

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 95% DAUN
(*Rhizophora apiculata*) TERHADAP GAMBARAN
MIKROSKOPIS ARTERI KORONARIA TIKUS
PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

SKRIPSI

**Oleh:
INTAN FITRIYANA**



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

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 95% DAUN
(*Rhizophora apiculata*) TERHADAP GAMBARAN
MIKROSKOPIS ARTERI KORONARIA TIKUS
PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

**Oleh:
INTAN FITRIYANA**

Skripsi

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



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

Judul Proposal : **EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 95% DAUN (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS ARTERI KORONARIA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

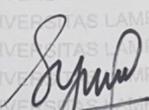
Nama Mahasiswa : **Intan Fitriyana**

No. Pokok Mahasiswa : **1858011052**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**




Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S. Ked., M.Biomed
NIP. 198807132008121003


dr. Rani Himayani, S.Ked., Sp.M
NIP. 198312252009122004

2. Dekan Fakultas Kedokteran

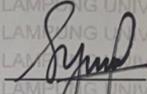

Prof. Dr. Dyah Wulan S.R.W. S.K.M., M.Kes
NIP. 197206281997022001



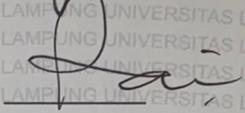
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S. Ked., M.Biomed



Sekretaris : dr. Rani Himayani, S.Ked., Sp.M



Penguji

Bukan pembimbing : dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan S.R.W, S.K.M., M.Kes

NIP. 197206281997022001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 1 Juli 2022

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa :

1. Skripsi dengan judul “**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 95% DAUN (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS ARTERI KORONARIA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 1 Juli 2022
Penulis,




Intan Fitriyana
NPM. 1858011052

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Kotabumi pada tanggal 09 Januari 2000, sebagai anak bungsu dari empat bersaudara, dari bapak Yurham (alm) dan ibu Mulyana. Pendidikan taman Kanak-Kanak (TK) di TK Islam Ibnu Rusyd pada tahun 2006, Sekolah Dasar (SD) di SDN 5 Kelapa Tujuh Kotabumi pada tahun 2012, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 7 Kotabumi pada tahun 2015, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 1 Kotabumi pada tahun 2018.

Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2018. Penulis aktif pada organisasi Lampung University Medical Research (Lunar) sebagai anggota kepengurusan Divisi Bussiness and Management Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2020/2021.

SANWACANA

Alhamdulillahirabbil'alamin. Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang yang telah memberikan rahmat serta karunia-Nya selama penyusunan skripsi ini sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi.

Skripsi dengan judul “EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 95% DAUN (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS ARTERI KORONARIA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK” ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Universitas Lampung.

Dalam proses penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, saran, dan kritik serta doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Prof. Dr. Dyah Wulan S.R.W, S.K.M., M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S.Ked. M. Biomed., selaku Pembimbing I.
Terimakasih dokter Zili atas kesediannya meluangkan banyak waktu untuk membimbing, memberikan ilmu, masukan, arahan, dorongan serta kritik

dan saran kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;

4. dr. Rani Himayani, S.Ked. Sp.M. Terimakasih dokter Rani, selaku pembimbing II yang telah membimbing penulis dengan sebaik-baiknya serta memberikan masukan dan motivasi dalam proses penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Rizki Hanriko, S.Ked. Sp.PA. Terimakasih dokter Riko selaku pembahas, atas waktu, saran, dan ilmunya yang sangat berharga bagi penulis untuk menyempurnakan skripsi ini;
6. dr. Fitria Saftarina, S.Ked. M.Sc. selaku pembimbing akademik semester 1-7 yang selalu memberikan motivasi serta semangat dalam proses pembelajaran;
7. dr. Hanna Mutiara, M.Kes., Sp.Park. Selaku pembimbing akademik semester 8, yang telah memberikan motivasi serta semangat dalam pengambilan semester akhir ini;
8. Pak Yadi, Mas Anggi, dan Pak Bukhori atas bantuannya dalam melakukan penelitian di Animal House;
9. Bu Selvi Rahmawati S.Si., M.Sc selaku pembimbing pembacaan prepat, terimakasih selalu membimbing dengan sabar.
10. Bu Nuriyah selaku laboran Biologi Molekuler, Biokimia, dan Fisiologi FK Unila yang telah membantu dalam pengenceran ekstrak;
11. Mas Bayu Putra Danan Jaya, S.ST., M.Si. yang telah memberikan waktu dan tenaga dalam membantu proses pembuatan prepat arteri koronaria;
12. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah

wawasan yang menjadi landasan bagi masa depan dan cita-cita;

13. Seluruh staf TU, akademik, dan administrasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang turut membantu dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini;
14. Kedua orangtua yang tersayang, Ayah Yurham (alm). dan Mama Mulyana, Terimakasih atas kasih sayang, cinta, doa, dukungan dan kepercayaan selama ini. Terimakasih sudah mendidik dan memberi motivasi serta restu untuk selalu berusaha menjadi manusia yang bermanfaat di masa depan;
15. Kak Erik, Mba tia, Kak Ari, Mba Ita, Mba Tari, terimakasih atas kasih sayang, canda tawa, dukungan bantuan semangat serta selalu memegang erat tangan untuk selalu bersama;
16. Pinkan, Al, Ratu, Arsyia, Arsyi, Raja, Aliya, terimakasih selalu menghibur penulis dan memberikan semangat.
17. Rizky Ananda yang selalu menemani, mendukung, mendengarkan dan memberikan semangat. Terimakasih atas dukungan dan motivasinya serta waktunya, dalam menyelesaikan skripsi ini;
18. Sezia, Maulida, yang menjadi sahabat berjuang bersama dari awal masuk perkuliahan hingga saat ini. Semoga kita selalu berpegangan erat bersama-sama hingga menggapai mimpi yang diinginkan;
19. Begadang family, Shelvia, Niputu, Mezza, Avissa, Aina, terimakasih atas segala kebersamaannya, canda tawa, sedih, haru, dukungan serta semangatnya selama ini;
20. Tisa Angelia, terimakasih telah menjadi sahabat, selalu memberikan masukan, saran, dan semangat kepada penulis.

21. Keluarga bakau; Diego Farhan, Dumbo Yofira, Dora Tania, dan Debby Lovina. Terimakasih atas waktu, kerja keras, kebersamaan, kekompakan, keharmonisan, dukungan, dan motivasinya. Terimakasih telah berjuang bersama-sama dalam menyelesaikan skripsi ini;
22. Teman teman Lunar, Terimakasih atas diskusi, masukan dan saran dalam organisasi;
23. Teman-teman 2018 (F18RINOGEN) yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terimakasih atas bantuan, keceriaan, pengalaman dan dukungannya selama proses perkuliahan dan proses penyusunan skripsi ini;
24. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan penelitian ini.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki banyak kekurangan. Akan tetapi, semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi siapapun yang membacanya.

Bandar Lampung, 1 Juli 2022

Penulis,

Intan Fitriyana

ABSTRAK

THE EFFECT LEAVES *Rhizophora apiculata* ETHANOL EXTRACT ADMINISTRATION OF 95% ON HISTOPATOLOGY OF CORONARY ARTERIES OF MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED HIGH-FAT DIET

By

INTAN FITRIYANA

Background: Atherosclerosis is a disease caused by an inflammatory process accompanied by an accumulation of lipids in the walls of the arteries. A common cause of atherosclerosis is dyslipidemia. Leaves *Rhizophora apiculata* contains alkaloids, flavonoids, triterpenoids, steroids, saponins and tannins which function as antidyslipidemic and antioxidant. The purpose of this study was to determine the effect of 95% ethanol extract leaves *Rhizophora apiculata* on the microscopic appearance of the coronary arteries of male white rats (*Rattus norvegicus*) induced by a high-fat diet.

Method: This research was an experimental study with a posttest only control group design carried out for 30 days using 30 experimental animals, *Rattus norvegicus* Sprague dawley strain. There were 6 treatment groups, namely KN given standard feed only, K+ were given quail egg yolk induction and simvastatin 10 mg/day, K- was given quail egg yolk induction, P1, P2, and P3 were given quail egg yolk induction and leaf extract, respectively. Leaves *Rhizophora apiculata* doses of 56 mg/KgBW, 28 mg/KgBW, and 14 mg/KgBW. The results of this study were analyzed using one-way ANOVA and followed by a post-hoc test.

Result: The results of the saphiro-wilk normality and levene homogeneity test results were $p > 0.05$. In the one-way ANOVA test, the diameter and thickness obtained $p < 0.05$, which indicates that there are significant differences between groups. The results of the post-hoc LSD test on K- diameter had a significant difference with P1, P2 and P3 and K- artery thickness had a significant difference with P1 and P2 ($p < 0.05$).

Conclusion: Administration of 95% ethanol extract *Rhizophora apiculata* had a protective effect on the microscopic appearance of the coronary arteries in male white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley strain induced by a high-fat diet with an effective dose 28 mg/kgBW.

Keyword: Coronary arteries, dyslipidemia, and *Rhizophora apiculata*.

ABSTRAK

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 95% DAUN (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS ARTERI KORONARIA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK

Oleh

INTAN FITRIYANA

Latar Belakang: Aterosklerosis merupakan suatu penyakit disebabkan oleh proses inflamasi yang disertai dengan adanya penimbunan pada lipid dinding arteri. Penyebab umum dari aterosklerosis adalah dislipidemia. Daun (*Rhizophora apiculata*) mengandung alkaloid, flavonoid, triterpenoid, steroid, saponin dan tannin yang berfungsi sebagai antidislipidemia dan antioksidan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.

Metode: Penelitian ini berupa eksperimental dengan *posttest only control group design* dilakukan selama 30 hari menggunakan hewan coba *Rattus norvegicus* galur *Sprague dawley* berjumlah 30 ekor. Terdapat 6 kelompok perlakuan, yaitu KN hanya diberikan pakan standar, K+ diberi induksi kuning telur puyuh dan simvastatin 10 mg/hari, K- diberi induksi kuning telur puyuh, P1, P2, dan P3 berturut-turut diberi induksi kuning telur puyuh dan ekstrak daun *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/KgBB, 28 mg/KgBB, dan 14 mg/KgBB. Hasil penelitian ini di analisis menggunakan *one-way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji *post-hoc*.

Hasil: Hasil uji normalitas *saphiro-wilk* dan homogenitas *levene* mendapatkan hasil $p > 0,05$. Pada uji *one-way anova* diameter dan tebal arteri koronaria mendapatkan hasil $p < 0,05$ yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Hasil uji *post-hoc LSD* pada diameter K- memiliki perbedaan bermakna dengan P1, P2 dan P3 dan tebal arteri K- memiliki perbedaan bermakna dengan P1 dan P2 ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) memiliki efek protektif terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak dengan dosis efektif 28 mg/kgBB.

