

**PENGARUH EKSTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) TERHADAP
MORFOLOGI MIOKARDIUM PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

SKRIPSI

Oleh :

**AFINA HASNA
1858011024**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

**PENGARUH EKSTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) TERHADAP
MORFOLOGI MIOKARDIUM PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

Oleh

**AFINA HASNA
1858011024**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

Judul Skripsi : **PENGARUH EKSTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) TERHADAP MORFOLOGI MIKARDIUM PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

Nama Mahasiswa : Afina Hasna

No. Pokok Mahasiswa : 1858011024

Program Studi : PENDIDIKAN DOKTER

Fakultas : KEDOKTERAN

MENYETUJUI

Komisi Pembimbing

Pembimbing 1,

Dr. dr. Susianti, M.Sc.
NIP. 197808052005012003

Pembimbing 2,

dr. Dewi Nur Fiana, SpKFR
NIP. 198302212010122002

2. Dekan Fakultas Kedokteran

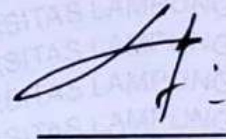


Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, SKM., M. Kes.
NIP 19720628 199702 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

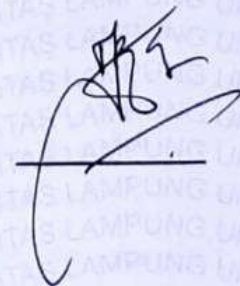
Ketua : Dr. dr. Susianti, M.Sc



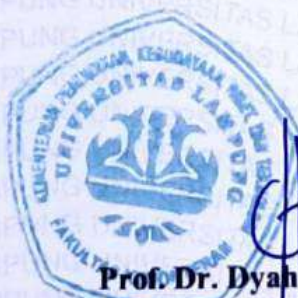
Sekretaris : dr. Dewi Nur Fiana, SpKFR.



**Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Rizki Hanriko, Sp. PA**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan S.R.W., S. K.M., M. Kes.
NIP. 19720628 199702 2 001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 20 Juni 2022

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Afina Hasna
Nomor Pokok Mahasiswa : 1858011024
Tempat, Tanggal Lahir : Bekasi, 16 April 2001
Alamat : Jl. Taman Narogong Indah C15/8, Bojong
Rawalumbu, Rawalumbu, Bekasi Timur

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul **“PENGARUH EKSTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) TERHADAP MORFOLOGI MIOKARDIUM PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN*”** adalah benar hasil karya penulis bukan menjiplak hasil karya orang lain. Jika kemudian hari ternyata ada hal yang melanggar ketentuan akademik universitas maka saya bersedia bertanggung jawab dan diberi sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya. Atas perhatiannya saya ucapkan terimakasih.

Bandarlampung, 20 Juni 2022

Penulis,

Afina Hasna.

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bekasi pada tanggal 16 April 2001 sebagai anak ketiga dari pasangan Bapak Akhmad Fahmi dan Ibu Sri Maharti. Penulis memiliki 2 kakak laki-laki yang bernama Muhammad Hanifi dan Muhammad Hafizhan. Penulis memiliki riwayat pendidikan sebagai berikut : TK Melati Indonesia pada tahun 2005, Sekolah Dasar (SD) di SDN Pondok kelapa 05 Pagi, Jakarta Timur pada tahun Pertiwi kuningan pada tahun 2006, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 252 Jakarta Timur, dan SMA Labschool Jakarta. Pada tahun 2018 penulis melanjutkan sarjana di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama menjalani masa perkuliahan, penulis aktif pada organisasi Perhimpunan Mahasiswa Pecinta Alam Tanggap Darurat (PMPATD) Pakis Rescue Team sebagai anggota muda pada tahun kepengurusan 2018-2019, kemudian melanjutkan sebagai anggota tetap pada tahun kepengurusan berikutnya, penulis juga aktif pada organisasi CIMSA (*Center for Indonesian Medical Students' Activities*) Universitas Lampung sebagai anggota SCORA periode 2020-2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dan bahwasanya seorang manusia tiada memperoleh selain apa yang telah diusahakannya, dan bahwasanya usaha itu kelak akan diperlihatkan (kepadanya). Kemudian akan diberi balasan kepadanya dengan balasan yang paling sempurna, dan bahwasanya kepada Tuhanmulah kesudahan (segala sesuatu)” (QS. An Najm: 39-42)

*Sebuah persembahan untuk Ibu, Ayah,
dan Keluarga tercinta*

Segala Puji bagi Allah SWT Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat, berkah, hidayah, serta kekuatan-Nya kepadaku, kedua orang tuaku, keluargaku, dan teman-temanku yang telah mendukung aku selama ini.

Terima kasih sebanyak-banyaknya atas doa, dukungan, kasih sayang, dan pengorbanan yang tidak pernah putus selama ini yang belum bisa dibalas satu persatu, semoga Allah senantiasa membalas semua kebaikan yang telah diberikan.

SANWACANA

Puji syukur penulis sampaikan atas kehadiran Allah SWT, atas rahmat, nikmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Ekstrak Bawang Putih (*Allium Sativum*) Terhadap Morfologi Miokardium Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi *Streptozotocin*”**. Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Karomani, M.Si. selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes., AIFO. selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. Dr. dr. Susianti, M.Sc. selaku Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini.
5. dr. Dewi Nur Fiana, SpKFR, AIFO - K. selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini;
6. dr. Rizki Hanriko, Sp. PA. selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, serta memberikan masukan, kritik dan saran dalam proses penyusunan

skripsi ini;

7. dr. Tri Umiana Soleha, M. Kes. selaku pembimbing akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, pikiran dan tenaga nya untuk membimbing penulis serta memberikan masukan pada penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
8. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan;
9. Seluruh staff dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi dan membantu penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
10. Ibu dan ayah tercinta atas doa, dukungan, semangat, nasihat, perhatian yang sangat berarti selama menjalani masa studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ini. Terimakasih telah menguatkan serta menjadi orang tua yang sangat baik serta menjadi *support system* terbaik bagi penulis;
11. Muhammad Hafizhan dan Muhammad Hanifi, kedua kakak penulis yang snenatiasa sabar, menjadi pendengar yang baik, dan banyak membantu penulis selama menjalankan masa studi dan mendengarkan skripsi ini;
12. Teman-teman “semoga berkah” : Dhaifany, Desy, Nabilah, Bona yang selalu memberikan motivasi dan bantuan kepada penulis, yang telah menjadi sahabat terbaik selama berada di Fakultas Kedokteran, menjadi teman belajar, pendengar keluh kesah, saling menguatkan selama perkuliahan sejak awal hingga saat ini. Terima kasih atas dukungan, bantuan, dan telah selalu ada selama ini;
13. Teman-teman “Itu” : Alya, Kayla, dan Athar, sahabat penulis sejak sekolah, yang selalu ada untuk mendengarkan keluh kesah, menyemangati dan memberi dukungan kepada penulis selama masa studi dan menyelesaikan skripsi. Terima kasih telah menjadi sahabat terbaik yang selalu ada sampai saat ini;
14. Gita, Adli, dan Fadly, teman-teman sepenelitian yang telah bekerjasama dengan sangat baik sehingga penelitian dapat terlaksana dengan lancar, terimakasih atas bantuan dan pengalaman selama penelitian berlangsung
15. Terima kasih untuk seluruh keluarga PMPATD Pakis Rescue Team yang telah menjadi teman kerja yang baik dan *supportive* selama di Fakultas Kedokteran

serta memberikan dukungan dan motivasi selama ini;

16. Terima kasih untuk teman-teman F18RINOGEN Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2018 atas dukungan, bantuan, kerjasama yang telah diberikan selama ini dan terima kasih telah menjadi teman seperjuangan selama ini;
17. Semua yang turut serta membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan. Peneliti berharap agar skripsi ini dapat dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandarlampung, 20 Juni 2022
Penulis

Afina Hasna

ABSTRACT

THE EFFECT OF GARLIC EXTRACT (*Allium sativum*) ON MORPHOLOGY OF MYOCARDIUM IN WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley STRAIN INDUCED BY STREPTOZOTOCIN

By

AFINA HASNA

Background: Diabetes mellitus is a high prevalances metabolic disease, which leads to serious damage to the body's organs. Streptozotocin (STZ) is diabetogenic agents that is used for induction of diabetes mellitus in animals. Garlic chemical compounds, allicin, has a role as an antidiabetic agent. Moreover, garlic has potential as an antioxidant and antiinflammation that can reduce oxidative damage caused by diabetes mellitus. The aims of this study is to determine the effect of garlic extract (*Allium sativum*) on morphology of myocardium in white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague dawley strain induced by streptozotocin.

Method: This study is an experimental study with a Post Test Only Control Group Design. The samples are 28 rats that divided randomly into 4 groups, KN (Normal group), K- (STZ 60mg/kg), P1 (STZ 60 mg/kg + Garlic extract 500 mg/kg), P2 (STZ 60 mg/kg + Garlic extract 750 mg/kg). Histological changes were scored based on Dallas criteria.

Result: The study showed that lowest score of heart damage was found in KN, Meanwhile the highest one was found in K- group. The score of heart damage was decrease in P1 and P2. The Kruskal-Wallis test showed a statistically significant difference among four group of sample with the p value=0.000 ($p < 0.05$). The Mann-Whitney Post Hoc test showed a significant difference between all pairs of group, except between P1 and P2 group with the significancy value is 0.545 ($p > 0.05$).

Conclusion: There is an effect of garlic extract (*Allium sativum*) on morphology of myocardium in white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague dawley strain induced by streptozotocin.

Keywords: Diabetes Mellitus, Streptozotocin, Garlic, *Allium sativum*, Myocardium, Heart.

ABSTRAK

PENGARUH EKSTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) TERHADAP MORFOLOGI MIOKARDIUM PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR Sprague dawley YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN*

Oleh

AFINA HASNA

Latar Belakang: Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan angka prevalensi yang tinggi dan menyebabkan komplikasi pada berbagai organ. *Streptozotocin* (STZ) merupakan agen diabetogenik yang sering digunakan untuk menginduksi diabetes melitus pada hewan uji. Bawang putih memiliki kandungan *allicin* yang berperan sebagai antidiabetik. Selain itu, bawang putih juga berpotensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang dapat mengurangi kerusakan oksidatif akibat diabetes melitus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap morfologi miokardium tikus putih yang diinduksi *streptozotocin*.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode *Post Test Only Control Group Design*. Sampel berjumlah 24 ekor tikus putih yang dibagi secara acak ke dalam 4 kelompok, yaitu KN (diet standar), K- (STZ 60mg/kgBB), P1 (STZ 60 mg/kgBB + Ekstrak bawang putih 500 mg/kgBB), P2 (STZ 60 mg/kgBB + Ekstrak bawang putih 750 mg/kgBB). Gambaran histopatologi miokardium jantung dinilai dengan menggunakan kriteria Dallas.

