk.unand.ac.id)

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
**DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL**

No : 245/UN.16.2/KEP-FK/2023

Tim Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dalam upaya melindungi Hak Azasi dan Kesejahteraan Subjek Penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul :  
(*The Research Ethics Committee Faculty of Medicine Universitas Andalas, in order to protect human rights and welfare of medical/health research subject, has carefully reviewed the research protocol entitled*) :

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.)  
Terhadap Gambaran Histopatologi Miokardium pada Tikus Model Aterosklerosis**

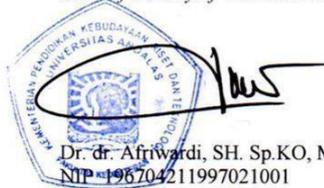
Nama Peneliti Utama : Intan Putri Syamtoni  
*Principal Researcher*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas  
*Institution*

**Protokol Penelitian tersebut dapat disetujui pelaksanaannya**  
*and approved the research protocol.*

Padang, 26 Mei 2023

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
*Dean of Faculty of Medicine Universitas Andalas*



Dr. dr. Afriwardi, SH, Sp.KO, MA  
NIP. 196704211997021001

Ketua  
*Chairman*

Dr. dr. Yuliarni Syafrita, Sp.S (K)  
NIP. 196407081991032001

**Keterangan/notes:**

Keterangan lolos kaji etik ini berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan.  
*This ethical approval is effective for one year from the due date.*

Jika ada kejadian serius yang tidak diinginkan (KTD) harus segera dilaporkan ke Komisi Etik Penelitian.  
*If there are Serious Adverse Events (SAE) should be immediately reported to the Research Ethics Committee.*



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,  
RISET, DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ANDALAS  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Kampus Universitas Andalas Limau Manis Padang, Sumatera Barat 25163  
Telepon : +62 751-31746, Faksimile. : +62 0751-32838, Dekan : +61 751-39844  
Laman ; <http://fk.unand.ac.id> e-mail : [dekanat@fk.Unand.ac.id](mailto:dekanat@fk.Unand.ac.id)

Nomor : B-2679 /UN16.02.WD1/PP/Prodi.Kedokteran/2023

06 Juni 2023

Lamp :-

Hal : Izin Pelaksanaan Penelitian

Yth.

Dekan Fakultas Kedokteran

Di

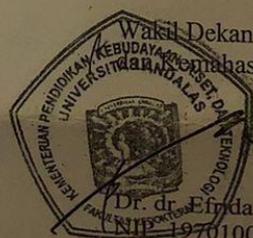
Padang

Sehubungan dengan akan dilaksanakannya penelitian untuk pembuatan Tugas Akhir Mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan Judul "Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Pohon Andalas (*Morus macroura* Miq) terhadap Gambaran Histopatologi Miokardium pada Tikus Model Aterosklerosis" oleh :

Nama : Intan Putri Syamtoni  
BP : 2010312079  
Alamat : Jl. Dalam Gadung Lubuk Begalung No. 40 Padang  
No.HP/E-mail : 082170928906 /intansyamtoni@gmail.com  
Pembimbing : 1. Dr.dr. Henny Mulyani, Sp.PA, M.Biomed  
2. dr. Rita Hamdani, Sp.JP (K), FIHA

Maka dimohonkan kesediaan Bapak untuk dapat mengizinkan dan memfasilitasi mahasiswa tersebut dalam pelaksanaan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang dengan memperhatikan protokol kesehatan.

Demikianlah Kami sampaikan, atas bantuan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.



Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan,

Dr. dr. Efrida, Sp.PK(K), M.Kes  
NIP. 19701002 199903 2 002

Tembusan :

1. Kepala Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

# Skripsi Intan Putri Syamtoni

## ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

5%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1

[jurnal.mka.fk.unand.ac.id](http://jurnal.mka.fk.unand.ac.id)

Internet Source

2%

2

Submitted to Keimyung University

Student Paper

2%

3

[es.scribd.com](http://es.scribd.com)

Internet Source

2%

4

Submitted to Ho Chi Minh University of  
Technology and Education

Student Paper

1%

5

[jikesi.fk.unand.ac.id](http://jikesi.fk.unand.ac.id)

Internet Source

1%

6

[scholar.unand.ac.id](http://scholar.unand.ac.id)

Internet Source

1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography Off