Kata Kunci: Arteri koronaria, Dislipidemia, dan *Rhizophora apiculata*

DAFTAR ISI

RIWAYAT HIDUP	ii
SANWACANA	ii
ABSTRAK	ii
ABSTRAK	ii
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
1. BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	7
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti.....	7
1.4.2. Manfaat Bagi Institusi	7
1.4.3. Manfaat bagi peneliti selanjutnya.....	8
1.4.4. Manfaat Bagi Masyarakat	8
2. BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Dislipidemia	9
2.1.1. Etiologi	10
2.1.2. Riwayat dan Pemeriksaan Fisik Dislipidemia.....	11
2.1.3. Tatalaksana Disipidemia	13
2.2. Arteri Koroner	16
2.2.1. Anatomi	17
2.2.2. Histologi Arteri Koroner	18
2.3. Aterosklerosis.....	20

2.4. Daun (<i>Rhizophora apiculata</i>).....	23
2.4.1. Taksonomi dan Morfologi <i>Rhizophora Apiculata</i>	24
2.4.2. Kandungan Tanaman <i>Rhizophora Apiculata</i>	25
2.5. Kerangka Teori.....	31
2.6. Kerangka Konsep	33
2.7. Hipotesis.....	33
3. BAB III METODE PENELITIAN	34
3.1. Desain Penelitian.....	34
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	34
3.2.1. Waktu	34
3.2.2. Tempat.....	34
3.2. Populasi dan Sampel	35
3.2.1. Populasi	35
3.2.2. Sampel.....	35
3.2.3. Kelompok Perlakuan	37
3.3. Keriteria Inklusi dan Eksklusi	38
3.3.1. Kriteria Inklusi	38
3.3.2. Kriteria Eksklusi.....	38
3.4. Alat dan Bahan	38
3.4.1. Alat Penelitian	38
3.4.2. Bahan Penelitian.....	39
3.5. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional.....	39
3.5.1. Identifikasi Variabel.....	39
3.5.2. Definisi Operasional.....	40
3.6. Prosedur dan Alur Penelitian.....	41
3.6.1. Prosedur Penelitian.....	41
3.7. Alur Penelitian.....	50
3.8. Analisis Data	51
3.9. <i>Ethical Clearance</i>	52

4. BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	55
4.1. Hasil Penelitian	55
4.1.1. Analisis Univariat.....	55
4.1.2. Analisis Bivariat	60
4.1.3. Uji Kualitatif Fitokimia	62
4.2. Pembahasan.....	63
4.3. Keterbatasan Penelitian	70
5. BAB V SIMPULAN DAN SARAN	71
5.1. Simpulan.....	71
5.2. Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Interpretasi kadar lipid plasma berdasarkan <i>National Cholesterol Education Program (NECP)</i>	13
Tabel 2. Kelompok Perlakuan	37
Tabel 3. Definisi Oprasional Variabel.....	40
Tabel 4. Uji Fitokimia	43
Tabel 5. Rerata Diameter Arteri	56
Tabel 6. Rerata Tebal Arteri.....	58
Tabel 7. Uji Normalitas	60
Tabel 8. Uji Homogenisitas <i>Levene</i>	60
Tabel 9. Uji <i>One-Way ANOVA</i>	61
Tabel 10. Uji <i>Post Hoc</i>	61
Tabel 11. Uji Kualitatif Fitokimia	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Panduan terapi untuk menurunkan konsentrasi LDL bagi pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi.....	16
Gambar 2. Arteri koroner	18
Gambar 3. Histologi arteri koroner.....	20
Gambar 4. Gambaran Histologi Arteri Koroner.....	22
Gambar 5. Gambaran Histologi Potongan Melintang Aorta Tikus Wistar Dengan Diet Pelet Lemak Babi	23
Gambar 6. Tanaman <i>Rhizophora Apiculata</i>	24
Gambar 7. Daun Tanaman <i>Rhizophora Apiculata</i>	25
Gambar 8. Struktur Kimia Alkaloid	29
Gambar 9. Struktur Kimia Flavonoid.	29
Gambar 10. Struktur Kimia Tripenoid.....	30
Gambar 11. Struktur Kimia Tanin	30
Gambar 12. Kerangka Teori	32
Gambar 13. Kerangka Konsep.....	33
Gambar 14. Gambaran Mikroskopis Diameter Arteri Koronaria.....	57
Gambar 15. Gambaran Mikroskopis Tebal Arteri Koronaria.....	59

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan penyebab umum dari penyakit jantung (Pahwa dan Jialal, 2021). Penyakit jantung koroner di Indonesia akibat aterosklerosis memiliki angka mortalitas dan morbiditas yang cukup tinggi. Prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan riset kesehatan dasar nasional tahun 2013 menunjukkan terdapat 0,5% dari seluruh penduduk Indonesia berusia ≥ 15 tahun didiagnosis dokter mengalami penyakit jantung koroner (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2013). Berdasarkan Riset kesehatan dasar nasional tahun 2018, penduduk Indonesia 1,5% terdiagnosis dokter mengidap penyakit jantung. Prevalensi kelompok umur 75 tahun tertinggi yaitu sebesar 4,7%. Perempuan memiliki angka prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki, di mana prevalensi penyakit jantung koroner pada perempuan sebesar 1,6% dan pada laki-laki 1,3% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2018).

Proses interaksi inflamasi pada mekanisme imun dan beberapa metabolisisme zat yang disertai dengan adanya penumpukan dalam lipid dinding arteri dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis (Nafilah *et al.*, 2015).

Degenerasi lemak dan pengerasan pembuluh darah berhubungan dengan aterosklerosis. Faktor utama yang menyebabkan kondisi ini adalah stress oksidatif, hipertensi, dan hiperkolesterolemia (Prameswari, 2020). Faktor risiko utama penyakit aterosklerosis terdiri dari dua macam, yaitu faktor risiko yang dapat diubah dan yang tidak dapat diubah. Dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensi, merokok, serta kurangnya aktivitas fisik adalah faktor risiko yang dapat diubah. Sedangkan usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, dan herediter atau keturunan adalah faktor risiko yang tidak dapat diubah (Adi, 2017). Aterosklerosis menyebabkan kerusakan pembuluh darah yang progresif. Kerusakan di dalam dinding arteri koronaria yang dapat mengenai kedua lapisan pembuluh darah, tunika intima dan media, dapat disebabkan oleh adanya atheroma, yaitu adanya plak yang terletak di tunika intima pada lumen arteri sedang hingga besar (Aziz dan Yadav, 2016). Aterosklerosis sendiri paling sering menyerang aorta, arteri koroner, serta arteri serebralis (Prameswari, 2020). Aterosklerosis dapat dipicu oleh kurangnya aktivitas fisik, akibatnya sehingga makanan kurang sehat yang dikonsumsi tidak dapat terbakar dengan baik dan pada akhirnya dapat menyebabkan penumpukan pada dinding arteri. (Muhibbah *et al.*, 2019).

Dislipidemia merupakan penyebab penyakit aterosklerosis disebabkan peningkatan induksi serta deposisi lipoprotein densitas rendah teroksidasi (oxLDL) di daerah sub endotel (Elidya *et al.*, 2019). Dislipidemia dapat menyebabkan rusaknya endotel pembuluh darah. Kematian pada endotel diakibatkan oleh oksidasi yang menimbulkan respon inflamasi. Respon Inflamasi tersebut memicu terjadinya plak yang dapat menghasilkan respon

protektif dan akan mulai terbentuk lesi *fibrofatty* dan *fibrous*, Plak yang terjadi bisa menjadi tidak stabil dan mengalami ruptur sehingga terjadi sindrom koroner akut (Faridah *et al.*, 2016).

Pemberian diet tinggi lemak dapat mengakibatkan peningkatan pembentukan kadar dalam *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), sehingga mempengaruhi kenaikan pada kadar LDL yang berasal dari IDL. Kondisi ini akan menyebabkan terjadinya gangguan keseimbangan dalam pengangkutan serta penyimpanan kolesterol pada jaringan perifer dimana terjadi penurunan pada aktivitas lipoprotein lipase dan peningkatan aktivitas HMG CoA reduktase. Peningkatan penyimpanan pada kolesterol eksogen di jaringan perifer dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi didalam kadar HDL yang berperan dalam menginduksi pengeluaran kolesterol dari jaringan perifer. Kadar pada HDL berinteraksi pada insiden penyakit aterosklerosis koroner dan menggambarkan efisiensi pembersihan kolesterol dari jaringan (Harsa, 2014). Ketidakseimbangan kadar HDL dan LDL mengakibatkan terjadinya dislipidemia, kondisi tersebut berhubungan dengan pembentukan aterosklerosis yang akan meningkatkan risiko terjadinya Penyakit Jantung Koroner (PJK) (Marufi R dan Rosita, 2014).

Pencegahan aterosklerosis adalah modifikasi gaya hidup. Modifikasi ini diantaranya diet tinggi serat, konsumsi sayur serta buah, aktivitas fisik, dan berhenti merokok dapat menstabilkan profil lipid. Obat dislipidemia, hipertensi, dan diabetes biasanya dibutuhkan untuk meningkatkan fungsi

endotel, mengurangi inflamasi, dan memberikan hasil klinik yang baik (Aziz dan Yadav, 2016).

Indonesia memiliki 30.000 spesies tumbuhan dan 7000 diantaranya adalah tumbuhan obat. 49,5% penduduk Indonesia masih mengaplikasikan obat-obatan tradisional jamu, 4,5% mengkonsumsi jamu setiap hari dan sisanya mengkonsumsinya sesekali saja (Sembiring & Sismudjito, 2015). Salah satu kekayaan hayati di Indonesia yang tersebar adalah hutan mangrove. *Rhizophora apiculata* atau biasa dikenal dengan mangrove berminyak banyak diracik sebagai obat oleh masyarakat pesisir di Indonesia karena banyak mengandung senyawa aktif yang ditemukan pada seluruh bagian diantaranya adalah daun, kulit batang, akar dan seluruh bagian lainnya, yang bermanfaat pada tubuh manusia. Tumbuhan mangrove sendiri merupakan tumbuhan yang kaya akan berbagai senyawa dengan berbagai kandungan aktif di dalamnya, seperti flavonoid, triterpenoid, alkaloid, steroid, saponin, dan tanin. Senyawa yang mengandung alkaloid, flavonoid, triterpenoid, steroid, saponin dan tanin. Bagian-bagian seperti batang, akar, dan juga kulit batang *Rhizophora apiculata* memiliki kandungan antioksidan alami yang cukup tinggi sehingga banyak bagian yang dapat dimanfaatkan dari tumbuhan ini. (Berawi *et al.*, 2018).

Pada penelitian sebelumnya pada tahun 2019, tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan paparan asap rokok dan ekstrak kulit batang bakau minyak menunjukkan bahwa induksi ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) mampu melindungi arteri koronaria pada

tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dengan jenis kelamin jantan yang terpapar oleh asap rokok. Dosis optimal pada ekstrak kulit batang (*Rhizophora apiculata*) yang dapat digunakan dalam mencegah penebalan arteri koronaria adalah 56,55mg/kgbb (Mustofa *et al.*, 2019). Pada penelitian yang di lakukan oleh Hanriko *et al* (2019), terdapat penurunan kerusakan pada sel hepar tikus putih yang diinduksi *methanyl yellow* dengan pemberian ekstrak buah bakau hitam (*Rhizophora mucronata*) dengan dosis 3,75-15 mg/KgBB yang diberikan selama 30 hari. Pemberian minyak jelantah dapat menyumbat lumen pembuluh darah, pada gambaran mikroskopis arteri koronaria pada ketiga lapisan, yaitu tunika adventitia, tunika media, dan tunika intima, didapatkan lumen arteri tampak menyempit dengan arteri yang tidak teratur. (Rasyid *et al.*, 2021). Penelitian linus *et al* (2019) kelompok perlakuan yang diberikan induksi diet tinggi lemak pada preparat ginjal memperlihatkan gambaran pembengkakan pada tubulus yang ditandai dengan adanya sitoplasma yang membesar dan warna inti sel yang memudar. Penelitian yang dilakukan oleh Haryoto dan Frista (2019) mengenai aktivitas antioksidan pada ekstrak daun mangrove (*Rhizopora apiculata*) menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan pada ekstrak daun mangrove lebih potensial dibandingkan dengan ketiga fraksi yang mengandung golongan flavonoid, tanin, dan terpenoid. Senyawa pada fenolat seperti asam fenolat, kuinon, flavonoid, lignan, stilbena dan tanin dalam mangrove bekerja sebagai penangkap radikal bebas (Roby *et al.*, 2013).

Radikal bebas dapat menyebabkan timbulnya berbagai penyakit degeneratif, antara lain katarak, stroke, kanker, gagal ginjal, hipertensi, penyakit jantung, hingga aterosklerosis (Saha *et al.*, 2008). Selain antioksidan, daun mangrove juga memiliki efek antikolesterol yang dapat mencegah terjadinya dislipidemia. Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Analuddin *et al* (2018), teh hijau daun mangrove mampu menurunkan kadar kolesterol mencit dengan kisaran 33,33% sampai 53,67% (Analuddin *et al.*, 2018). Penelitian lain menunjukkan bahwa kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, dan tanin memiliki efek dalam menurunkan kadar kolesterol dan kadar LDL serta meningkatkan kadar HDL di dalam tubuh. Flavonoid sendiri memiliki pengaruh dalam penurunan kadar kolesterol dan trigliserida, mengurangi penimbunan kolesterol di lapisan endotel pembuluh arteri serta melindungi pembuluh arteri dari kerusakan (Prahastuti *et al.*, 2011).