Hasil: Penelitian menunjukkan bahwa skor kerusakan jantung terendah terdapat pada kelompok KN, sedangkan skor terbesar pada kelompok K-. Skor kerusakan miokardium menurun pada kelompok P1 dan P2. Hasil Uji Kruskal-Wallis menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kelompok uji dengan nilai p sebesar 0.000 ($p < 0.05$). Hasil Uji Post Hoc Mann-Whitney menunjukkan perbedaan yang signifikan di antara semua pasangan kelompok, kecuali antara kelompok P1 dan P2 yang memiliki nilai signifikansi 0.545 ($p > 0.05$).

Simpulan: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap morfologi miokardium jantung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley yang diinduksi *streptozotocin*.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, *Streptozotocin*, Bawang Putih, *Allium sativum*, Miokardium, Jantung.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR LAMPIRAN	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	3
1.4.2 Manfaat Praktis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Jantung.....	4
2.1.1 Anatomi Jantung.....	4
2.1.2 Histologi Jantung	5
2.1.3 Fisiologi Jantung.....	7
2.2. <i>Streptozotocin</i>	8
2.2.1 Definisi <i>Streptozotocin</i>	8
2.2.2 Mekanisme Kerja <i>Streptozotocin</i> Dalam Menyebabkan Diabetes Melitus	8
2.3. Diabetes Melitus	9
2.3.1 Definisi.....	9
2.3.2 Klasifikasi	10
2.3.3 Patofisiologi.....	11
2.4. Kardiomiopati Diabetikum	12

2.5. Bawang Putih.....	13
2.5.1 Klasifikasi	13
2.5.2 Deskripsi	14
2.5.3 Struktur Kimia	14
2.5.4 Manfaat	15
2.6. Pengaruh Bawang Putih Terhadap Histopatologi Jantung Tikus Putih yang Diinduksi <i>Streptozotocin</i>	16
2.7. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	16
2.8. Kerangka Teori	20
2.9. Kerangka Konsep	21
2.10. Hipotesis.....	21

BAB III METODE PENELITIAN 22

3.1 Jenis Penelitian	22
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	22
3.3 Populasi dan Sampel.....	22
3.3.1 Populasi.....	22
3.3.2 Sampel	23
3.4 Kriteria Sampel.....	24
3.5 Alat dan Bahan Penelitian	24
3.5.1 Alat.....	24
3.5.2 Bahan	25
3.6 Prosedur Penelitian	25
3.6.1 Persiapan Ekstrak Bawang Putih	25
3.6.2 Penentuan Dosis Ekstrak Bawang Putih.....	25
3.6.3 Penentuan Dosis <i>Streptozotocin</i>	25
3.6.4 Aklimatisasi Hewan Coba	25
3.6.5 Pengelompokan Hewan Coba	26
3.6.6 Prosedur Pemberian <i>Streptozotocin</i>	26
3.6.7 Prosedur Pemberian Ekstrak Bawang Putih	27
3.6.8 Pembuatan Preparat Jantung.....	27
3.6.9 Pengamatan Preparat Histopatologi Jantung	28
3.7 Identifikasi Variabel	29
3.8 Definisi Operasional	29
3.9 Alur Penelitian.....	30
3.10 Pengolahan dan analisis data	31

3.10.1 Pengolahan Data	31
3.10.2 Analisis Data	31
3.11 <i>Ethical Clearance</i>	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1 Gambaran Umum Penelitian.....	33
4.2 Hasil Penelitian.....	33
4.3 Analisis Gambaran Histopatologi Jantung	36
4.4 Pembahasan	39
4.5 Keterbatasan Penelitian	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1 Kesimpulan.....	43
5.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasional Variabel.....	29
2. Hasil Rerata Skor Kerusakan Histopatologi Miokardium	36
3. Hasil Uji Hipotesis Post Hoc Mann-Whitney	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Jantung	5
2. Gambaran Histologis Endokardium Jantung	6
3. Gambaran Histologis Miokardium dan Epikardium Jantung.....	7
4. Struktur Kimia Streptozotocin	9
5. Bawang Putih	13
6. Berbagai Senyawa Kimia Yang Terkandung Dalam <i>Allium sativum</i>	15
7. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	17
8. Gambaran Anatomi Jantung Tikus Putih.....	18
9. Gambaran Histologi Jantung Tikus Putih	19
10. Kerangka Teori Pengaruh Ekstrak Bawang Putih Terhadap Histopatologi Jantung Tikus Putih yang Diinduksi Streptozotocin.....	20
11. Kerangka Konsep Pengaruh Ekstrak Bawang Putih Terhadap Histopatologi Jantung Tikus Putih yang Diinduksi Streptozotocin.....	21
12. Alur Penelitian	30
13. Gambaran Histologi Miokardium Kelompok KN Dengan Perbesaran 400x. 34	
14. Gambaran Histologi Miokardium Kelompok K- Dengan Perbesaran 400x. . 34	
15. Gambaran Histologi Miokardium Kelompok P1 Dengan Perbesaran 400x.. 35	
16. Gambaran Histologi Miokardium Kelompok P2 Dengan Perbesaran 400x. . 36	

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Keterangan Etik.....	50
Lampiran 2.	Surat Keterangan Hewan Coba.....	51
Lampiran 3.	Surat Disposisi	53
Lampiran 4.	Surat Peminjaman Animal House.....	54
Lampiran 5.	Surat Peminjaman Lab.....	55
Lampiran 6.	Certificate of Analysis Streptozotocin.....	56
Lampiran 7.	Dokumentasi Penelitian	57
Lampiran 8.	Hasil Analisa Data	60
Lampiran 9.	Validasi Hasil.....	64
Lampiran 10.	Gambaran Histopatologi.....	65

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (WHO, 2019). Diabetes melitus termasuk ke dalam salah satu penyakit tidak menular dengan tingkat kasus yang cukup tinggi. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan bahwa berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah, didapatkan adanya peningkatan prevalensi diabetes melitus dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018 pada seluruh populasi di Indonesia dan diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya (Pangribowo, 2020). Selain itu, Indonesia termasuk ke dalam 10 negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia dan menduduki peringkat ke-7 (International Diabetes Federation, 2019). Berdasarkan World Health Organization (WHO), sebanyak 442 juta jiwa mengalami diabetes melitus pada tahun 2014, kemudian sebanyak 1,5 juta jiwa meninggal dunia setiap tahunnya (WHO, 2021).

Diabetes melitus dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi, hal ini dikarenakan tingginya kadar glukosa darah dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan dari berbagai organ berbeda, terutama mata, ginjal, saraf, juga jantung dan pembuluh darah (International Diabetes Federation, 2019). Diabetes melitus dapat memengaruhi jantung melalui beberapa mekanisme, seperti gangguan mikrovaskular, gangguan metabolik, disfungsi otonom jantung, dan respon imun maladaptif yang akhirnya dapat menyebabkan adanya perubahan fungsional dan struktural pada miokardium tanpa adanya faktor risiko jantung

lainnya seperti Penyakit Jantung Koroner (PJK), hipertensi, dan penyakit katup jantung. Kondisi ini dikenal dengan nama kardiomiopati diabetikum sebagai salah satu komplikasi dari diabetes melitus (Lee & Kim, 2017). Kardiomiopati diabetikum memiliki prevalensi 1,1% dengan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi. Selain itu, tingkat insidensi kardiomiopati diabetikum juga terus meningkat seiring dengan peningkatan kasus diabetes melitus. Tingginya kasus diabetes melitus di Indonesia perlu mendapatkan perhatian yang serius agar kejadian kardiomiopati diabetikum juga dapat ditekan (Dandamudi *et al.*, 2014).

Kardiomiopati diabetikum dapat dicegah dengan cara mengendalikan kadar glukosa darah. Salah satu caranya adalah dengan pemberian flavonoid, yaitu antioksidan yang dapat menurunkan stress oksidatif dan mencegah kerusakan pada sel β pankreas. Salah satu rempah yang memiliki kandungan flavonoid adalah bawang putih (*Allium sativum*) (Dewi *et al.*, 2011). Bawang putih merupakan salah satu rempah rempah yang sering digunakan ketika memasak. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa bawang putih memiliki efek antidiabetik dengan menurunkan kadar glukosa darah (Eidi, 2006). Selain flavonoid, kandungan utama yang terdapat pada bawang putih adalah allicin (*diallyl tiosulfonate* atau *diallyl disulfide*). Allicin sebagai agen antidiabetik bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas, allicin akan menstimulasi sel β pankreas agar dapat menghasilkan lebih banyak insulin, sehingga glukosa dalam darah akan masuk ke dalam jaringan tubuh (Lisiswanti & Haryanto, 2017). Hasil penelitian oleh Augusti dan Sheela menunjukkan bahwa kandungan allicin (*S-allyl cysteine sulphoxide*) yang terdapat dalam ekstrak bawang putih memiliki efek antidiabetik yang sama dengan pemberian glibenklamid dan insulin (Augusti dalam Gagandeep, 2016). Penelitian oleh Dewi (2011) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bawang putih dapat meningkatkan ekspresi insulin dan memperbaiki kerusakan sel β pankreas akibat induksi *streptozotocin*.

Meskipun sudah ada penelitian yang membuktikan efek ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap penurunan kadar glukosa darah dalam tikus, belum ada penelitian yang menunjukkan pengaruh pemberian ekstrak bawang putih terhadap gambaran histopatologis jantung tikus putih galur Sprague dawley yang diinduksi *streptozotocin*. Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui efek kardioprotektif yang terdapat pada bawang putih terhadap morfologi miokardium pada tikus putih yang diinduksi *streptozotocin*.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah terdapat pengaruh dari ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap morfologi miokardium pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley yang diinduksi *streptozotocin*.