Kandungan yang ada dalam *Rhizophora apiculata* yaitu flavonoid, triterpenoid, alkaloid, dan tannin yang memiliki manfaat sebagai pencegahan aterosklerosis, berdasarkan penjelasan diatas membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai efek ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.2. Perumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Apakah terdapat efek pemberian ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora*

apiculata) terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak?

2. Berapakah dosis efektif pemberian ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui efek pemberian ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Mengetahui dosis efektif pemberian ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan wawasan dan ilmu mengenai ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) sebagai antioksidan dan manfaat lainnya.

1.4.2. Manfaat Bagi Institusi

Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, penelitian ini dibuat sebagai perwujudan dukungan visi dan misi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk menjadi fakultas

kedokteran dengan kekhususan dibidang *agromedicine*, karena penelitian ini memanfaatkan tumbuhan *Rhizophora apiculata* untuk kesehatan.

1.4.3. Manfaat bagi peneliti selanjutnya

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi acuan data penelitian berikutnya tentang kegunaan lain dari ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) bagi kesehatan dan meneliti bagian lain dari tumbuhan *Rhizophora apiculata* yang berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria.

1.4.4. Manfaat Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat dan memberikan informasi kepada masyarakat menfaat pemberian ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) terhadap pencegahan perubahan mikroskopis arteri koroner tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sparague dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan suatu gangguan metabolisme didalam lipid yang ditandai dengan peningkatan serta penurunan dalam kadar fraksi lipid didalam plasma. Kelainan didalam fraksi lipid tersebut ditandai dengan kadar kolesterol total >200mg/dL, trigliserida >150 mg/dL, LDL >100 mg/dL, dan HDL <40 mg/dL (Syamsunarno *et al.*, 2017). Nilai normal kolesterol pada hewan coba tikus putih adalah 10-54 mg/dL, sedangkan nilai normal untuk trigliserida pada hewan coba tikus putih adalah 26-145 mg/dL. Kenaikan kadar pada kolesterol umumnya dicapai dalam waktu 2 minggu, dyslipidemia ditegakkan apabila terdapat kenaikan berat badan yang lebih dari 20% atau kadar kolesterol total serum >240 mg/dL (Wiryanthini *et al.*, 2015). Dislipidemia merupakan penyebab utama penyakit jantung koroner disebabkan kebiasaan gaya hidup yang tidak sehat di negara-negara maju dan berkembang, Dislipidemia menyebabkan peningkatan atau penurunan fraksi lipid (PERKI, 2017). Faktor predisposisi penyakit ini adalah diet, paparan tembakau, atau genetik dan dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular dengan komplikasi parah (Pappan dan Rehman, 2021).

2.1.1. Etiologi

Klasifikasi dislipidemia dibagi menjadi dislipidemia primer dan sekunder. Penyebab utama dislipidemia adalah mutasi gen tunggal atau ganda yang mengakibatkan produksi berlebih atau gangguan pembersihan *trigliserida* (TG) dan *low-density lipoprotein* (LDL), atau produksi yang kurang atau pembersihan *high-density lipoprotein* (HDL) yang berlebihan (Yanai, H., & Yoshida, H, 2021). Mutasi dominan autosomal menyebabkan sebagian besar kasus hiperkolesterolemia, yaitu hiperkolesterolemia familial pada reseptor LDL, yang menyebabkan peningkatan kadar *low density lipoprotein-kolesterol* (LDL-C). Mutasi lain pada jalur kolesterol telah diidentifikasi tetapi kurang umum (Defesche *et al.*, 2017).

Dislipidemia sekunder disebabkan oleh penyakit lain yang mendasari dan obat-obatan. Penyebab dari dislipidemia sekunder seperti hipotiroidisme, sindrom nefrotik, Penyakit ginjal kronis (PGK), ikterus obstruktif, diabetes, obesitas, sindrom cushing, alcohol, dan merokok (Yanai, H., & Yoshida, H, 2021).

Beberapa perilaku kesehatan dapat menimbulkan efek dan meningkatkan kadar lipid. Contohnya termasuk penggunaan tembakau, aktivitas fisik, nutrisi, dan obesitas. Secara khusus, faktor risiko gizi termasuk kurangnya konsumsi buah, kacang-kacangan/biji-bijian, sayuran, atau konsumsi lemak jenuh yang

tinggi (Mozaffarian *et al.*, 2016).

2.1.2. Riwayat dan Pemeriksaan Fisik Dislipidemia

Riwayat sangat penting dalam mengidentifikasi individu berisiko tinggi. Pada umumnya dislipidemia tidak bergejala dan biasanya ditemukan pada saat pasien melakukan pemeriksaan rutin kesehatan (Pengurus Besar Ikatan Dokter Indonesia, 2017). Paling penting, riwayat sosial akan mencakup penggunaan tembakau atau detail spesifik tentang diet. Riwayat medis masa lalu sangat penting dalam mengidentifikasi pasien yang akan membutuhkan pencegahan primer dan pencegahan sekunder jika terapi statin memerlukan inisiasi. Riwayat keluarga penting untuk mengidentifikasi hiperkolesterolemia familial (Pappan dan Rehman, 2021).

Pemeriksaan fisik terbatas pada gangguan dislipidemia. *Xanthomas* adalah deposit lipid pada kulit dan terkadang jaringan subkutan. Berwarna kekuningan dan dapat membentuk plak, nodul, atau plak, dapat muncul pada lipatan palmar, yang menunjukkan *disbetalipoproteinemia* familial, kelopak mata, atau tendon, biasanya berhubungan dengan hiperlipidemia, dan jika terlihat, pasien harus menjalani *screening* untuk dislipidemia (Pappan dan Rehman, 2021). Pemeriksaan fisik lain yang dibutuhkan berupa tanda-tanda vital dan pemeriksaan antropometri berupa lingkar perut dan IMT/Indeks Massa Tubuh (Pengurus Besar Ikatan Dokter Indonesai, 2017).

Pemeriksaan penunjang dislipidemia berupa pemeriksaan laboratorium memegang peran penting dalam menegakkan diagnosa. Pemeriksaan yang dilakukan adalah pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan Trigliserida plasma (Pengurus Besar Ikatan Dokter Indonesai, 2017). Kadar kolesterol LDL dikatakan optimal ketika $<100\text{mg/dL}$, $100\text{-}129\text{mg/dL}$ mendekati optimal, $130\text{-}159\text{mg/dL}$ *borderline*, $160\text{-}189\text{mg/dL}$ tinggi, dan $\geq 190\text{mg/dL}$ sangat tinggi. Kadar kolesterol total $<200\text{mg/dL}$ adalah nilai yang diinginkan, $200\text{-}239\text{mg/dL}$ *borderline*, dan $\geq 240\text{mg/dL}$ tinggi. Kolesterol HDL $<40\text{mg/dL}$ rendah dan $\geq 60\text{mg/dL}$ dikatakan tinggi. $<150\text{mg/dL}$ Trigliserida dikatakan optimal jika $150\text{-}199\text{mg/dL}$, *borderline* $200\text{-}499\text{mg/dL}$, tinggi, dan $\geq 500\text{mg/dL}$ sangat tinggi (National Institute of Health, 2018).

Tabel 1. Interpretasi kadar lipid plasma berdasarkan *National Cholesterol Education Program (NECP)*

Jenis	Interpretasi
Kolesterol LDL	
<100mg/dL	Optimal
100-129mg/dL	Mendekati Optimal
130-159mg/dL	<i>Borderline</i>
160-189mg/dL	Tinggi
≥190mg/dL	Sangat Tinggi
Kolesterol Total	
<200mg/dL	Diinginkan
200-239mg/dL	<i>Borderline</i>
≥240mg/dL	Tinggi
Kolesterol HDL	
<40mg/dL	Rendah
≥60mg/dL	Tinggi
Trigliserida	
<150mg/dL	Optimal
150-199mg/dL	<i>Borderline</i>
200-499mg/dL	Tinggi
≥500mg/dL	Sangat Tinggi

(National Institute of Health, 2018)

2.1.3. Tatalaksana Disipidemia

Manajemen awal untuk dislipidemia melibatkan modifikasi gaya hidup. Pendekatan ini harus mencakup diet dengan penekanan pada asupan sayuran, buah-buahan, dan biji-bijian dalam kebutuhan kalori yang sesuai. Orang dewasa harus berpartisipasi dalam aktivitas fisik aerobik sedang hingga berat 3 hingga 4 kali seminggu

selama setidaknya 40 menit. Pengobatan lini pertama untuk dislipidemia adalah statin yang menghambat 3-hidroksi-3metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reductase (Eckel et al., 2014).

Pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang signifikan secara klinis *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD) (sindrom koroner akut, riwayat infark miokard, angina stabil atau tidak stabil, revaskularisasi arteri, dan stroke) dan berusia kurang dari 75 tahun harus diberi statin intensitas tinggi. Pasien yang berusia lebih dari 75 tahun dengan ASCVD klinis harus menggunakan statin intensitas sedang. Terapi statin intensitas tinggi harus dimulai jika pasien berusia 40 dan 75 tahun dan memiliki LDL-C lebih besar atau sama dengan 190mg/dL atau memiliki riwayat diabetes dan LDL-C antara 70 hingga 189mg/dL. Pasien harus menggunakan statin intensitas sedang atau tinggi jika berusia 40 hingga 75 tahun, LDL-C antara 70 hingga 189mg/dL, dan memiliki ASCVD 10 tahun lebih besar atau sama dengan 7,5% (Eckel *et al.*, 2014).

Pencegahan primer terapi statin harus menurunkan LDL-C sekitar 30% sampai kurang dari 50% dengan statin intensitas sedang dan lebih besar dari atau sama dengan 50% dengan statin intensitas tinggi. Statin intensitas tinggi adalah atorvastatin 40 atau 80mg dan rosuvastatin 20mg. Beberapa statin intensitas sedang atorvastatin

10mg, rosuvastatin 10mg, simvastatin 20mg atau 40mg, pravastatin 10mg (Vavlukis dan Vavlukis, 2018). Pencegahan sekunder pada pasien yang memiliki penyakit arteri koroner, target ditetapkan untuk LDL-C kurang dari 70mg/dL setelah diberikan statin intensitas tinggi selama enam minggu. Jika tujuan ini tidak terpenuhi dan LDL-C secara signifikan lebih besar dari 70, maka terapi kombinasi harus dimulai selain statin intensitas tinggi. Target LDL-C harus tetap kurang dari 70mg/dL Jika pasien tidak berisiko tinggi. Pasien dengan risiko tinggi (sudah memiliki sindrom koroner akut dalam setahun terakhir, familial hiperkolesterolemia, diabetes, penyakit ginjal kronis (stadium 3 atau 4), atau kejadian penyakit kardiovaskular aterosklerotik, atau kebutuhan untuk revaskularisasi saat menggunakan statin), maka target LDL harus kurang dari 50 dan jika tidak terpenuhi harus ditambah agen lain (Wang et al., 2016).

Pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi yang mendapatkan terapi statin intensitas tinggi dengan dosis maksimal yang ditoleransi atau ditingkatkan ke dosis maksimal yang dapat di toleransi. Target terapi yang diharapkan kolesterol LDL <70mg/dL. Jika target terapi tidak tercapai, pertimbangkan meminum ezetimibe 10mg. Setelah pemberian obat tersebut, bila kolesterol LDL >140mg/dL atau progresi cepat ASCVD maupun kolesterol LDL >100mg/dL, maka dipertimbangkan inhibitr PC5K9 untuk mencapai target kolesterol LDL <70mg/dL (PERKI, 2017).