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh dari ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap morfologi miokardium pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley yang diinduksi *streptozotocin*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai sarana pengembangan ilmu pengetahuan bidang histopatologi, biomedik dan farmakologi mengenai pengaruh bawang putih terhadap morfologi miokardium tikus putih yang diinduksi *streptozotocin*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Bagi peneliti, menambah wawasan peneliti tentang pengaruh dari pemberian bawang putih terhadap morfologi miokardium tikus putih yang diinduksi *streptozotocin*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

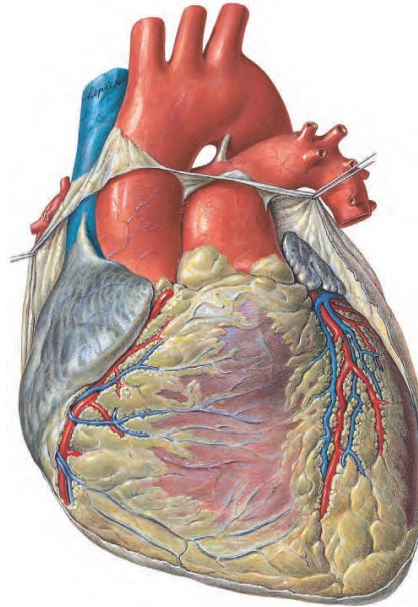
2.1. Jantung

2.1.1 Anatomi Jantung

Jantung terletak di mediastinum media dan memiliki ukuran sedikit lebih besar dari kepalan tangan. Jantung dilapisi oleh suatu membran yang disebut perikardium. Perikardium sendiri terdiri atas 2 lapis, yaitu perikardium fibrosa dan serosa. Perikardium fibrosa terdiri dari jaringan ikat padat yang ireguler, kuat, dan tidak elastis. Perikardium fibrosa menjaga agar tidak terjadi peregangan berlebihan dan menjaga jantung tetap berada dalam mediastinum. Perikardium serosa memiliki selaput yang lebih tipis dan dibentuk oleh 2 lamina, yaitu lamina parietalis dan lamina viseralis, lamina parietal berlekatan dengan perikardium fibrosa, sedangkan lamina viseral menempel langsung dengan jantung, sehingga seringkali disebut sebagai epikardium. Di antara lamina parietal dan lamina viseral, terdapat ruangan yang berisi cairan perikardial, cairan ini berfungsi untuk mengurangi gesekan antara kedua lapisan ketika jantung berkontraksi (Tortora & Derrickson, 2012).

Jantung merupakan organ berongga dan berotot yang terdiri dari 4 ruangan, yaitu atrium kanan, atrium kiri, ventrikel kanan, dan ventrikel kiri. Atrium berfungsi untuk menerima darah, baik dari seluruh tubuh maupun paru-paru, sedangkan ventrikel berfungsi untuk memompa darah keluar dari jantung. Atrium kanan akan menerima darah terdeoksigenasi dari seluruh vena cava inferior dan superior, Kemudian ventrikel kanan akan menerima darah dan memompanya ke paru-paru melalui trunkus pulmonarius dan arteri pulmonal. Atrium kiri akan

menerima darah teroksigenasi dari paru-paru melalui vena pulmonalis dan ventrikel kiri akan memompanya ke seluruh bagian tubuh melalui aorta (Hansen & Netter, 2014; Moore *et al.*, 2014).



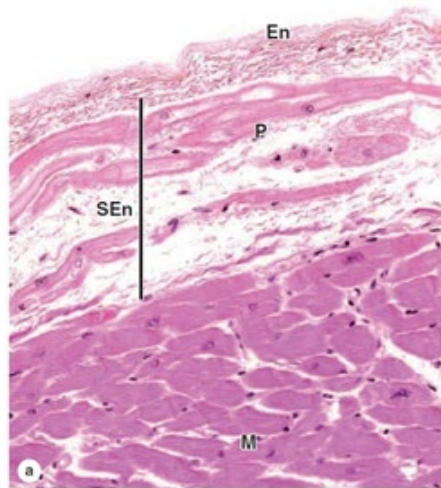
Gambar 1. Anatomi Jantung (Paulsen & Waschke, 2011)

Atrium dan ventrikel kanan dipisahkan oleh suatu katup trikuspid, sedangkan atrium dan ventrikel kiri dipisahkan oleh katup mitral. Kedua katup atrioventrikular ini akan mencegah darah kembali ke dalam atrium ketika ventrikel berkontraksi (Hansen & Netter, 2014). Batas-batas jantung dibentuk oleh masing-masing ruang jantung. Batas kanan jantung dibentuk oleh atrium kanan, sedangkan batas kirinya dibentuk oleh ventrikel kiri, untuk batas inferior sebagian besar dibentuk oleh ventrikel kanan. Selain itu, jantung juga memiliki bagian apeks yang dibentuk oleh ventrikel kiri (Snell, 2015).

2.1.2 Histologi Jantung

Dinding jantung terdiri dari 3 lapisan, dari dalam ke luar, yaitu endokardium, miokardium, dan epikardium. Endokardium adalah lapisan

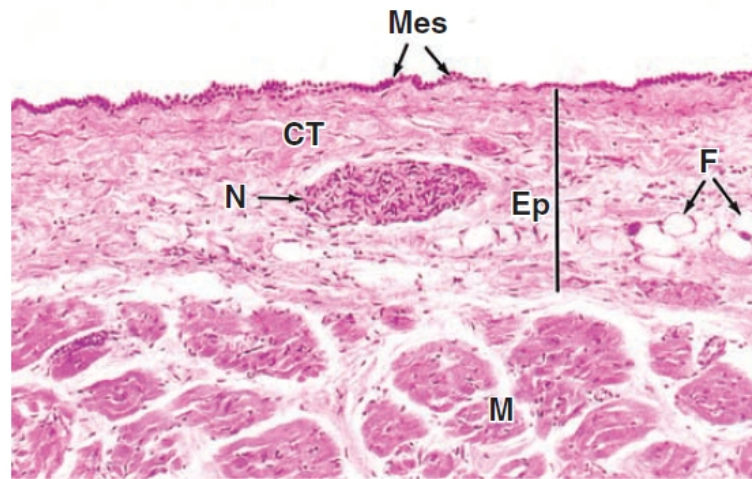
tipis di bagian dalam yang juga melapisi bagian katup jantung. Lapisan ini terdiri dari endotel gepeng selapis dan jaringan ikat subendotelial yang tipis. Di bagian yang lebih dalam terdapat adanya jaringan ikat longgar subendokardial yang berlekatan langsung dengan endomisium dari serat otot jantung yang berada di lapisan miokardium. Pada lapisan subendokardial, ditemukan adanya pembuluh darah kecil dan serat purkinje (Mescher & Junqueira, 2012; Eroschenko, 2015).



Gambar 2. Gambaran Histologis Endokardium Jantung (Mescher & Junqueira, 2012)

Miokardium merupakan lapisan yang paling tebal dan terdiri dari serat-serat otot jantung yang mengelilingi tiap ruangan. Miokardium membentuk hampir 95% dari dinding jantung. Lapisan miokardium pada dinding ventrikel jantung jauh lebih tebal dibandingkan dinding atrium. Hal ini dikarenakan ventrikel berperan dalam memompa darah dari jantung ke sirkulasi sistemik dan pulmonal (Mescher & Junqueira, 2012).

Lapisan terakhir yang terletak paling luar adalah epikardium yang terdiri dari lapisan mesotel selapis gepeng dengan jaringan ikat longgar di bawahnya, yaitu lamina subepikardia. Lamina subepikardia mengandung jaringan ikat, jaringan adiposa, saraf, dan pembuluh darah koronaria (Mescher & Junqueira, 2012).



Gambar 3. Gambaran Histologis Miokardium dan Epikardium Jantung (Mescher & Junqueira, 2012)

2.1.3 Fisiologi Jantung

Sebagai organ tunggal yang berperan sebagai pompa ganda dalam sistem kardiovaskular, jantung memiliki mekanisme khusus agar dapat terus berkontraksi. Tiap sel otot jantung saling berhubungan dan membentuk serat yang bercabang. Masing masing sel yang berdekatan disatukan dengan suatu struktur khusus yang disebut diskus interkalaris. Di dalam diskus interkalaris, terdapat dua jenis taut membran, yaitu desmosom dan taut celah. Desmosom akan menyatukan tiap sel otot jantung secara mekanis, sedangkan taut celah memungkinkan potensial aksi menyebar dari satu sel jantung ke sel lain di sekitarnya (Sherwood, 2018).

Aktivitas elektrik pada jantung dimulai oleh sel autoritmik sebagai sel pacu jantung yang memulai dan menghantarkan potensial aksi, sehingga terjadi kontraksi pada seluruh otot-otot jantung. Eksitasi otot jantung biasanya dimulai di nodus sinoatrial (*SA node*). Tiap aksi potensial yang muncul dari nodus SA akan menyebar pada kedua atrium melalui taut celah pada diskus interkalaris, sehingga kedua atrium dapat berkontaksi bersamaan. Selanjutnya potensial aksi akan mencapai nodus atrioventrikular dan potensial aksi akan melambat, hal ini memberikan waktu untuk atrium agar dapat mengosongkan darahnya ke ventrikel.

Selanjutnya potensial aksi akan memasuki serabut his dan menuju serat purkinje yang bercabang menjadi kiri dan kanan, kemudian serat purkinje juga akan menghantarkan impuls ke seluruh miokardium ventrikel sehingga otot jantung dapat berkontraksi sebagai suatu sinsitium fungsional tunggal (Hall & Guyton, 2016).

2.2. *Streptozotocin*

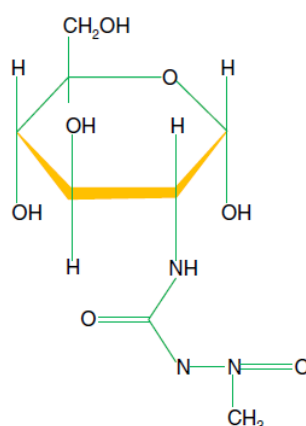
2.2.1 Definisi *Streptozotocin*

Streptozotocin (STZ) merupakan salah satu agen diabetogenik yang seringkali digunakan untuk menginduksi diabetes melitus pada hewan uji coba. *Streptozotocin* dihasilkan oleh *Streptomyces achromogenes* dan merupakan suatu antibiotik spektrum luas yang memiliki sifat antitumor, onkogenik, dan diabetogenik (Wu & Huan, 2008; Wu & Yan, 2015). Beberapa hewan uji coba memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap efek sitotoksik sel pankreas akibat induksi *streptozotocin*. Sifat diabetogenik pada *streptozotocin* bekerja dengan cara merusak sel β pankreas sehingga dapat menyebabkan defisiensi insulin, peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia, dan juga peningkatan konsumsi air dan frekuensi berkemih, di mana ciri tersebut serupa dengan kondisi diabetes melitus pada manusia (Furman, 2021).