Gambar 1. Panduan terapi untuk menurunkan konsentrasi LDL bagi pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi (PERKI, 2017)

Menghentikan produksi *proprotein convertase kexin 9* (PCSK9) dengan dosis dua kali setahun. Agen ini mungkin bermanfaat pada pasien yang tidak toleran terhadap obat penurun LDL. *Icosapent ethyl* adalah obat yang disetujui FDA yang telah terbukti mengurangi risiko kardiovaskular pada pasien dengan trigliserida tinggi selain terapi statin maksimal (Vavlukis dan Vavlukis, 2018).

Asam bempedoat adalah obat lain yang merupakan pilihan bagi orang yang tidak toleran terhadap statin dalam kombinasi dengan ezetimibe. Obat ini bekerja dengan menghambat adenosin trifosfat sitrat liase, yang membantu membuat kolesterol di hati dan karenanya menurunkan kadarnya. Banyak obat baru dan menarik lainnya sedang dalam penelitian saat ini untuk membantu menurunkan kadar kolesterol dan mencegah kejadian kardiovaskular (Markham, 2020).

Kategori pengobatan lain yang belum terbukti mengurangi kejadian kardiovaskular tetapi telah berguna dalam terapi dislipidemia adalah sekuestran asam empedu seperti *cholestyramine*, *colestipol*, dan *colesevelam*, yang menurunkan reabsorpsi asam empedu, oleh karena itu, meningkatkan pembersihan LDL-C dan menurunkan kadar. Turunan asam fibrat adalah agonis reseptor yang diaktifkan oleh *proliferator peroksisom*. Ini telah terbukti meningkatkan HDL-C dan mengurangi trigliserida. Dalam kombinasi dengan statin dapat meningkatkan risiko miopati dan rhabdomyolisis, yang dapat menyebabkan nyeri otot umum. Pedoman saat ini merekomendasikan untuk tidak menggunakan statin dan gemfibrozil. Niasin telah terbukti meningkatkan HDL dan mengurangi VLDL, yang juga menurunkan LDL tetapi memiliki profil efek samping yang signifikan dengan pembilasan terbesar (Chiang, 2013).

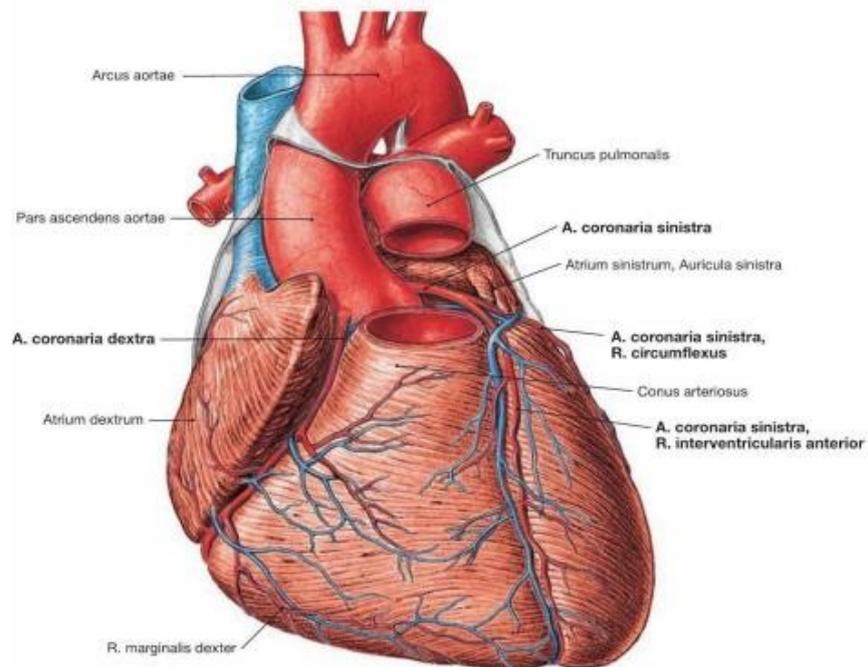
2.2. Arteri Koroner

2.2.1. Anatomi

Arteri koroner adalah arteri dalam sistem peredaran darah koroner (jantung) yang membawa darah ke otot jantung. Arteri ini membentuk arteri koroner kiri dan kanan, masing-masing menimbulkan cabang. Pengklasifikasiannya dibagi menjadi perikardial (di atas jantung) dan mikrovaskuler (dekat endokardium) (Paulsen dan Wasckle, 2019). Tepat di atas katup aorta kiri dan

memasok darah ke sisi kiri jantung arteri koroner kiri muncul. Arteri ini terbagi menjadi dua arteri, dan terkadang arteri ketiga terbentuk di antara keduanya, yang disebut cabang atau arteri medial. Arteri koroner kanan muncul dari sisi kanan atas katup aorta. Arteri berjalan di sepanjang fisura koroner kanan ke pedikel basilar (persimpangan antara fisura koroner dan fisura interventrikular posterior). Ada juga arteri berbentuk kerucut, hanya ada pada 5% populasi, yang memberikan aliran tambahan ke jantung ketika arteri desendens anterior kiri tersumbat (Paulsen dan Waschke, 2019). Secara anatomi, gambaran arteri koroner adalah sebagai berikut.

Gambar 2. Arteri koroner (Paulsen dan Waschke, 2019)



2.2.2. Histologi Arteri Koroner

Dinding arteri memiliki tiga lapisan atau tunika: tunika interna, tunika media, dan tunika eksterna. Lapisan terdalam, tunika interna

atau intima, mengandung sebuah lapisan epitel simple skuamosa yang disebut endotel, membran basalis, dan lapisan jaringan elastik yang disebut lamina elastik interna. Endotelium merupakan lapisan sel-sel yang melapisi permukaan dalam seluruh sistem kardiovaskular (jantung dan semua pembuluh darah). Endotel merupakan satu-satunya jaringan yang berhubungan dengan darah. Tunika interna yang terdekat dengan lumen, berongga di pusat dimana darah mengalir. Lapisan tengah, atau tunika media, biasanya merupakan lapisan paling tebal. Ini mengandung serabut elastik dan serabut otot polos yang meluas secara sirkuler di sekitar lumen, seperti cincin melingkar di jari. Tunika media juga memiliki lamina elastik eksterna yang terdiri dari lapisan elastik. Karena banyaknya serabut elastiknya, arteri biasanya memiliki *compliance* yang tinggi, yang berarti bahwa dinding mereka gampang meregang atau meluas tanpa terjadi robek akibat sedikit peningkatan tekanan. Lapisan terluar, tunika eksterna, terutama terdiri dari serabut elastik dan kolagen (Falabiba *et al.*, 2014). Gambaran histologi arteri koroner dengan dinding yang memiliki tiga lapisan terlihat pada gambar berikut.



Gambar 3. Histologi arteri koroner. Dinding Arteri Koroner (panah)
(Falabiba et al., 2014)

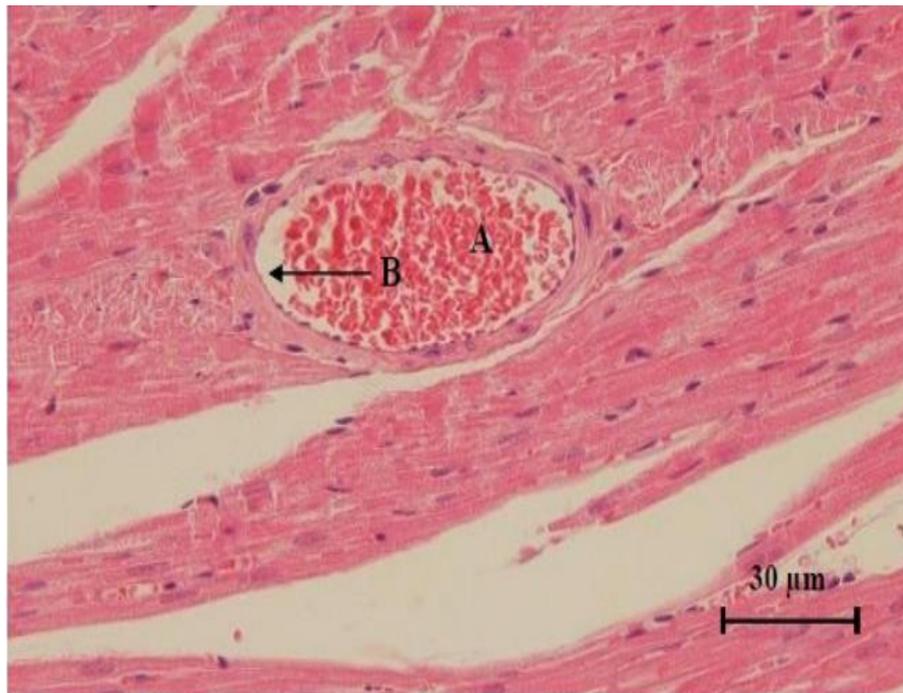
2.3. Aterosklerosis

Aterosklerosis dapat menyebabkan satu atau lebih arteri koroner beserta percabangannya mengalami penyumbatan serius, hingga menimbulkan angina, infark miokardial, atau keduanya. Intervensi koroner perkutan (seperti *eflex asty balon*) atau operasi bypass koroner dapat dilakukan untuk mengurasi atau menghilangkan penyumbatan (Middeke, 2019). Hiperkolesterolemia merupakan pemicu utama aterosklerosis. Peningkatan kadar kolesterol menyebabkan perubahan permeabilitas edotelial arteri yang memungkinkan migrasi dari lipid terutama partikel LDL-C ke dinding arterial.

Ateroma merupakan tanda terbentuknya aterosklerosis. Ateroma merupakan plak di tunika intima pada lumen arteri. Sel inflamasi, sel otot polos, komponen jaringan ikat, dan lipid merupakan komponen yang terkandung dalam ateroma. Tahapan pembentukan ateroma adalah inisiasi, progresi, dan komplikasi. Inisiasi merupakan perekrutan leukosit mononuclear ke tunika intima. Permukaan sel akan mengekspresikan molekul adhesi spesifik. Molekul ini akan memediasi adesi leukosit

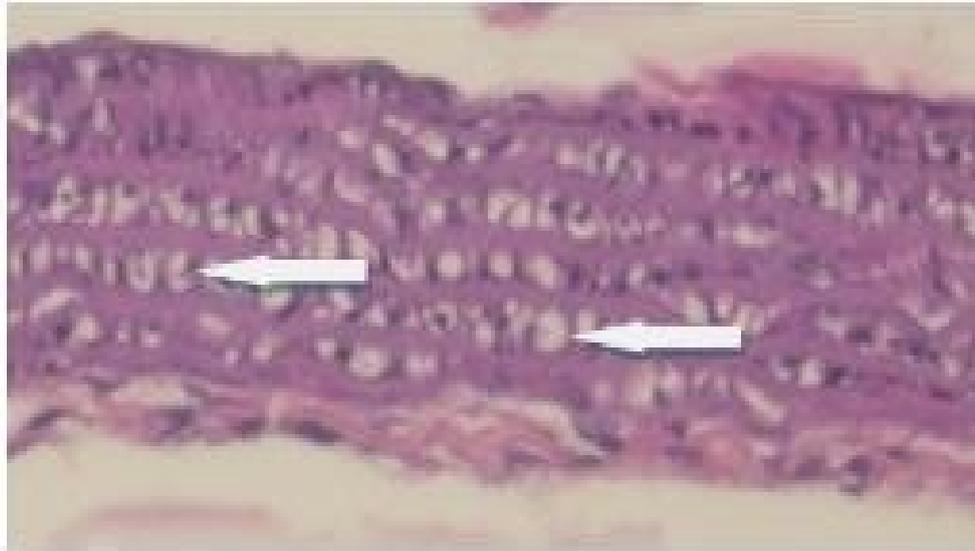
(terutama monosit) dan limfosit T ke tunika intima. Monosit yang masuk akan berubah menjadi makrofag di tunika intima. Lipoprotein akan terakumulasi dalam intima dan selanjutnya akan teroksidasi. *Oksidasi low density lipoprotein* yang teroksidasi ditangkap oleh makrofag yang kemudian membentuk sel busa (*foam cell*). Tahap progresi yaitu atheroma akan terakumulasi pada otot polos. Atheroma akan terklasifikasi yang memengaruhi stabilitas plak. Tahap terakhir adalah komplikasi, yaitu ketika plak stenosis dalam waktu yang lama dapat menyebabkan oklusi pembuluh darah (Prameswari, 2020).

Pembentukan bercak atheroma lesi tipe II atau *fatty streak* yang ditandai dengan banyaknya *foam cell*, lesi tipe III atau *preatheromic* terjadi ketika terdapat peningkatan jumlah lipid ekstraseluler dan kerusakan kecil pada jaringan lokal. Kondisi atheroma pada lesi tipe IV menunjukkan kerusakan structural yang luas pada lapisan tunika intima. Tipe V atau tipe *fibroatheroma* secara makroskopis terlihat seperti bentuk kibat dengan batas tegas, dan tampak adanya plak putih mutiara. *Fibroatheroma* terdiri dari inti nekrotik yang terlokalisasi di dasar lesi (Mustofa, 2021). Arteri koroner dapat menyempit sebagai respons terhadap berbagai rangsangan, sebagian besar diakibatkan oleh bahan kimia. Hal ini dikenal sebagai *eflex* koroner. Selain itu, terdapat pula kondisi langka yang dikenal sebagai diseksi arteri koroner spontan (Middeke, 2019). Berikut merupakan gambaran histologi arteri koroner yang menampakkan dinding dan lumen.



Gambar 4. Gambaran Histologi Arteri Koroner. Lumen arteri (A) dan dinding arteri (B) (Isdadiyanto, 2018)

Diet tinggi lemak akan berpengaruh secara histologis pada dinding arteri. Terlihat adanya sel-sel busa yang terlihat pada tunika intima dan tunika media. Dinding arteri terbagi atas beberapa lapisan. Lapisan terdalam adalah tunika intima. Lapisan ini terdiri atas jaringan ikat subendotel dan endotel di atasnya. Tunika media adalah lapisan tengah yang terdiri dari serat elastin dan sel otot polos. Lapisan yang paling luar adalah tunika adventitia yang terdiri dari serat jaringan ikat (Panjaitan *et al.*, 2013). *Foam cell* yang terlihat pada potongan melintang aorta tikus *wistar* dengan diet pelet lemak babi sebagai salah satu patogenesis terjadinya aterosklerosis terlihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 5. Gambaran Histologi Potongan Melintang Aorta Tikus Wistar Dengan Diet Pelet Lemak Babi. Terdapat *foam cell* (panah) (Panjaitan *et al.*, 2013)

2.4. Daun (*Rhizophora apiculata*)

Indonesia adalah salah satu negara yang memiliki berbagai kekayaan alam dan keanekaragaman hayati (*biodiversitas*) yang sangat beragam. Salah satu kekayaan biodiversitas yang dimiliki oleh Indonesia adalah hutan mangrove, dimana hutan mangrove memiliki fungsi dan peranan yang sangat penting dan tidak tergantikan. Daun (*Rhizophora apiculata*) adalah salah satu spesies dari famili *Rhizophoraceae* dimana *Rhizophora apiculata* merupakan salah satu spesies terpenting di dalam ekosistem hutan mangrove. *Rhizophora apiculata* memiliki kayu yang sangat keras dengan jenis daun oposit, tumbuh dengan cepat (*fast-growing mangroove*), memiliki akar nafas, dan tinggi mencapai 15 meter. *Rhizophora apiculata* mempunyai jenis bibit vivipar dimana permukaan bawah daunnya berwarna hijau kekuningan. Ciri khas dari *Rhizophora apiculata* ialah daunnya yang cenderung lebih kecil (Berawi *et al.*, 2018).



Gambar 6. Tanaman *Rhizophora Apiculata* (Mustika *et al.*, 2014).

2.4.1. Taksonomi dan Morfologi *Rhizophora Apiculata*

Klasifikasi tumbuhan *Rhizophora apiculata* adalah sebagai berikut

(Hadi *et al.*, 2016):

Regnum : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnolipsida*

Ordo : *Myrtales*

Famili : *Rhizophoraceae*

Genus : *Rhizophora*

Spesies : *Rhizophora apiculata*

Tanaman ini dapat tumbuh di hampir semua zona *intertidal*.

Ketinggian jenis ini bisa mencapai 30 m dengan diameter batang 50 cm, ditandai dengan akar hingga 5 m, daun berwarna hijau tua dengan warna yang lebih muda di bagian tengah, serta warna kemerahan di bagian bawah. Daun berupa hijau tua dengan hijau muda pada bagian tengah dan kemerahan di bagian bawah. Gagang daun tanaman ini memiliki panjang bervariasi mulai 17mm hingga 35 mm yang berwarna kemerahan. Bentuk daun berupa *elips* yang menyempit dengan ujung meruncing, dengan ukuran 7-19 x 3,5-8 cm (Mustika *et al.*, 2014).



Gambar 7. Daun Tanaman *Rhizophora Apiculata*(Mustika *et al.*, 2014)

2.4.2. Kandungan Tanaman *Rhizophora Apiculata*

Rhizophora Apiculata mengandung zat fitokimia dengan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, tannin, dan triterpenoid. Senyawa senyawa bioaktif tersebut dapat ditemukan pada kulit batang, akar, batang, daun, dan buah (Darlin, 2011). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nur *et al* (2019) didapatkan senyawa

bioaktif pada kulit batang *Rhizophora apiculata*, yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, dan steroid. Hal ini sejalan dengan penelitian Akasia *et al* (2021), hasil penelitian menunjukkan kandungan metabolit sekunder pada daun mangrove *R. apiculata* adalah fenol, alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid. Adanya kandungan fenol dan flavonoid pada larutan ekstrak *Rhizophora apiculata* mempunyai peran yang sangat penting sebagai antioksidan secara *in vitro* (Ramalingam dan Rajaram, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Haryoto dan Frista (2019) menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan ekstrak daun mangrove terbukti lebih potensial dibandingkan dengan ketiga fraksi. Uji komponen bioaktif ekstrak etanol dan tiga fraksi mengandung golongan flavonoid, tanin, dan terpenoid. Senyawa fenolat seperti asam fenolat, flavonoid, quinon, lignan, stilbena dan tanin dalam mangrove dapat berfungsi sebagai penangkap radikal bebas (Roby *et al.*, 2013).

Secara fisiologis, timbulnya radikal bebas (prooksidan) di dalam tubuh akan menyebabkan terbentuknya suatu pertahanan endogen yang memiliki mekanisme sebagai anti radikal bebas (antioksidan). Keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan terjadi dalam keadaan sehat. Stres oksidatif terjadi ketika keseimbangan ini terganggu. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan biokimiawi pada jaringan (nekrosis) dan diduga kuat sebagai dasar semua

patofisiologi penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas (Yuslianti, 2018). Radikal bebas merupakan salah satu penyebab timbulnya berbagai penyakit degeneratif mulai dari penuaan dini, katarak, gagal ginjal, stroke, jantung, aterosklerosis, hingga kanker (Saha *et al.*, 2008).

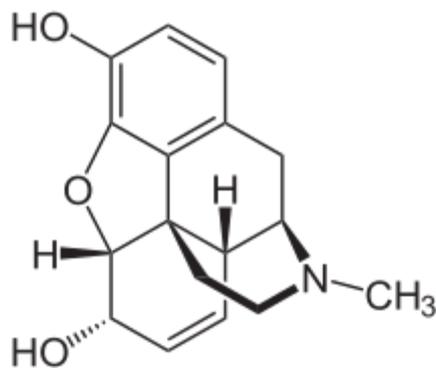
Ekstrak etanol 95% kulit batang (*Rhizophora apiculata*) dapat menurunkan kadar malondialdehida (MDA) sesuai dengan perbedaan dosis bertingkat pada hewan coba tikus putih yang diberikan ekstrak kulit. Kadar MDA plasma yang tinggi menunjukkan kadar prooksidan dalam tubuh semakin tinggi. Ekstrak etanol 95% kulit batang (*Rhizophora apiculata*) berperan sebagai antioksidan untuk mencegah terjadinya peningkatan peroksidan (Mustofa, 2019). Penelitian sebelumnya menunjukkan kandungan yang terdapat di dalam kulit batang (*Rhizopora apiculata*) yaitu ekstrak etanol, metanol, dan n-heksana dapat memiliki Efek protektif kulit dalam melindungi kerusakan jantung tikus yang terpapar asap rokok. Berdasarkan studi sebelumnya, ekstrak tersebut terbukti memiliki efek yang sama baik dengan pemberian vitamin C 9mg/KgBB/hari (Mustofa, 2021).

Ekstrak kulit pohon tanaman (*Rhizophora apiculata*) menunjukkan tidak memiliki toksisitas dibawah 57mg/kgBB. Ekstrak etanol dari kulit pohon tanaman (*Rhizophora apiculata*) menunjukkan toksisitas pada 114mg/kg pada toksisitas subkronik histopatologi liver dan pancreas tikus (Mustofa, 2020). Etanol 95% menunjukkan ada

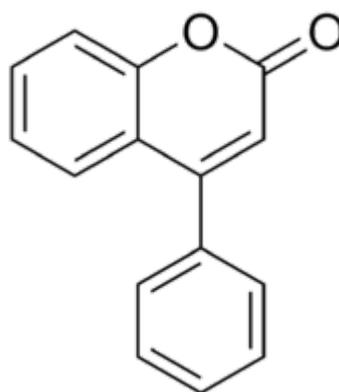
pengaruh ekstrak terhadap ketebalan dinding arteri koronaria tikus putih galur *Sprague-Dawley* yang diberi diet tinggi lemak (Mustofa, 2014). Pada penelitian sebelumnya pada tikus putih (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague dawley* dengan jenis kelamin jantan yang dipaparkan asap rokok, menunjukkan hasil pemberian ekstrak kulit batang (*Rhizophora apiculata*) mampu melindungi arteri koronaria hewan coba tikus putih (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague dawley* yang dipaparkan oleh asap rokok. Dosis optimal ekstrak kulit batang (*Rhizophora apiculata*) yang digunakan dalam mencegah penebalan arteri koronaria adalah sebesar 56,55mg/KgBB (Mustofa *et al.*, 2019).

Selain antioksidan, daun mangrove juga memiliki efek antikolesterol yang dapat mencegah terjadinya dislipidemia. Pada sebuah penelitian yang di lakukan oleh Analuddin *et al* (2018), teh hijau daun *mangrove* menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol pada mencit dengan kisaran 33,33 sampai 53,67% (Analuddin *et al.*, 2018). Hasil penelitian Fitriarini dan Murwani (2014), secara *in vitro* flavonoid bekerja sebagai inhibitor enzim *HMG-CoA reductase* sehingga menurunkan sintesis kolesterol. Flavonoid juga dapat meningkatkan produksi apo A1. Apo A1 yang meningkat dapat memberikan efek peningkatan kolesterol HDL (Fitriarini dan Murwani, 2014). Komponen aktif lain yaitu triterpenoid memiliki mekanisme menghambat enzim *HMG-CoA reductase* dan enzim lipase pankreas yang berperan dalam mencerna trigliserida dari makanan di usus kecil. Penghambatan lipase pankreas akan menghambat penyerapan lemak

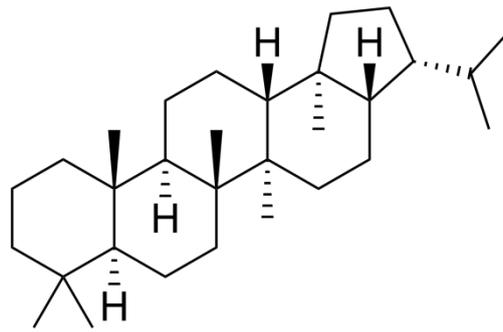
dan menurunkan kadar kolesterol serta trigliserida dalam darah, sehingga sintesis LDL juga terhambat (Warditiani *et al.*, 2015). Alkaloid dapat menghambat aktivitas enzim lipase pankreas yang akan mengakibatkan peningkatan sekresi lemak melalui feses. Sedangkan, senyawa tanin dapat menghambat penyerapan lemak di usus ketika bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus (Artha *et al.*, 2017).