2.2.2 Mekanisme Kerja *Streptozotocin* Dalam Menyebabkan Diabetes Melitus

Kerusakan pada sel β pankreas akibat *streptozotocin* dapat disebabkan oleh stress oksidatif akibat adanya peningkatan radikal bebas. *Streptozotocin* memiliki molekul glukosa yang dapat berikatan dengan transporter GLUT 2. Banyaknya GLUT 2 reseptor pada membran plasma sel β pankreas menjadikan sel β sebagai target spesifik dari *streptozotocin*. *Streptozotocin* akan masuk ke dalam sel β pankreas dengan melalui GLUT 2. Masuknya *streptozotocin* ke dalam sel β akan membebaskan produksi Nitrit Oksida (NO) yang berlebihan dan dapat mengakibatkan terjadinya alkilasi dan kerusakan DNA. Alkilasi dan

Kerusakan DNA akibat induksi STZ akan memicu proses perbaikan DNA yang melibatkan peningkatan aktivitas PARP (*Poly Adenosine Diphosphate-Ribose Polymerase*) dan selanjutnya mengakibatkan penurunan kadar NAD⁺ (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide*) dan ATP seluler. Penurunan konsentrasi ATP yang berkelanjutan akan menyebabkan nekrosis sel β pankreas, menghambat sintesis dan sekresi insulin, dan juga dapat menginduksi diabetes melitus yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia (Goyal *et al.*, 2016).



Gambar 4. Struktur Kimia *Streptozotocin*

2.3. Diabetes Melitus

2.3.1 Definisi

Diabetes melitus didefinisikan sebagai penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang diakibatkan oleh sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya. Hiperglikemia kronik dari diabetes seringkali dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ berbeda, terutama mata, saraf, ginjal, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2014; PERKENI, 2015). Kriteria diagnostik diabetes melitus dilihat berdasarkan hasil glukosa darah yang diambil dari plasma vena. Penderita diabetes melitus memiliki kadar gula darah puasa >126 mg/dl atau gula darah sewaktu > 200 mg/dl atau gula darah TTGO 2 jam post prandial >200 mg/dl dan dapat disertai dengan adanya

keluhan klasik, yaitu poliuria, polidipsi, polifagi, dan penurunan berat badan (Petersmann *et al.*, 2019).

2.3.2 Klasifikasi

American Diabetic Association (2021) mengklasifikasikan diabetes melitus ke dalam beberapa kategori, yaitu:

- a. Diabetes Melitus Tipe 1
- b. Diabetes Melitus Tipe 2
- c. Diabetes Melitus Tipe Lain
- d. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus tipe 1 pada umumnya disebabkan karena adanya kerusakan sel β pankreas oleh sistem imun (Saberzadeh-Ardestani *et al.*, 2018). Diabetes melitus tipe 1 merupakan salah satu penyakit autoimun yang biasanya muncul pada usia anak-anak hingga remaja. Kerusakan sel β pankreas ini pada akhirnya dapat mengakibatkan defisiensi insulin absolut sehingga kadar glukosa darah dalam tubuh akan meningkat (Kerner & Bruckel, 2014).

Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif tanpa destruksi sel β akibat autoimun. Tahap awal diabetes melitus tipe 2 dimulai dengan adanya resistensi insulin di dalam tubuh, kemudian dalam perkembangannya akan menyebabkan sekresi yang tidak adekuat oleh sel β pankreas (Kao & Sabin, 2016). Diabetes tipe lain diakibatkan oleh beberapa penyebab diluar diabetes melitus tipe 1 dan 2, misalnya sindrom diabetes monogenik, penyakit pada pankreas seperti fibrosis kistik dan pankreatitis, penggunaan glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS, atau taransplantasi organ yang dapat menginduksi diabetes. Tipe terakhir adalah diabetes gestasional, di mana diabetes didiagnosis pada trimester kedua atau trimester ketiga kehamilan tanpa didahului keadaan hiperglikemi sebelumnya (American Diabetes Association, 2021).

2.3.3 Patofisiologi

Patofisiologi diabetes melitus tipe 1 ditandai dengan adanya keterlibatan secara selektif dan spesifik pada sel β pankreas tanpa disertai adanya perubahan patologis dari sel langerhans lainnya. Kerusakan sel β pada DM tipe 1 melibatkan sistem imun di dalam tubuh, baik sistem imun humoral maupun seluler. Sistem imun akan membentuk suatu autoantibodi terhadap sel β pankreas sehingga menyebabkan kerusakan dan penurunan produksi insulin. Sama seperti penyakit autoimun lainnya, etiologi pasti dari sel β pankreas masih belum dapat diketahui dengan jelas. Pada fase awal, kerusakan sel β pankreas tidak menyebabkan kondisi hiperglikemia. Hal ini dikarenakan bagian pankreas lainnya masih dapat mempertahankan kadar gula darah dalam batas normal. Pada tahap berikutnya, di mana sebagian besar sel β pankreas telah rusak, akan terjadi penurunan produksi insulin dan peningkatan kadar gula darah secara paralel. Kontrol glikemik yang ketat setelah diagnosis merupakan hal yang sangat penting, karena kadar glukosa yang tidak terlalu tinggi tidak hanya mengurangi resiko komplikasi tetapi juga mempertahankan massa atau fungsi sel yang tersisa (Zaccardi *et al.*, 2016).

Pada diabetes melitus tipe 2, kondisi hiperglikemi diakibatkan karena adanya resistensi insulin pada organ target. Sebagai bentuk kompensasi, sel β pankreas akan terus mensekresi insulin dalam jumlah banyak. Namun, dalam perkembangannya, sel β tidak akan lagi mampu melakukan kompensasi dan akan menyebabkan sekresi insulin yang tidak adekuat. Sehingga kadar glukosa darah akan meningkat hingga memenuhi kriteria diagnosis diabetes melitus. Selain itu, kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan meningkatkan stress oksidatif sehingga menyebabkan disfungsi pada sel β pankreas (Akash *et al.*, 2013).

2.4. Kardiomiopati Diabetikum

Kardiomiopati diabetikum merupakan komplikasi dari diabetes melitus. Penyakit ini didefinisikan dengan adanya abnormalitas baik pada struktur maupun fungsi dari sel otot jantung (miokardium) tanpa disertai faktor resiko dari penyakit jantung lainnya, seperti penyakit arteri koroner dan hipertensi (Jia *et al.*, 2018). Perubahan struktur pada kardiomiopati diabetikum umumnya berupa peningkatan jumlah fibrosis atau jaringan parut yang mengakibatkan gangguan fungsi terutama pada ventrikel kiri jantung (Miki *et al.*, 2013).

Abnormalitas metabolik seperti hiperglikemia dan resistensi insulin dalam jangka waktu panjang dapat mempengaruhi berbagai macam mekanisme seperti *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS), menyebabkan disfungsi endotel dan mikrovaskular, respon neurohormonal yang tidak sesuai, dan stres oksidatif yang akan pada akhirnya akan menimbulkan kerusakan dan kekakuan pada otot jantung. Fase awal dari kardiomiopati diabetikum digambarkan dengan adanya peningkatan asam lemak bebas, hipertrofi ventrikel kiri, kekakuan pada otot jantung, dan disfungsi diastolik. Sedangkan, pada fase akhir didapatkan adanya fibrosis jantung, kematian otot jantung, kegagalan fungsi diastolik yang lebih berat dan disertai dengan disfungsi sistolik (Paolillo *et al.*, 2019). Hiperglikemia kronik akan meningkatkan stres oksidatif dengan pembentukan *Reactive Oxygen Species* oleh mitokondria. Peningkatan stres oksidatif pada akhirnya akan menyebabkan penurunan kontraktilitas miokard dan pembentukan jaringan parut pada miosit. Stres oksidatif akan mengaktivasi NF- κ B dan meningkatkan produksi dari sitokin pro-inflamasi seperti *Tumour Necrosis Factor-alfa* (TNF- α), IL-6, IL-1 dan menyebabkan kerusakan dan nekrosis sel otot jantung sebagai bentuk klinis dari kardiomiopati diabetikum (Pappachan *et al.*, 2013).

Secara histologis, kardiomiopati diabetikum ditandai dengan adanya fibrosis yang dapat ditemukan pada area perivaskular, interstisial, ataupun keduanya (Goyal & Mehta, 2013). Selain itu, pada kardiomiopati dapat ditemukan adanya perubahan bentuk pada nukleus. Paling sering, ditemukan adanya inti

yang cacat, terpelintir, inti hiperkromatik, dengan kromatin yang tersusun tidak rata. Mionekrosis juga dapat terjadi pada kardiomiopati diabetikum. Ketika sel mengalami nekrosis, perubahan inti dapat terjadi dalam tiga bentuk, yaitu kariolisis, piknosis, dan karioreksis. Pada kariolisis, warna basofil dari kromatin akan terlihat memudar. Pada piknotik, didapatkan adanya inti yang mengecil dengan peningkatan warna basofil. Sedangkan, pada karioreksis, inti piknotik akan mengalami fragmentasi (Radu *et al.*, 2012; Badalzadeh *et al.*, 2015; Kumar *et al.*, 2016). Kerusakan otot jantung juga dapat dilihat dengan adanya inflamasi pada miokardium yang dapat disertai dengan sitoplasma eosinofilik dan vakuolisasi sitoplasma pada serat otot jantung (Badole *et al.*, 2014; Badalzadeh *et al.*, 2015)

2.5. Bawang Putih

2.5.1 Klasifikasi

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermau
Kelas : Monocotyledonae
Order : Liliales
Famili : Liliaceae
Genus : Allium L
Spesies : *Allium sativum* L.

(Centre for Agriculture and Bioscience International, 2019)



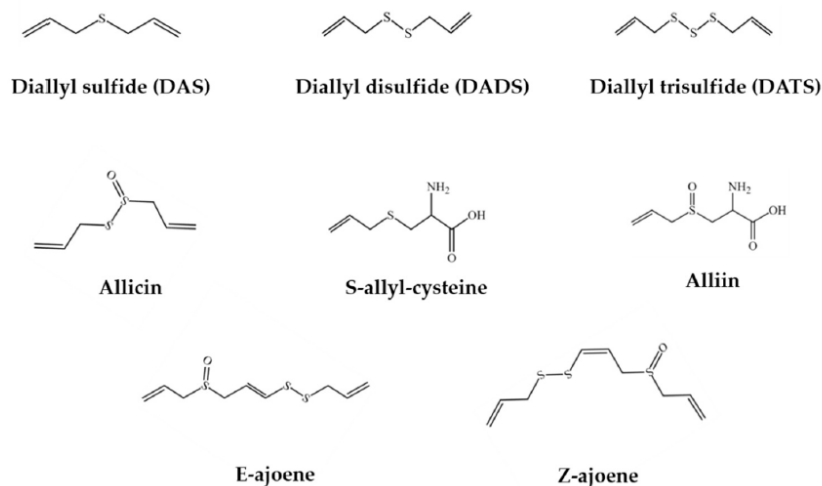
Gambar 5. Bawang Putih (Kew Royal Botanic Garden, 2021)

2.5.2 Deskripsi

Bawang putih merupakan tanaman herbal dengan tinggi 30-75 cm yang tumbuh secara berumpun dan berdiri tegak. Umbi bawang putih memiliki warna putih dan terdiri dari 8-20 siung (anak bawang). Tiap siung bawang putih dipisahkan oleh kulit tipis dan membentuk suatu kesatuan yang kuat dan rapat. Helaian daun bawang putih berbentuk pelepah panjang dan merupakan suatu kesatuan yang membentuk batang semu, Helaian daun bawang putih memiliki panjang hingga 60 cm dengan lebar sekitar 1-2,5 cm dan berbentuk pita. Satu tanaman bawang putih memiliki sekitar 7-10 helai daun. Bawang putih pada umumnya tumbuh di dataran tinggi (Moulia *et al.*, 2018). Bawang putih merupakan tanaman umbi yang memiliki aroma menyengat dan cukup kuat. Pada awalnya, bawang putih berasal dari Asia Tengah, namun saat ini bawang putih sudah terkenal di seluruh dunia mengingat rasanya yang khas dan manfaatnya bagi kesehatan (Lingga, 2012).

2.5.3 Struktur Kimia

Allium sativum memiliki berbagai macam senyawa bioaktif seperti senyawa organosulfur, senyawa fenolik, saponin, dan polisakarida. Kandungan utama pada *Allium sativum* berasal dari senyawa organosulfur seperti: *diallyl thiosulfonate* (allicin), *diallyl sulfide* (DAS), *diallyl disulfide* (DADS), *S-allyl-cystein* (SAC), dan *S-allyl-cysteine sulfoxide* (Alliin). Selain itu, *Allium sativum* juga memiliki lebih dari 20 senyawa fenolik yang berfungsi sebagai suatu antioksidan, antara lain β -*resorcylic acid*, *pyrogallol*, dan *quercetin*. Ketika *Allium sativum* dipotong atau dihancurkan, akan terjadi aktivasi enzim allinase yang akan mengubah senyawa allin menjadi senyawa aktifnya, yaitu allicin. (Bayan *et al.*, 2014; Shang *et al.*, 2019).



Gambar 6. Berbagai Senyawa Kimia Yang Terkandung Dalam *Allium sativum* (Bayan *et al.*, 2014)

2.5.4 Manfaat

Allium sativum diketahui memiliki banyak manfaat dalam kesehatan. Dalam penyakit kardiovaskular, penelitian yang dilakukan oleh Chan (2013) membuktikan bahwa konsumsi *Allium sativum* memberikan efek yang signifikan dalam menurunkan tekanan darah, pencegahan aterosklerosis, penurunan kadar kolesterol dan trigliserida dalam tubuh, penghambatan agregasi platelet, dan peningkatan fibrinolitik. *Allium sativum* juga diduga memiliki efek anti-tumor dikarenakan memiliki sejumlah senyawa aktif dengan sifat anti-kankernya. Selain itu, *Allium sativum* memiliki beberapa manfaat lainnya seperti antioksidan, antiinflamasi, dislipidemi, obesitas, dan lain-lain (Batiha *et al.*, 2020).

Ekstrak *Allium sativum* juga terbukti memiliki efek anti-diabetik pada tikus putih yang diinduksi *streptozotocin*. *Allium sativum* dengan meningkatkan sekresi insulin dari sel- β pankreas. Dewi (2011), dalam penelitiannya membuktikan bahwa pemberian ekstrak bawang putih dapat meningkatkan ekspresi insulin dan menurunkan derajat insulinitis pankreas pada tikus putih galur Sprague dawley. Penelitian terhadap histopatologi pankreas mencit yang diinduksi *streptozotocin* juga

memberikan hasil positif, di mana pemeriksaan kadar gula darah antara kelompok yang diinduksi dengan *streptozotocin* memiliki perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan tikus yang diinduksi *streptozotocin* serta diberikan ekstrak *Allium sativum* (Patel *et al.*, 2012; Masjedi *et al.*, 2013).

2.6. Pengaruh Bawang Putih Terhadap Histopatologi Jantung Tikus Putih yang Diinduksi *Streptozotocin*

Streptozotocin bekerja dengan menyebabkan adanya alkilasi DNA pada sel β pankreas dan menyebabkan nekrosis pada sel β pankreas. Sehingga akan memberikan efek berupa peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia). Hiperglikemia kronik akan meningkatkan stress oksidatif dengan cara pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) oleh mitokondria. Peningkatan stress oksidatif akan menyebabkan penurunan kontraktilitas sel otot jantung dan pembentukan jaringan parut pada miosit. Stress oksidatif juga akan mengaktivasi NF- κ B dan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-6, IL-1) sehingga menyebabkan kerusakan dan nekrosis pada sel otot jantung (Pappachan *et al.*, 2013; Goyal *et al.*, 2016).

Allium sativum termasuk tanaman herbal yang kaya akan senyawa bioaktif seperti allin, allicin, dan juga banyak senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam bawang putih dapat berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Sehingga ekstrak *Allium sativum* dapat menekan produksi radikal bebas dan menghambat stress oksidatif yang dapat merusak tubuh. Akibatnya, produksi NF- κ B dan sitokin proinflamasi inflamasi (TNF- α , IL-6, IL-1) juga akan menurun sehingga dapat mengurangi kerusakan histologis pada jantung mencit (Batiha *et al.*, 2020).

2.7. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

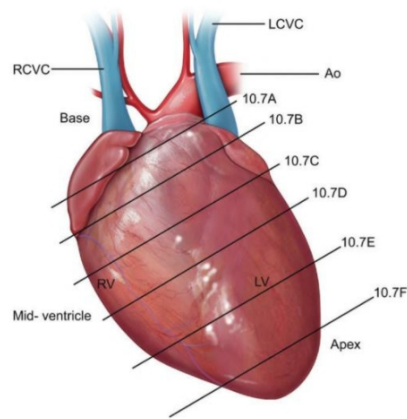
Subfilum : Vertebrata

Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Genus : Rattus
Species : *Rattus norvegicus*
(Hedrich, 2019)



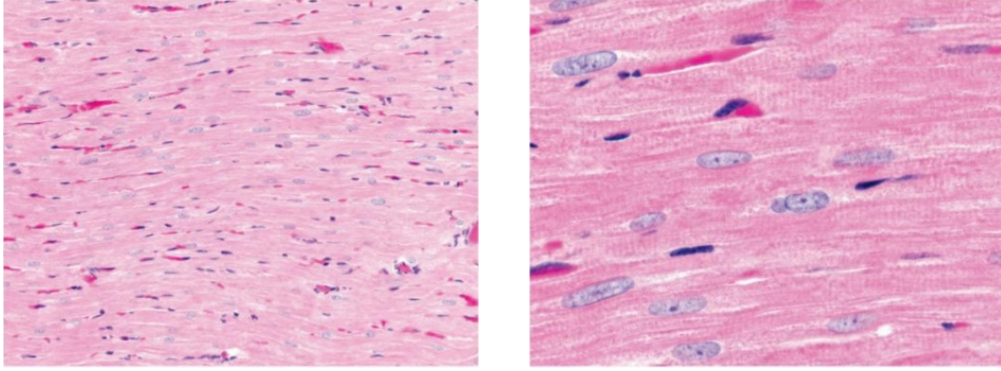
Gambar 7. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan yang umum digunakan untuk penelitian. Hal ini dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia yang menyerupai manusia. Selain itu tikus memiliki masa gestasi dan masa hidup yang relatif pendek. Ketersediaan hewan coba yang siap pakai juga menjadikan tikus sebagai salah satu hewan coba yang paling sering digunakan dibandingkan mamalia lainnya. Ukuran tikus yang tidak terlalu kecil menjadikan tikus mampu untuk digunakan dalam penelitian terkait pembedahan. Tikus putih memiliki beberapa ciri khas seperti albino, kepala kecil dan ekor lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhan cepat, tempramen baik, kemampuan laktasinya tinggi dan tahan terhadap perlakuan (Frianto *et al.*, 2015; Otto *et al.*, 2020).



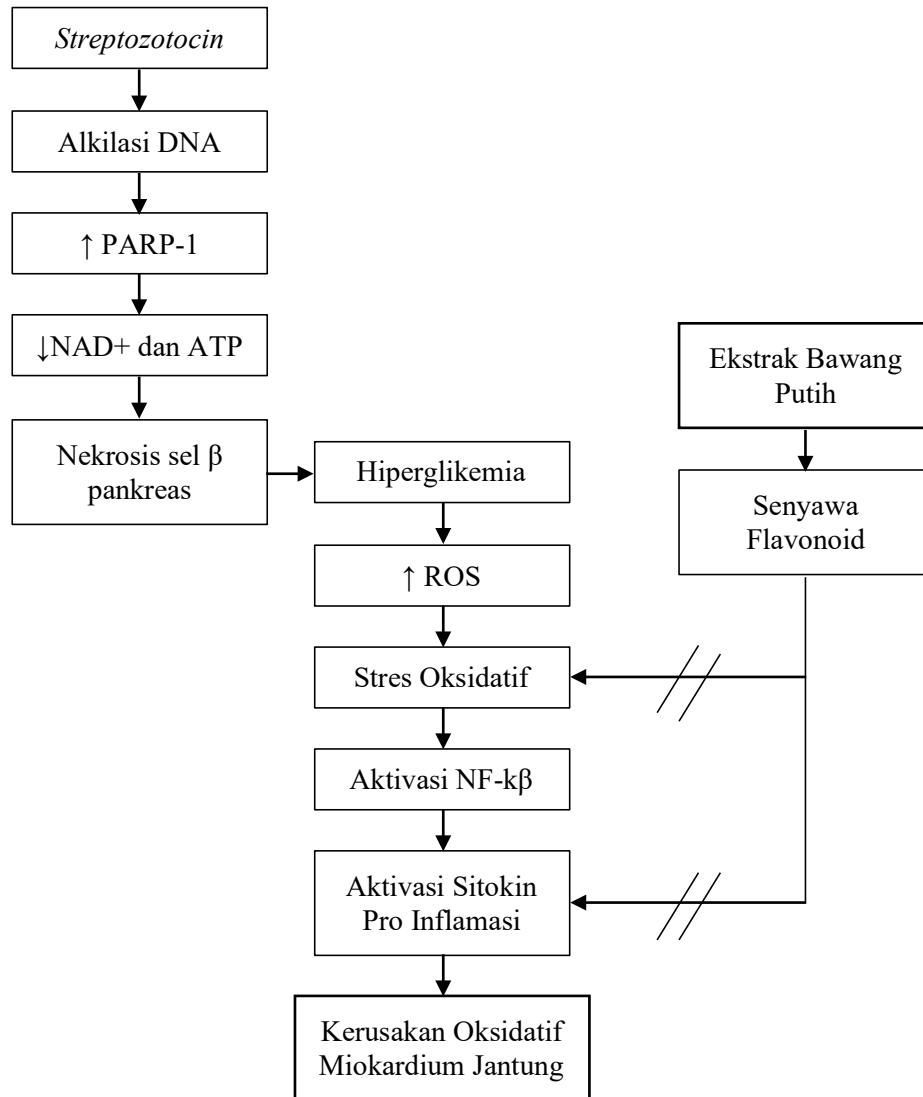
Gambar 8. Gambaran Anatomi Jantung Tikus Putih (Piper M. *et al.*, 2017)