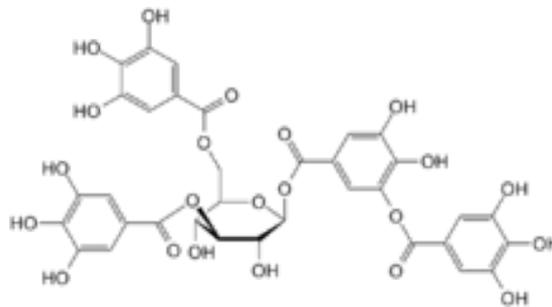
Gambar 8. Struktur Kimia Alkaloid (Mustika *et al.*, 2014).



Gambar 9. Struktur Kimia Flavonoid (Mustika *et al.*, 2014).



Gambar 10. Struktur Kimia Tripenoid (Mustika *et al.*, 2014).

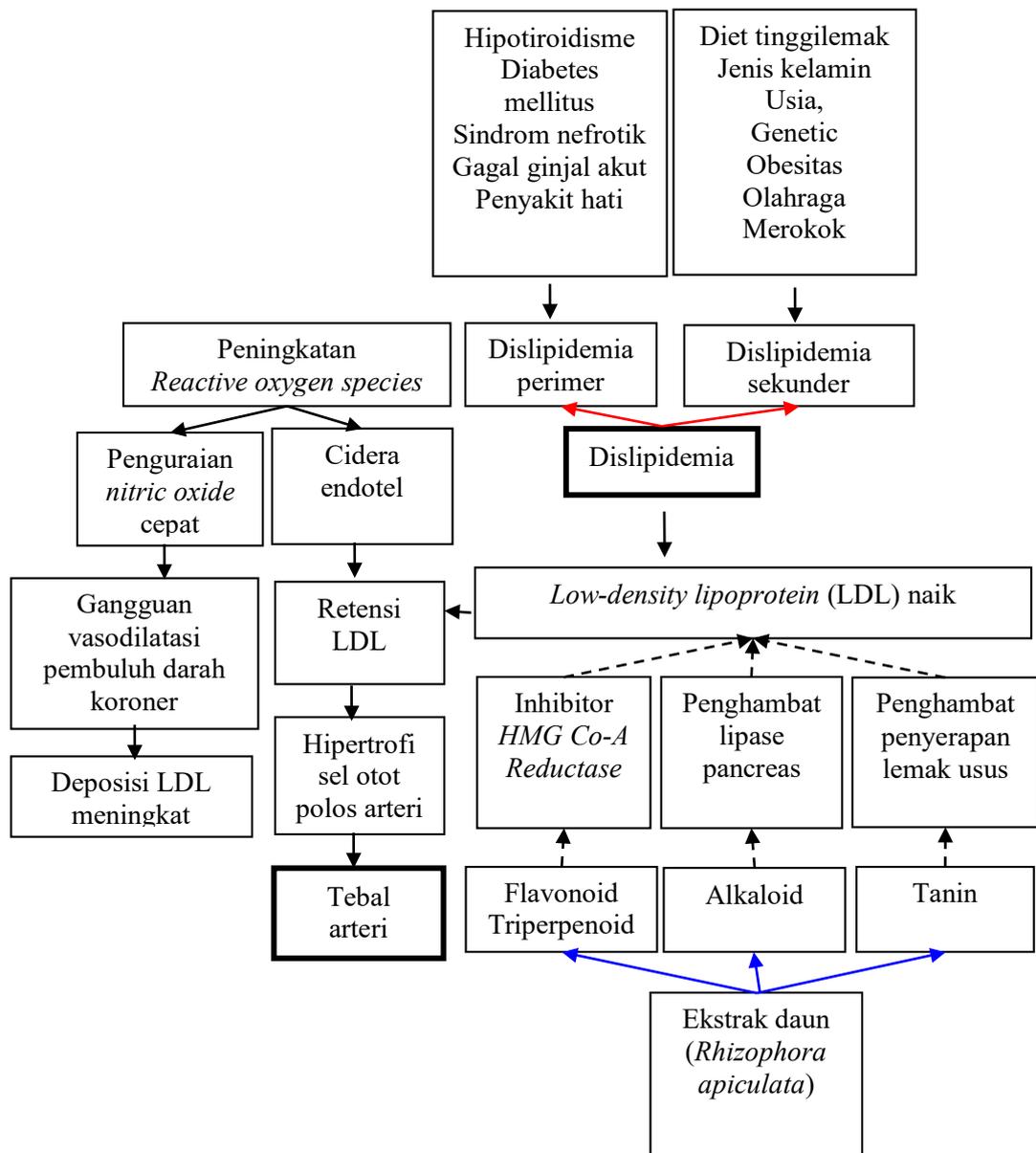


Gambar 11. Struktur Kimia Tanin (Mustika *et al.*, 2014).

2.5. Kerangka Teori

Dislipidemia dibedakan menjadi dislipidemia primer dan sekunder. Dislipidemia primer timbul akibat berbagai keadaan yaitu hipotiroidisme, diabetes mellitus, sindrom nefrotik, gagal ginjal akut, dan penyakit hati. Sedangkan dislipidemia sekunder disebabkan oleh diet tinggi lemak, jenis kelamin, usia, genetik, obesitas, olahraga, dan merokok. Dislipidemia ditandai dengan kenaikan LDL. Kenaikan ini dapat menyebabkan retensi LDL yang memicu hipertrofi sel otot polos arteri dan berpengaruh terhadap tebal arteri koronaria. Hipertrofi sel otot polos arteri juga disebabkan oleh deposisi LDL yang meningkat. Peningkatan ROS *Reactive Oxygen Species* (ROS) memegang peranan penting dalam kondisi retensi LDL serta meningkatnya deposisi LDL yang meningkat.

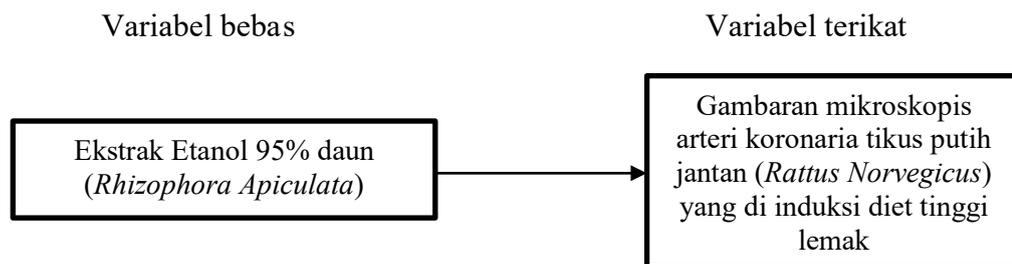
Peningkatan ROS dapat mempercepat penguraian *nitric oxide* (NO) dan berdampak pada peningkatan deposisi LDL. Ekstrak Daun (*Rhizophora Apiculata*) memiliki kandungan flavonoid, triterpenoid sebagai inhibitor *HMG Co-A Reductase*, alkaloid sebagai penghambat lipase pancreas, dan tannin untuk penghambat penyerapan lemak usus. Kandungan beserta perannya ini akan menghambat kenaikan LDL sehingga mengurangi retensi LDL sehingga mengurangi hipertrofi sel otot polos arteri dan berdampak pada tebal arteri koronaria. Penelitian ini diharapkan kandungan yang dimiliki tanaman (*Rhizophora apiculata*) dapat menurunkan kadar sehingga dapat menjadi alternatif pengobatan anti dislipidemia.



Gambar 12. Kerangka Teori (Pappan dan A, 2021)

2.6. Kerangka Konsep

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*), yang diinduksi diet tinggi lemak, akan diteliti pengaruhnya terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*). Kerangka konsep penelitian ini adalah sebagai berikut.



Gambar 13. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian “Efek pemberian ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora Apiculata*) terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak” adalah sebagai berikut:

H₀: tidak terdapat efek pemberian ekstrak etanol daun (*Rhizophora Apiculata*) terhadap arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.

H₁: terdapat efek pemberian ekstrak etanol daun (*Rhizophora Apiculata*) terhadap arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan desain *post test only control group design*. Menggunakan 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* berumur 8-12 minggu yang dipilih secara acak yang dibagi menjadi 6 kelompok, sebagai subyek penelitian.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1. Waktu

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei 2022 sampai dengan bulan Juni 2022.

3.2.2. Tempat

Tempat perlakuan hewan coba dilaksanakan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, pembuatan ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora Apiculata*) di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung, Terminasi hewan coba dilaksanakan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, pembuatan dan pembacaan preparat dilaksanakan di

Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung.

3.2. Populasi dan Sampel

3.2.1. Populasi

Populasi penelitian yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague dawley usia 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram yang diperoleh dari Animal Vet Institut Pertanian Bogor (IPB).

3.2.2. Sampel

Besar sampel dihitung dengan metode rancangan acak lengkap dapat menggunakan rumus Frederer. Rumus penentuan besar sampel untuk uji eksperimental rancangan acak lengkap (RAL) adalah:

Keterangan:

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

t = jumlah kelompok perlakuan.

n = jumlah pengulangan atau jumlah sampel tiap kelompok.

Berdasarkan rumus diatas maka dapat diperoleh estimasi besar sampel sebanyak.

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

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

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

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Menggunakan Rumus Frederer, didapatkan jumlah sampel yang

digunakan untuk tiap kelompok minimal empat ekor tikus putih jantan, Lalu dikalikan dengan enam kelompok perlakuan sehingga didapatkan jumlah total sampel 24 ekor tikus putih jantan.

Koreksi dilakukan pada subjek penelitian sebagai antisipasi terjadi drop out eksperimen.

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

Keterangan:

N = besar sampel koreksi

n = besar sampel awal

f = perkiraan proporsi drop out sebesar 10% Berdasarkan rumus diatas maka dapat diperoleh estimasi besar sampel sebanyak:

$$N = \frac{4}{1 - 10\%}$$

$$N = \frac{4}{1 - 0,1}$$

$$N = \frac{4}{0,9}$$

$$N = 4,44 \rightarrow 5$$

Hasil perhitungan dengan rumus di atas mendapatkan hasil sampel yang digunakan pada tiap kelompok adalah 5 dan jumlah kelompok 6, sehingga total sampel yang digunakan adalah 30 tikus putih (*Rattus norvergicus*) jantan galur *Sprague dawley*. Untuk pemilihan sampel, peneliti menggunakan teknik simple random sampling.

3.2.3. Kelompok Perlakuan

Tabel 2. Kelompok Perlakuan

No.	Kelompok	Perlakuan
1.	Kelompok Kontrol Normal (KN)	Kelompok tikus putih jantan yang diberikan pakan standar BR II, tidak diberi diet tinggi lemak dan tidak diberi ekstrak daun (<i>Rhizophora apiculata</i>) selama 30 hari.
2.	Kelompok Kontrol Positif (K+)	Kelompok tikus putih jantan yang diberikan pakan standar BR II, diet tinggi lemak (kuning telur puyuh 4ml/hari), tidak diberi ekstrak daun (<i>Rhizophora apiculata</i>), namun diberikan obat anti dislipidemia (simvastatin 0,18 mg/hari/ekor) selama 30 hari.
3.	Kelompok Kontrol Negatif (K-)	Kelompok tikus putih jantan yang diberikan pakan standar BR II, diet tinggi lemak (kuning telur puyuh 4ml/hari), dan tidak diberi ekstrak daun (<i>Rhizophora apiculata</i>) selama 30 hari.
4.	Kelompok Perlakuan 1 (P1)	Kelompok tikus putih jantan yang diberikan pakan standar BR II + diet tinggi lemak (kuning telur puyuh 4ml/hari) + ekstrak daun (<i>Rhizophora apiculata</i>) dengan dosis sebesar 56mg/kgBB/hari selama 30 hari.
5.	Kelompok Perlakuan 2 (P2)	Kelompok tikus putih jantan diberikan pakan standar BR II + diet tinggi lemak (kuning telur puyuh 4ml/hari) + ekstrak daun (<i>Rhizophora apiculata</i>). dengan dosis sebesar 28mg/kgBB/hari selama 30 hari.
6.	Kelompok Perlakuan 3 (P3)	Kelompok tikus putih jantan diberikan pakan standar BR II + diet tinggi lemak (kuning telur puyuh 4ml/hari) + ekstrak daun (<i>Rhizophora Apiculata</i>) dengan dosis sebesar 14mg/kgBB/hari daun (<i>Rhizophora apiculata</i>) selama 30 hari.