Sistem kardiovaskular antara manusia dengan tikus putih memiliki gambaran yang serupa. Pada tikus putih, jantung berada pada garis tengah dada dengan apex jantung berada di dekat diafragma, dan sebagian besar sisi lateral berbatasan dengan paru-paru. Jantung tikus putih terletak di antara costae ketiga dan kelima. Baik pada manusia ataupun hewan pengerat, jantung memiliki 4 ruang yang terdiri dari 2 atrium dan 2 ventrikel. Jantung pada tikus juga dilapisi oleh membran perikardium yang terdiri dari perikardium fibrosa dan perikardium serosa. Perikardium serosa juga terdiri oleh dua lapisan yang disebut lamina parietal dan lamina viseral (epikardium) diantara kedua lamina tersebut, terdapat rongga berisi cairan yang dinamakan kantung perikardium. Tikus putih juga memiliki gambaran histologis jantung yang menyerupai manusia. Miokardium pada atrium dan ventrikel memiliki gambaran yang sama, akan tetapi dinding atrium lebih tipis dan kardiomyosit pada atrium juga cenderung lebih kecil, tipis, dan memanjang jika dibandingkan dengan ventrikel. Kardiomyosit pada jantung tikus putih dapat memiliki satu hingga dua inti yang terletak di tengah, dengan tiap sel otot jantung juga membentuk percabangan dan berhubungan melalui diskus interkalaris. Sama seperti manusia, terdapat dua jenis taut membran pada diskus interkalaris, yaitu desmosom dan taut celah yang memungkinkan terjadinya konduksi impuls listrik antar sel berdekatan (Piper M. *et al.*, 2017).



Gambar 9. Gambaran Histologi Jantung Tikus Putih (Piper M. *et al.*, 2017)

2.8. Kerangka Teori



Keterangan :

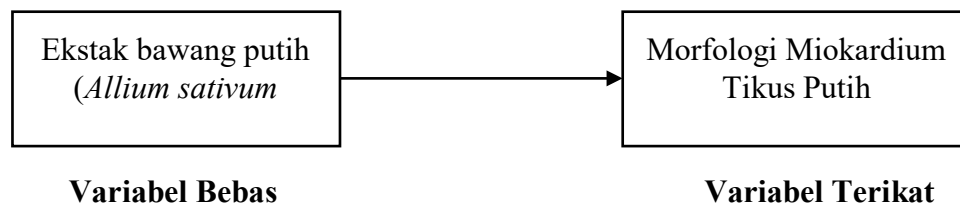
→ : Memicu

-//→ : Menghambat

□ : Diteliti

Gambar 10. Kerangka Teori Pengaruh Ekstrak Bawang Putih Terhadap Histopatologi Jantung Tikus Putih yang Diinduksi *Streptozotocin*

2.9. Kerangka Konsep



Gambar 11. Kerangka Konsep Pengaruh Ekstrak Bawang Putih Terhadap Histopatologi Jantung Tikus Putih yang Diinduksi *Streptozotocin*

2.10. Hipotesis

Berdasarkan uraian pada tinjauan pustaka penelitian, maka hipotesis dari penelitian ini adalah :

- H₀ : Tidak terdapat pengaruh dalam pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap morfologi miokardium tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin*.
- H_a : Terdapat pengaruh dalam pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap morfologi miokardiumhis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin*.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *true experimental* menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test only control group design*. Peneliti memberikan perlakuan kepada subjek penelitian berupa hewan coba untuk melihat apakah terdapat efek pemberian bawang putih terhadap morfologi miokardium tikus putih dengan induksi *streptozotocin*.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada bulan November 2021 hingga Maret 2022. Pemeliharaan dan perlakuan subyek penelitian dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pelarutan dan induksi *streptozotocin* dilakukan di laboratorium Biokimia, Biomolekul, dan Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selanjutnya, terminasi dan pengambilan organ jantung tikus putih dilakukan di *Animal House*. Pembuatan preparat jantung dan pemeriksaan histopatologis akan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram.

3.3.2 Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik simple random sampling dengan jumlah sampel penelitian yang digunakan ditentukan berdasarkan rumus Federer

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

$$(4-1) (n-1) \geq 15$$

$$3 (n-1) \geq 15$$

$$3n-3 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

Keterangan :

k : jumlah kelompok

n : tikus dalam tiap kelompok sampel

Berdasarkan rumus Federer di atas, maka besar sampel minimal pada tiap kelompok adalah 6 ekor tikus putih galur Sprague dawley. Untuk mengantisipasi kemungkinan adanya drop out selama perlakuan, maka ditambahkan sampel sebesar 10% dari jumlah sampel tiap kelompok perlakuan.

$$10\% \times 6 = 0.6 \text{ per kelompok perlakuan}$$

Sehingga, sebagai cadangan tiap kelompok akan ditambahkan satu ekor tikus. Dengan demikian besar sampel pada penelitian ini adalah 28 ekor tikus putih galur Sprague dawley dengan 7 ekor tikus putih untuk setiap kelompok perlakuan.

3.4 Kriteria Sampel

Adapun kriteria inklusi dan eksklusi yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

a. Kriteria Inklusi

1. Tikus putih galur Sprague dawley
2. Jenis kelamin jantan
3. Usia 2-3 bulan
4. Berat badan 200-250 gram
5. Tingkah laku dan aktivitas normal serta tidak ada kelainan anatomi yang ditemukan

b. Kriteria Eksklusi

1. Terdapat penurunan berat badan >10% setelah masa adaptasi
2. Tikus mati

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat

Adapun alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah

1. Timbangan digital
2. Neraca analitik
3. Spuit 3 cc dan 5 cc
4. Kandang hewan beserta tempat pakan dan minum hewan
5. Gelas ukur
6. Sonde lambung
7. Gunting minor set
8. Handschoen
9. Kapas
10. Alkohol
11. Object glass
12. Cover glass
13. Slicer preparat
14. Mikroskop cahaya berkamera

3.5.2 Bahan

Adapun bahan yang digunakan adalah:

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi
2. Pakan Standar makan dan minum
3. *Streptozotocin*
4. Ekstrak bawang putih (*Allium sativum*)

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Persiapan Ekstrak Bawang Putih

Ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) yang digunakan didapatkan dan dibeli dari PT. Liza Herbal Internasional, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Jawa Barat.

3.6.2 Penentuan Dosis Ekstrak Bawang Putih

Dosis ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) pada penelitian ini adalah sebesar 500 mg/kgBB/hari pada kelompok perlakuan 1 dan 750 mg/kgBB/hari pada kelompok perlakuan 2. Dosis ini ditentukan berdasarkan penelitian pendahuluan oleh Dewi (2011) yang menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih dengan dosis 500 mg/kgBB dapat memberikan hasil optimum dalam meningkatkan ekspresi insulin pada tikus putih yang diinduksi *streptozotocin*.

3.6.3 Penentuan Dosis *Streptozotocin*

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 60 mg/kgBB dosis tunggal yang akan diberikan secara intraperitoneal. Penelitian sebelumnya membuktikan induksi *streptozotocin* dengan dosis tersebut mampu menyebabkan kondisi hiperglikemi dan kerusakan pada organ jantung pada tikus putih (Qiao *et al.*, 2015; Anjani *et al.*, 2018).

3.6.4 Aklimatisasi Hewan Coba

Aklimatisasi dilakukan agar hewan coba dapat beradaptasi terlebih dahulu terhadap lingkungan yang baru. Hewan coba diadaptasi di *Animal*

House Fakultas kedokteran Universitas Lampung selama 7 hari dengan pemberian pakan dan minum standar secara *ad libitum*.

3.6.5 Pengelompokan Hewan Coba

Pengelompokan 28 ekor hewan coba dilakukan setelah masa aklimatisasi selesai dilakukan. Hewan coba kemudian dibagi ke dalam 4 kelompok berbeda dengan masing-masing kelompok terdiri atas 7 ekor tikus putih. Pemilihan tikus putih dalam tiap kelompok dilakukan secara acak. Adapun 4 kelompok yang ditetapkan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Kelompok Kontrol Normal (KN)
Terdiri atas 7 ekor tikus putih dengan diet standar tanpa induksi *streptozotocin* dan pemberian ekstrak *Allium sativum*.
2. Kelompok Kontrol Negatif (K-)
Terdiri atas 7 ekor tikus putih dengan diet standar, kemudian diinduksi *streptozotocin* 60 mg/kgBB dosis tunggal pada hari ke-1 tanpa pemberian ekstrak *Allium sativum*.
3. Kelompok Perlakuan 1 (P1)
Terdiri atas 7 ekor tikus putih dengan diet standar, kemudian diinduksi *streptozotocin* 60 mg/kgBB dosis tunggal kemudian diberikan ekstrak *Allium sativum* dengan dosis 500 mg/kgBB pada hari ke-4 hingga hari ke-24.
4. Kelompok Perlakuan 2 (P2)
Terdiri atas 7 ekor tikus putih dengan diet standar, kemudian diinduksi *streptozotocin* 60 mg/kgBB dosis tunggal kemudian diberikan ekstrak *Allium sativum* dengan dosis 750 mg/kgBB pada hari ke-4 hingga hari ke-24.