3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.3.1. Kriteria Inklusi

- a. Tikus putih (*Rattus Norvegicus*) jantan galur *sparague dawley*
- b. Sehat (Tikus dengan bulu tidak rontok dan tidak kusam, aktifitas aktif).
- c. Berusia 8-12 minggu.
- d. Berat badan 200–250 gram.
- e. Tidak ada kelainan anatomis bawaan atau didapat.

3.3.2. Kriteria Eksklusi

- a. Tikus tampak sakit (bulu rontok tampak kusam, gerakan tidak aktif, tidak mau makan)
- b. Tikus yang beratnya tidak atau kurang dari 200-250 gram dalam penimbangan setelah adaptasi.
- c. Tikus yang mati selama masa perlakuan.

3.4. Alat dan Bahan

3.4.1. Alat Penelitian

3.4.1.1 Alat dalam Pembuatan Ekstrak

Alat yang digunakan dalam pembuatan ekstrak meliputi pipet tetes, pipet mikro, corong pisah, gelas ukur, *juicer*, kertas saring.

3.4.1.2 Alat selama Perlakuan

Alat yang digunakan selama perlakuan antara lain kandang tikus, tempat makan dan minum tikus, neraca elektronik, sonde tikus, spuit oral 1 cc, alat bedah minor, spuit 10 cc, mikroskop cahaya, kamera digital, handscoon, masker, gelas ukur dan pengaduk.

3.4.2. Bahan Penelitian

3.4.2.1 Bahan dalam Pembuatan Ekstrak

Bahan dalam pembuatan ekstrak meliputi daun (*Rhizophora apiculata*) dan etanol 95%.

3.4.2.2 Bahan selama Perlakuan

Bahan yang digunakan selama perlakuan adalah, tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*, pakan standar BR II, pakan tinggi lemak berupa kuning telur puyuh 4ml/ekor, air minum tikus, sekam untuk kandang tikus, obat anti dislipidemia (simvastatin 0,18mg/hari/ekor).

3.4.2.3 Bahan untuk tindakan terminasi

Bahan yang digunakan untuk tindakan, ketamine 75-100mg/kg dan xylazine 2 mg/kg.

3.4.2.4 Bahan pemeriksaan Arteri Koronaria

Bahan yang digunakan untuk pemeriksaan arteri koronaria adalah preparat histologi arteri koronaria.

3.5. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional

3.5.1. Identifikasi Variabel

- a. Variabel *Independent*: Ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*).
- b. Variabel *Dependent*: gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus narvegicus*) yang di induksi diet tinggi lemak.

3.5.2. Definisi Operasional

Untuk memudahkan penjelasan dan memperlihatkan variabel- variabel yang terlibat dalam penelitian ini, maka diberikan definisi operasional sebagai berikut

Tabel 3. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Ekstrak Etanol 95% daun (<i>Rhizophora apiculata</i>)	Dosis ekstrak daun (<i>Rhizophora Apiculata</i>) yang diberikan kepada tikus putih <i>Sprague dawley</i>	Sprit 3 cc, sonde lambung, dan tabung ukur.	Didapatkan ekstrak daun dengan dosis P1: 56 Mg/kgBB P2: 28 Mg/kgBB P3: 14Mg/kgBB.	Ordinal
Diet tinggi lemak	Diberikan Kuning telur puyuh dipilih karena memiliki kandungan kolesterol yang paling tinggi dibandingkan dengan kuning telur lainnya yaitu 2.139,17 mg/100 gram (Budiyono, 2012).	Sprit 5 cc, sonde lambung, dan tabung ukur.	Diberikan sebanyak 4ml kuning telur puyuh/hari pada kelompok kontrol (+) kelompok kontrol (-) P1, P2, P3.	Numerik
Simvastatin	Mekanisme kerja simvastatin menghambat aktivitas enzim 3-Hydroxy-3Methylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) reductase dan penghambatan absorbs kolesterol (Yunarto, 2019).	Sprit 3 cc, sonde lambung, dan tabung ukur.	Diberikan (simvastatin 0,18mg/hari/ekor) pada kelompok kontrol (+).	Numerik
Gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (<i>Rattus narvegicus</i>) yang diinduksi diet tinggi lemak.	Gambaran mikroskopis arteri koronaria dilihat dengan mikroskop cahaya, lalu dinilai ketebalan dan lingkaran arteri koronaria	Mikroskop cahaya dan preparat histologi	Rerata Tebal Dinding \pm SD (μ m) Diameter Lumen Arteri Koronaria (μ m)	Numerik

3.6. Prosedur dan Alur Penelitian

3.6.1. Prosedur Penelitian

1. *Ethical Clearance*

Penelitian ini dimulai dengan mengajukan proposal *ethical clearance* di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan izin etik selama penggunaan hewan coba menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus Norvegicus*) jantan galur *Sparague Dawley*.

2. Pengadaan Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diperoleh dari Animal Vet di Bogor yang bekerjasama dengan IPB University.

3. Aklimatisasi Hewan Coba

Adaptasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur *Sprague dawley* dilakukan selama 7 hari di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebelum diberi perlakuan. Penempatan tikus dilakukan secara acak ke dalam 6 kandang sesuai jumlah kelompok perlakuan dalam penelitian ini. Tikus ditempatkan dalam kandang ditutup dengan penutup yang terbuat dari kawat dan diberi sekam pada dasar kandang. Makanan tikus berupa pakan standar BR-II yang diletakkan dalam wadah makan tikus dan minuman berupa air mineral diletakkan di tempat minum. Makanan dan minuman diberikan 2 kali sehari secara *ad libitum*. Kesehatan tikus diperhatikan setiap hari dari gerakan yang aktif dan ada tidaknya kerusakan pada tubuh tikus seperti rambut yang botak atau rontok. Kelembapan, suhu,

pencahayaannya, dan kebersihan lingkungan diperhatikan untuk memastikan kesehatan tikus hingga nantinya akan diterminasi (Anisya, 2019).

4. Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung untuk mengetahui secara kualitatif senyawa apa saja yang terkandung dalam masing-masing ekstrak. Senyawa yang diuji flavonoid, triterpenoid, alkaloid, tanin.

Tabel 4. Uji Fitokimia

No.	Jenis Uji	Perlakuan	Hasil Pengamatan Bila Hasil (+)
1.	Flavonoid	0,5 ml sampel + 0,5 g serbukmg + 5 ml HCl pekat (tetes demi tetes)	Warna larutan merah/kuning Ada busa
2.	Triterpenoid	0,5 ml sampel + 5 ml aquades, kemudian dikocok selama 30 Detik	Terdapat busa
3.	Alkaloid	0,5 ml sampel + 5 tetes kloroform + 5 tetes pereaksi Mayer (1 kg KI dilarutkan dalam 20 ml aquades, ditambahkan 0,271 g HgCl ₂ hingga larut	Warna larutan putih kecoklatan
4.	Tanin	1 ml sampel + 3 tetes larutan FeCl ₃ 10%	Warna larutan hitam kebiruan

5. Pembuatan Ekstrak Daun (*Rhizophora Apiculata*)

Tumbuhan *Rhizophora Apiculata* didapatkan dari Lampung Timur sebanyak 7 kg. Bagian daun yang digunakan adalah pucuk daun, daun tua, dan daun kering. Daun dicuci kemudian dikeringkan serta dipotong-potong kemudian dikeringkan pada suhu ruangan dengan bantuan cahaya matahari. Potongan daun dihaluskan ke dalam mesin penggiling hingga menjadi serbuk. Serbuk simplisia daun direndam di dalam pelarut etanol 95% sebanyak 1,5 L selama 6 jam pertama sambil sekali-kali diaduk, kemudian didiamkan selama 18 jam. Hasil campuran dengan pelarut etanol 95% disaring dengan kertas saring untuk mendapatkan filtrat. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan *rotatory evaporator* 50 (Istiqomah, 2013; Mustofa *et al.*, 2014; William, 2018). Massa jenis daun (*Rhizophora Apiculata*) dilakukan perhitungan didapatkan sebesar 1,0658 g/mL. Dengan dosis yang digunakan 56,55 mg/kgBB, 28,27 mg/kgBB, 14,13 mg/kgBB yang

akan diberikan pada hewan percobaan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dengan berat 1000 gr/4 ekor atau 250 gr sebesar 14,1375 mg, 7,0675 mg, 3,325 mg. selanjutnya ekstraksi disaring dan dievaporator, ekstrak siap digunakan.

6. Prosedur Perhitungan Dosis Ekstrak Daun (*Rhizophora apiculata*)

Dosis efektif yang digunakan pada penelitian sebelumnya, yaitu pemberian ekstrak kulit batang (*Rhizophora apiculata*) mampu melindungi arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang dipaparkan asap rokok adalah 56,55mg/kgbb. Maka dosis yang digunakan untuk penelitian ini adalah 56 mg/kgbb, 28 mg/kgbb, dan 14 mg/kgbb.

7. Pemberian Ekstrak

Pemberian ekstrak dilakukan dengan menggunakan spuit 3 cc dan sonde lambung dengan dosis P1: 56 mg/kgbb, P2: 28 mg/kgbb, dan P3: 14 mg/kgbb.

8. Prosedur Pemberian Pakan Tinggi Lemak

Pada penelitian sebelumnya dengan kulit (*Rhizophora Apiculata*) yang diinduksi pakan tinggi lemak diberikan 2ml/200grBB/hari, namun tidak signifikan dalam meningkatkan kadar lemak tikus (Mustofa, 2021) sehingga pada penelitian ini diinduksikan dua kali lipat dari penelitian sebelumnya menjadi 4ml/ekor/hari selama 30 hari. Pakan tinggi lemak yang diberikan adalah kuning telur puyuh karena kuning telur puyuh memiliki kandungan kolestrol yang tinggi dibandingkan dengan kuning telur lainnya yaitu 2.139,17 mg/100

gram (Budiyono, 2012).

9. Prosedur Pemberian Simvastatin

Dosis simvastatin yang digunakan untuk manusia adalah 10mg/hari.

Dosis simvastatin setelah dikonversikan untuk *Rattus norvegicus* berdasarkan tabel konversi *Laurence* dan *Bacharach* adalah 0,18mg/hari/ekor hasil dari konversi $0,018 \times 10\text{mg/hari/ekor}$.

10. Terminasi Hewan Coba

Tikus yang sudah diberi perlakuan selama 30 hari akan dilakukan terminasi hewan coba dengan diberikan larutan *ketamin* dan *xylazin* lalu diinjeksi. Kemudian setelah tikus mengalami penurunan kesadaran dilakukan metode *cervical dislocation* yaitu ibu jari dan jari telunjuk ditempatkan di dasar tengkorak pada kedua sisi leher. Tangan lainnya ditempatkan pada pangkal ekor atau kaki belakang dan dengan cepat ditarik sehingga menyebabkan pemisahan antar tulang leher dan tengkorak (Leary *et al.*, 2013). Selanjutnya, dilakukan pengambilan organ jantung untuk dibuat menjadi preparat patologi anatomi. Pemberian induksi diet tinggi lemak dapat menyebabkan terbentuknya sel busa pada dinding aorta (tunika intima dan media) sebagai tanda adanya aterosklerosis pada hari ke 29 perlakuan dan diterminasi pada hari ke-30 (Busia *et al.*, 2016). Bangkai tikus yang sudah dilakukan terminasi akan dibungkus rapat dan dikubur di tempat yang telah ditentukan dengan tempat yang luas, tanah yang gembur, serta tidak berdekatan dengan tempat pembuangan sampah.

11. Prosedur Pengambilan Arteri Koronaria

Pada penelitian ini akan dilakukan pengamatan terhadap tebal dan diameter lumen arteri koronaria. Bagian arteri koronaria diambil dengan potongan transversal dibawah 3 mm dari perbatasan atrium dan ventrikel (Eckel *et al.*, 2014).