3.6.6 Prosedur Pemberian *Streptozotocin*

Sebelum pemberian *Streptozotocin*, tikus putih dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam. *Streptozotocin* dilarutkan di dalam 0,01M buffer sitrat, pH 4,5 dan disiapkan dalam kondisi segar untuk penggunaan dalam

waktu 10-15 menit. *Streptozotocin* diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 60mg/kgBB dosis tunggal agar mencit berada pada kondisi hiperglikemia.

3.6.7 Prosedur Pemberian Ekstrak Bawang Putih

Pemberian ekstrak *Allium sativum* diberikan dengan menggunakan sonde lambung dengan spuit 5 cc dan pemberian ekstrak bawang putih dilakukan mulai dari hari ke-4 hingga hari ke-24 setelah injeksi.

3.6.8 Pembuatan Preparat Jantung

Setelah tikus coba diterminasi, selanjutnya dilakukan laparotomi dan pengambilan jantung tikus untuk sediaan mikroskopis. Pembuatan preparat dilakukan dengan metode blok parafin dan pewarnaan *Hematoxylyn-Eosin* (HE). Prosedur pembuatan preparat tersebut meliputi:

1. *Fixation*

Fiksasi berfungsi untuk mempertahankan elemen sel dan jaringan agar tidak mengalami perubahan bentuk maupun ukuran, dan menjaga agar sel yang diamati tetap terlihat seperti kondisi awalnya. Fiksasi spesimen dilakukan dengan larutan formalin 10% selama 0-3 jam

2. *Dehydration*

Dehidrasi dilakukan untuk membersihkan preparat dari larutan fiksatif dan membuat ruang-ruang antar sel jaringan dapat diisi dengan molekul parafin. Dehidrasi dilakukan dengan perendaman organ pada beberapa larutan alkohol secara berturut-turut dimulai dari alkohol 50%-70%, alkohol 95%, Alkohol absolut I, II, dan III, masing masing selama satu jam

3. *Clearing*

Clearing dilakukan dengan menggunakan larutan xylol dengan tujuan untuk membersihkan preparat dari alkohol maupun dehidran lainnya.

Larutan xylol diberikan sebanyak 3 kali dengan urutan xylol I (30 Menit), xylol II (1 jam), xylol 3 (1 jam)

4. *Impregnation*

Impregnasi merupakan perendaman spesimen dalam parafin cair selama 12 jam pada inkubator bersuhu 59°C

5. *Blocking*

Pembuatan blok parafin dilakukan dengan pemotongan blok parafin dengan orientasi organ jantung dengan arah melintang

6. Pengirisan

Pemotongan organ jantung dilakukan dengan menggunakan mikrotom sebanyak 3 irisan dengan ketebalan 3-5 μ m dan jarak antar irisan sejauh 20-25 irisan. Preparat jantung dibuat dengan irisan melintang pada lapisan miokardium dari ventrikel kanan dan kiri.

7. Pengecatan Preparat

Preparat yang telah diiris selanjutnya di deparafinisasi 4 x 5' dengan menggunakan larutan xylol, kemudian dicuci dengan alkohol 4 x 5' dengan kadar tinggi ke rendah secara berurutan, di mulai dari 95%, 80%, 70%, 50%. Preparat selanjutnya dicuci dengan air mengalir selama 5 menit dan dimasukkan ke dalam hematosilin selama 10 menit. Setelah itu dicuci dengan air mengalir selama 2 menit, dimasukkan ke dalam eosin 30 detik, dan dicuci kembali dengan air mengalir selama 2 menit. Lalu preparat dicelupkan 2 kali pada alkohol 50%, lalu dikeringkan dan dianginkan.

3.6.9 Pengamatan Preparat Histopatologi Jantung

Pengamatan dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya. Pengamatan dilakukan pertama kali dengan perbesaran 100x untuk mengamati seluruh bagian irisan, kemudian dilanjutkan dengan menggunakan perbesaran 400x untuk mengamati sel pada lapisan miokardium jantung. Setiap preparat diperiksa di 5 lapang pandang. Kerusakan pada lapisan miokardium yang dinilai berupa inflamasi sel otot jantung yang dapat disertai eosinofilia pada sitoplasma sel otot

jantung. Adapun kerusakan otot jantung dinilai dengan kriteria dallas sebagaimana berikut (Blyszczuk, 2019):

1. Derajat 0 : Tidak didapatkan adanya infiltrat sel radang dan nekrosis pada jaringan
2. Derajat 1 : Didapatkan adanya infiltrat sel radang tanpa disertai adanya nekrosis pada jaringan
3. Derajat 2 : Didapatkan adanya infiltrat sel radang dengan nekrosis pada jaringan

3.7 Identifikasi Variabel

1. Variabel bebas

Ekstrak bawang putih (*Allium sativum*)

2. Variabel terikat

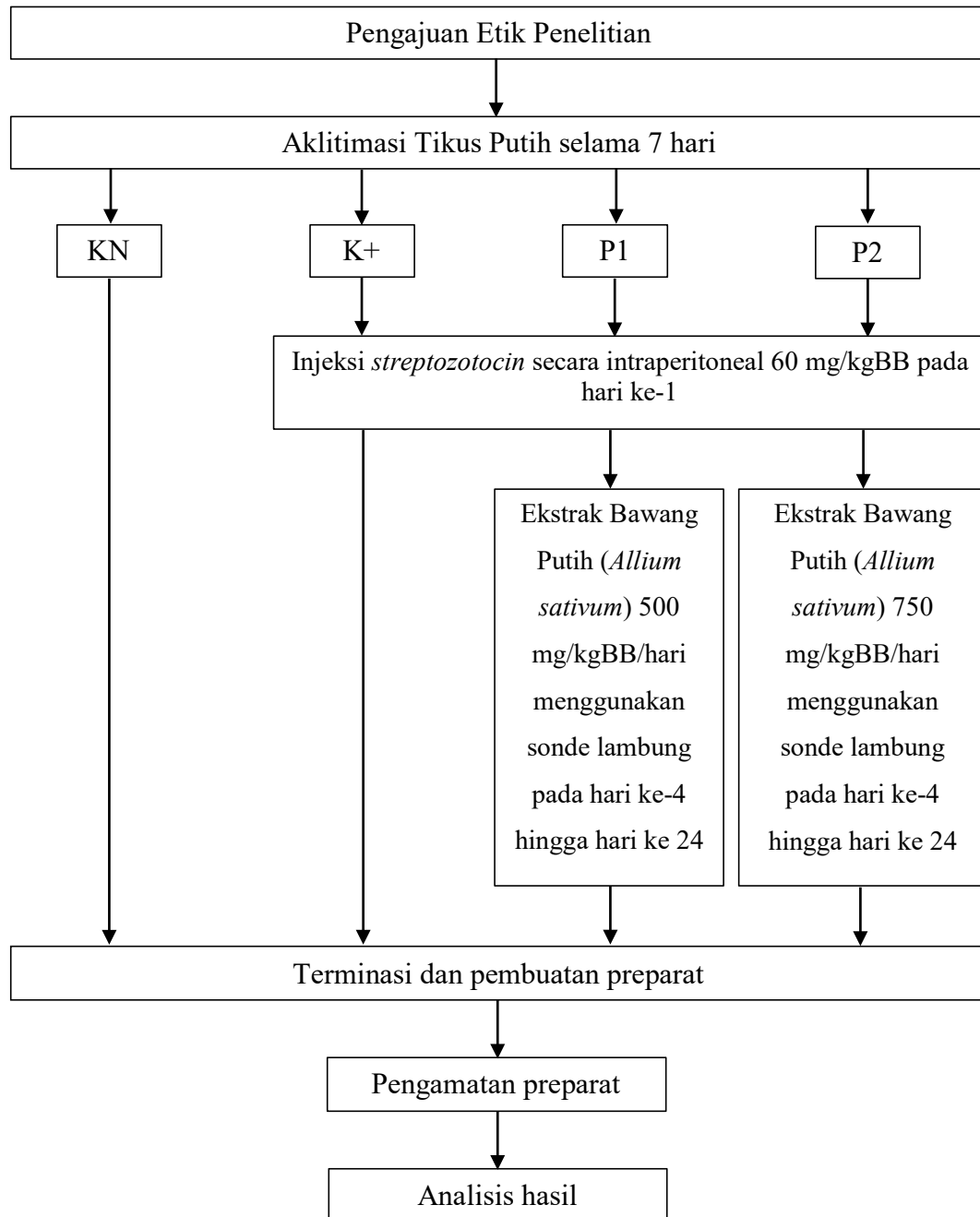
Morfologi miokardium tikus putih (*Rattus norvegicus*)

3.8 Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ekstrak Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>)	Sediaan ekstrak Bawang putih yang diberikan peroral	Neraca Analitik dan gelas ukur	Ekstrak bawang putih dengan dosis 500 mg/KgBB/hari dan 750 mg/KgBB/hari (Dewi <i>et al.</i> , 2011)	Kategorik
Morfologi Miokardium Tikus Putih	Gambaran kerusakan jantung tikus yang dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya dalam 5 lapang pandang dengan pembesaran 40x	Mikroskop cahaya	Skor setiap lapang pandang ditentukan melalui kriteria Dallas sebagaimana berikut: Skor 0 : Tidak didapatkan adanya infiltrat sel radang dan nekrosis pada jaringan Skor 1 : Terdapat adanya infiltrasi sel radang dan tidak ada nekrosis pada jaringan Skor 2 : Terdapat adanya infiltrasi sel radang dan nekrosis pada jaringan Skor kelima lapang pandang selanjutnya akan dirata-ratakan.	Numerik

3.9 Alur Penelitian



Gambar 12. Alur Penelitian

3.10 Pengolahan dan analisis data

3.10.1 Pengolahan Data

Data pada penelitian ini selanjutnya diolah menggunakan program software uji statistik. Proses pengolahan data terdiri dari beberapa tahap, yaitu :

1. *Coding*

Coding dilakukan untuk menerjemahkan data yang didapatkan selama penelitian ke dalam simbol yang sesuai untuk keperluan analisis. Data dalam bentuk kalimat dan huruf akan diubah menjadi data angka atau bilangan (Notoatmodjo, 2012)

2. *Data Entry*

Data hasil penelitian dimasukkan ke dalam tabel distribusi frekuensi. Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan *software* komputer SPSS

3. *Output Computer*

Hasil yang telah dianalisis oleh *software* komputer selanjutnya dicetak

3.10.2 Analisis Data

Data yang telah diperoleh dianalisis secara statistik. Uji normalitas data dilakukan dengan menggunakan Uji *Shapiro Wilk Test* karena jumlah sampel < 50 . Selanjutnya dilakukan uji komparatif dengan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* karena didapatkan data tidak terdistribusi normal pada uji normalitas. Pada uji *Kruskal-Wallis*, karena terdapat adanya perbedaan yang bermakna ($P < 0,05$) maka dilakukan uji *posthoc Mann-Whitney* dengan derajat kebermaknaan $\alpha = 0,05$ untuk melihat perbandingan antara masing-masing kelompok uji.

3.11 *Ethical Clearance*

Penelitian ini sudah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomer surat lulus etik (Ethical Clearance) : 3080/UN26.18/PP.05.02.00/2021.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan bahwa terdapat pengaruh ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap gambaran histopatologi miokardium tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin*.

5.2 Saran

1. Melakukan uji fitokimia sebelum ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) digunakan dalam penelitian untuk mengetahui kandungan dan kadar senyawa aktif di dalam ekstrak bawang putih.
2. Dilakukan penelitian lanjutan dengan dosis ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) yang lebih bervariasi untuk mengetahui dosis optimum dan dosis toksik dari ekstrak bawang putih (*Allium sativum*).
3. Penelitian berikutnya perlu meminimalisir variabel yang dapat mengganggu penelitian, misalnya lingkungan hewan uji di *Animal House*.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 37(SUPPL.1): 81–90.
- Akash MSH, Rehman K, Chen S. 2013. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry*. 114(3): 525–531.
- American Diabetes Association. 2021. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 44: S15–S33.
- Anjani PP, Damayanthi E, Rimbawan R, Handharyani E. 2018. Antidiabetic potential of purple okra (*Abelmoschus esculentus* L.) extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 196(1).
- Badalzadeh R, Layeghzadeh ; Nayeleh, Alihemmati A, Mohammadi M. 2015. Beneficial Effect of Troxerutin on Diabetes-Induced Vascular Damages in Rat Aorta: Histopathological Alterations and Antioxidation Mechanism. *Int J Endocrinol Metab*. 13(2): 25969.
- Badole SL, Jangam GB, Chaudhari SM, Ghule AE, Zanwar AA. 2014. L-Glutamine Supplementation Prevents the Development of Experimental Diabetic Cardiomyopathy in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats. *PLoS ONE*. 9(3): 92697.
- Batiha GES, Beshbishy AM, Wasef LG, Elewa YHA, Al-Sagan AA, El-Hack MEA *et al.* 2020. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients*. 12(3): 1–21.
- Bayan L, Koulivand PH, Gorji A. 2014. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna journal of phytomedicine*. 4(1): 1–14.
- Błyszczuk P. 2019. Myocarditis in Humans and in Experimental Animal Models. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 6(May): 1–17.
- Centre for Agriculture and Bioscience International. 2019. *Allium sativum* (Garlic). In: *Invasive Species Compendium*. Wallingford, UK: CAB International,.

- Chang SH, Liu CJ, Kuo CH, Chen H, Lin WY, Teng KY *et al.* 2011. Garlic oil alleviates MAPKs- and IL-6-mediated diabetes-related cardiac hypertrophy in STZ-induced DM rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.* 2011.
- Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Chen HH. 2014. The Prevalence of Diabetic Cardiomyopathy: A Population Based Study in Olmsted County, MN. *J Card Fail.* 20(5): 304–9.
- Dewi M, Wijaya I, Wijayahadi N. 2011. Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) dan Ekspresi Insulin serta Derajat Insulinitis Pankreas Tikus Sprague-Dawley yang Diinduksi Streptozotocin. *Media Medika Indonesiana.* 45(2): 105–12.
- Eroschenko VP. 2015. diFiore's : Atlas of Histology With Functional Correlations. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Frianto F, Inarah F, Riza H. 2015. Evaluasi Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Perkawinan Tikus Putih (*Rattus novvergicus*) Secara Kualitatif. *The Mathematical Gazette.* 3(1).
- Furman BL. 2021. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols.* 1(78): 1–21.
- Goud BJ. 2015. Streptozotocin -A Diabetogenic Agent in Animal Models www.ijppr.humanjournals.com. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research.* 3(1): 253–269.
- Goyal BR, Mehta AA. 2013. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction. *Human and Experimental Toxicology.* 32(6): 571–590.
- Goyal SN, Reddy NM, Patil KR, Nakhate KT, Ojha S, Patil CR *et al.* 2016. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes - A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chemico-Biological Interactions.* 244: 49–63.
- Gupta SK, Dongare S, Mathur R, Mohanty IR, Srivastava S, Mathur S *et al.* 2015. Genistein ameliorates cardiac inflammation and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 408(1–2): 63–72.
- Hall JE, Guyton AC. 2016. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.* Singapore: Elsevier.
- Hansen JT, Netter FH. 2014. *Netter's Clinical Anatomy.* Philadelphia: Elsevier.
- Hedrich HJ. 2019. *Taxonomy and stocks and strains.* Elsevier Inc.

- Huang Y Te, Yao CH, Way CL, Lee KW, Tsai CY, Ou HC *et al.* 2013. Diallyl trisulfide and diallyl disulfide ameliorate cardiac dysfunction by suppressing apoptotic and enhancing survival pathways in experimental diabetic rats. *Journal of Applied Physiology*. 114(3): 402–410.
- Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. 2014. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacology and Therapeutics*. 142(3): 375–415.
- International Diabetes Federation. 2019. *IDF Diabetes Atlas*. Brussels, Belgium.
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. 2018. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circulation Research*. 122(4): 624–638.
- Kao K-T, Sabin MA. 2016. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Aust Fam Physician*. 45(6): 401–6.
- Kerner W, Bruckel J. 2014. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 122: 384–6.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2016. *Robbins Basic Pathology*. Philadelphia: Elsevier.
- Lee WS, Kim J. 2017. Diabetic cardiomyopathy: Where we are and where we are going. *Korean Journal of Internal Medicine*. 32(3): 404–421.
- Lingga L. 2012. *Terapi Bawang Putih Untuk Kesehatan*. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Lisiswanti R, Haryanto FP. 2017. Allicin Pada Bawang Putih (*Allium sativum*) Sebagai Terapi Alternatif Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority*. 6(2): 33–38.
- Liu C, Cao F, Tang QZ, Yan L, Dong YG, Zhu LH *et al.* 2010. Allicin protects against cardiac hypertrophy and fibrosis via attenuating reactive oxygen species-dependent signaling pathways. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 21(12): 1238–1250.
- Liu Y, Qi H, Wang Y, Wu M, Cao Y, Huang W *et al.* 2012. Allicin protects against myocardial apoptosis and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*. 19(8–9): 693–698.
- Liu Q, Wang S, Cai L. 2014. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage. *Journal of Diabetes Investigation*. 5(6): 623–634.

- Lu Q, Zheng R, Zhu P, Bian J, Liu Z, Du J. 2021. Hinokinin alleviates high fat diet/streptozotocin-induced cardiac injury in mice through modulation in oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 137: 111361.
- Masjedi F, Gol A, Dabiri S. 2013. Preventive effect of garlic (*Allium sativum* L.) on serum biochemical factors and histopathology of pancreas and liver in streptozotocin-induced diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 12(3): 325–338.
- Mescher LA, Junqueira LCU. 2012. *Junqueiras basic histology text and atlas*. NewYork: McGraw-Hill Education.
- Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. 2013. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology and clinical features. *Heart Failure Reviews*. 18(2): 149–166.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AM. 2014. *Moore Clinical Oriented Anatomy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Moulia MN, Syarief R, Iriani ES, Kusumaningrum HD, Suyatma NE. 2018. Antimikroba Ekstrak Bawang Putih. *Jurnal Pangan*. 27(1): 55–66.
- Otto GM, Franklin CL, Clifford CB. 2020. *Biology and Diseases of Rats*.
- Pangribowo S. 2020. *Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus*. pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI.
- Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, Renga F, Esposito L, De Martino F *et al*. 2019. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *Heart Failure Clinics*. 15(3): 341–7.
- Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagirinathan G. 2013. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World Journal of Diabetes*. 4(5): 177.
- Patel DK, Prasad SK, Kumar R, Hemalatha S. 2012. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2(4): 320–330.
- Paulsen F, Waschke J. 2011. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. Philadelphia: Elsevier Inc.
- PERKENI. 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. PB PERKENI.
- Petersmann A, Muller-Wieland D, Muller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G *et al*. 2019. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 127(1): 51–57.

- Piper M. T, Suzanne M. D, Kathleen S. M. 2017. Comparative Anatomy And Histology: A Mouse, Rat and Human Atlas. United Kingdom: Elsevier.
- Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q *et al.* 2015. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology (Switzerland)*. 131(2): 97–106.
- Radu RI, Bold A, Pop OT, Gh. Mălăescu D, Gheorghişor I, Mogoantă L. 2012. Histological and immunohistochemical changes of the myocardium in dilated cardiomyopathy. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 53(2): 269–275.
- Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro AMJ *et al.* 2018. Type 1 diabetes mellitus: Cellular and molecular pathophysiology at a glance. *Cell Journal*. 20(3): 294–301.
- Shang A, Cao SY, Xu XY, Gan RY, Tang GY, Corke H *et al.* 2019. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*allium sativum* L.). *Foods*. 8(7): 1–31.
- Sherwood L. 2018. Introduction to Human Physiology. Belmont, CA: Brooks Cole.
- Snell RS. 2015. Clinical Anatomy by Regions. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Tortora GJ, Derrickson B. 2012. Principles of Anatomy & Physiology. United States of America: John Wiley & Sons, Inc.
- WHO. 2019. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization.
- WHO. 2021. Diabetes. In: Health Topic. Geneva: World Health Organization,.
- Wu KK, Huan Y. 2008. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols in Pharmacology*. (SUPPL. 40): 1–14.
- Wu J, Yan LJ. 2015. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 8: 181–188.
- Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. 2016. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal*. 92(1084): 63–69.
- Ziamajidi N, Nasiri A, Abbasalipourkabir R, Moheb SS. 2017. Effects of garlic extract on TNF- α expression and oxidative stress status in the kidneys of rats with STZ + nicotinamide-induced diabetes. *Pharmaceutical Biology*. 55(1): 526–531.