12. Prosedur Pembuatan Preparat

A. Fiksasi

1. Spesimen berupa potongan organ telah dipotong secara representatif kemudian segera difiksasi dengan formalin 10 selama 3 jam.
2. Mencuci dengan air mengalir sebanyak 3-5 kali.

B. Trim

1. Organ dikecilkan hingga ukuran ± 3 mm.
2. Potongan organ tersebut dimasukkan ke dalam *tissue cassette*.

C. Dehidrasi

1. Mengeringkan air dengan meletakkan *tissue cassette* pada kertas tisu.
2. Dehidrasi dengan:
 - a. Alkohol 70 selama 0,5 jam.
 - b. Alkohol 96 selama 0,5 jam.
 - c. Alkohol 96 selama 0,5 jam.
 - d. Alkohol 96 selama 0,5 jam.
 - e. Alkohol absolut selama 1 jam.
 - f. Alkohol absolut selama 1 jam.

g. Alkohol absolut selama 1 jam.

h. Alkohol xylol 1:1 selama 0,5 jam.

D. Pembersihan

Untuk membersihkan sisa alkohol, dilakukan pembersihan dengan xylol I dan II, masing – masing selama 1 jam.

E. *Impregnasi*

Impregnasi dilakukan dengan menggunakan paraffin selama 1 jam dalam oven suhu 65 C.

F. Penyematan

Sisa paraffin yang ada pada pan dibersihkan dengan memanaskan beberapa saat di atas api dan diusap dengan kapas. Paraffin diletakkan ke dalam cangkir logam dan dimasukkan ke dalam oven dengan suhu diatas 58 C. Paraffin cair dituangkan ke dalam pan. Kemudian dipindahkan satu persatu dari tissue cassette ke dasar pan dengan mengatur jarak yang satu dengan yang lainnya. Pan dimasukkan ke dalam air. Paraffin yang berisi potongan arteri koronaria dilepaskan dari pan dengan dimasukkan ke dalam suhu 4 – 6 C beberapa saat. Paraffin dipotong sesuai dengan letak jaringan yang ada dengan menggunakan skal pelpisau hangat selanjutnya siap dipotong dengan mikrotom.

G. Pemotongan

Pemotongan dilakukan pada ruangan dingin. Sebelum memotong, blok didinginkan terlebih dahulu di lemari es. Pemotongan kasar, lalu dilanjutkan dengan pemotongan halus dengan ketebalan 4 – 5

mikron. Pemotongan dilakukan menggunakan *rotary microtome* dengan *disposable knife*. Lembaran potongan dipilih yang paling baik, diapungkan pada air, dan dihilangkan kerutan. Lembaran jaringan dipindahkan ke dalam water bath pada suhu 60 C selama beberapa detik sampai mengembang sempurna. Dengan gerakan menyendok, lembaran jaringan tersebut diambil dengan slide bersih dan ditempatkan di tengah atau pada sepertiga atas atau bawah. Slide yang berisi jaringan ditempatkan pada inkubator suhu 37 C selama 24 jam sampai jaringan melekat sempurna.

H. Pewarnaan

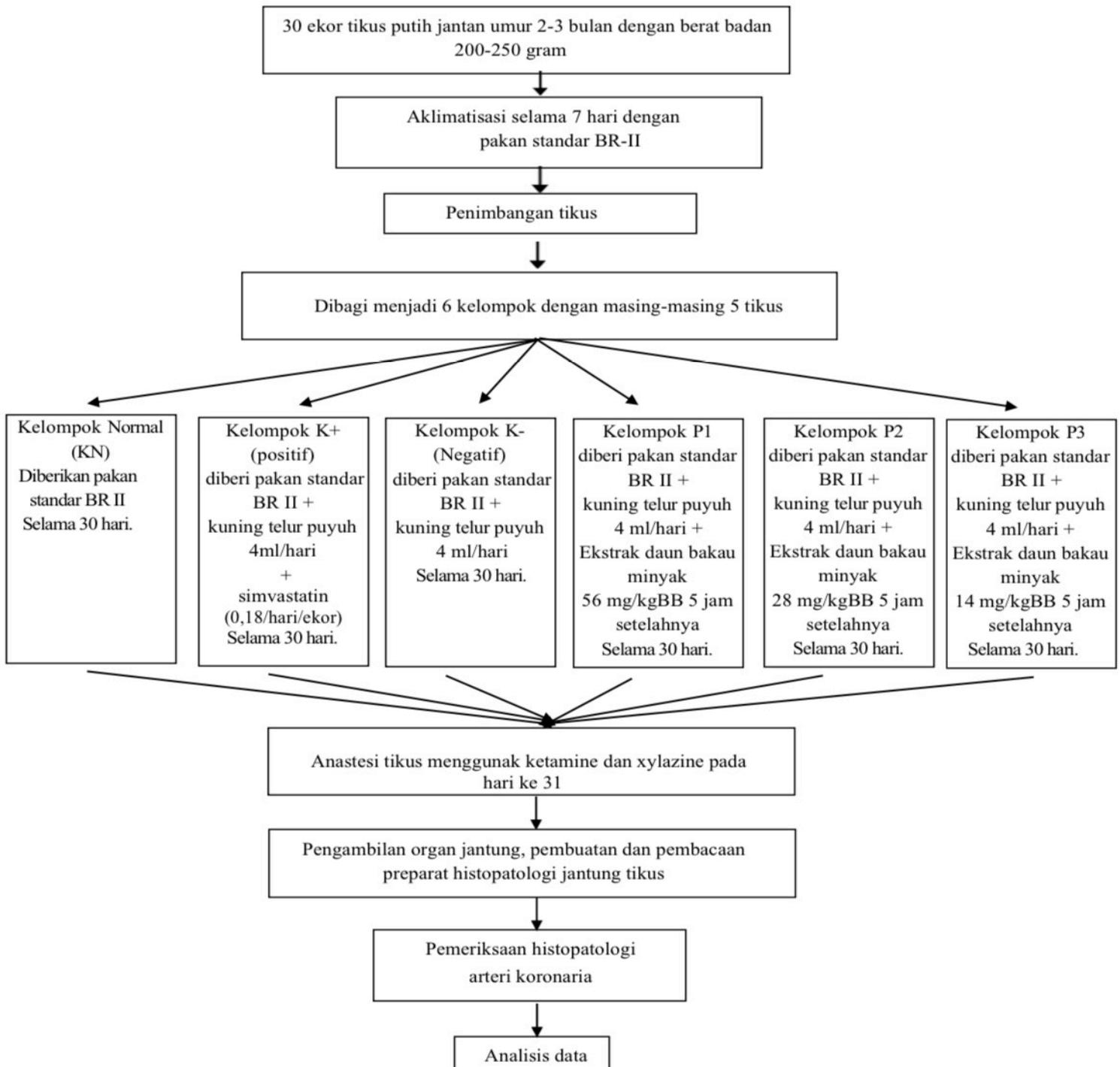
Pewarnaan dengan Prosedur Pulasan Hematoksilin – Eosin Setelah jaringan melekat sempurna pada slide, dipilih slide yang terbaik lalu secara berurutan dimasukkan ke dalam zat kimia di bawah ini dengan waktu sebagai berikut, melakukan deparafinisasi dalam larutan xylol I selama 5 menit, larutan xylol II selama 5 menit, ethanol absolut selama 1 jam. Kemudian melakukan hidrasi dalam alkohol 96 selama 2 menit, alkohol 70 selama 2 menit, air selama 10 menit. Pulasan inti dibuat dengan menggunakan garis hematoksilin selama 15 menit, air mengalir, eosin selama maksimal 1 menit. Lanjutkan dehidrasi dengan menggunakan alkohol 70 selama 2 menit, alkohol 96 selama 2 menit, alkohol absolut 2 menit. Penjernihan dilakukan dengan Xylol I selama 2 menit, Xylol II selama 2 menit, Mounting. Melakukan dengan entelan lalu tutup dengan deck glass Setelah pewarnaan selesai,

slide ditempatkan di atas kertas tisu pada tempat datar, ditetesi dengan bahan mounting yaitu entelan dan ditutup dengan *deck glass*, cegah janan sampai terbentuk gelembung udara.

I. Pembacaan Preparat

Preparat dibaca dengan mikroskop. Preparat diperiksa dibawah mikroskop cahaya. Gambaran histologi yang diamati adalah rata rata tebal arteri koroner tikus dan diameter lumen arteri koroner. Ketebalan dinding arteri koroner (μm) diukur dari tunika intima sampai adventitia pada preparat histologik yang dicat dengan pewarnaan HE. Pengukuran dilakukan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x. Pengamatan dilakukan pada dinding yang paling tebal. Penebalan dan bentuk irregular dinding arteri koroner menandakan adanya ateroma sehingga lumen pembuluh darah menyempit. Pengukuran dilakukan dengan membagi arteri menjadi 8 bagian (Nafilah *et al.*, 2015).

3.7. Alur Penelitian



Gambar 13. Alur Penelitian

Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sparague dawley* yang diperoleh dari Animal Vet di Bogor yang bekerjasama dengan IPB University dilakukan aklimatisasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar BR-II. Kemudian dilakukann penimbangan ulang setelah selesai dilakukan aklimatisasi untuk memastikan berat 200-250 gr.

Tikus dibagi ke dalam enam kelompok yaitu kelompok kontrol normal (KN), kelompok kontrol negatif (K-) diberikan pakan standar+tinggi lemak + obat anti dislipidemia (simvastatin); kelompok kontrol positif (K+) yang diberi pakan standar+diet tinggi lemak; kelompok P1 diberi pakan tinggi lemak + 56mg/kgbb ekstrak daun bakau; kelompok P2 diberi pakan tinggi lemak + 28mg/kgbb ekstrak daun bakau; kelompok P3 diberi pakan tinggi lemak + 14mg/kgbb ekstrak *Rhizophora Apiculata* Selama 30 hari perlakuan diberikan pada setiap kelompok.

3.8. Analisis Data

Data yang telah terkumpul dilakukan analisis menggunakan SPSS (*Statistical Package for The Social Science*). Analisis statistik yang digunakan untuk mengolah data diperoleh dari analisis bivariat. Analisis bivariat adalah sebuah analisis untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat dalam penelitian. Data hasil penelitian dilakukan uji normalitas *Shapiro- Wilk* (jumlah sampel ≤ 50) untuk mengetahui kenormalan distribusi data. Jika data telah terdistribusi normal digunakan uji parametrik. Sedangkan data tidak terdistribusi normal digunakan uji non parametrik. Kemudian, dilakukan uji homogenitas data uji *Levene* untuk mengetahui varians data. Data yang telah terdistribusi normal dan varians

data homogen dilakukan uji parametrik *One Way Anova*. Jika hasil uji bermakna menunjukkan data signifikan ($p < 0,05$) dilanjutkan dengan melakukan analisis *Post Hoc LSD* untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan penelitian.

3.9. *Ethical Clearance*

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No.1222/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

Penelitian kesehatan yang memanfaatkan hewan coba, harus diterapkan prinsip 3R data protokol penelitian, yaitu *replacement*, *reduction*, dan *refinement*.

A. *Replacement*

Prinsip *replacement* atau menggantikan adalah menghindari untuk penggunaan hewan di dalam penelitian. Pada prinsip ini peneliti diminta mempelajari kemungkinan-kemungkinan penggunaan kultur organ, jaringan atau sel sebagai pengganti penggunaan hewan hidup. Selain itu penajakan penggunaan hewan yang lebih rendah, peneliti menggunakan hewan dengan ordo yang lebih rendah seperti tikus, yang dijadikan sebagai objek dalam percobaan ini.

B. *Reduction*

Prinsip *reduction* adalah pemanfaatan hewan dalam penelitian dapat dilakukan dengan penggunaan hewan coba dengan jumlah seminimal mungkin, namun tetap mendapatkan hasil yang optimal. Jumlah sampel

hewan coba pada penelitian ini menggunakan rumus Frederer dan didapatkan jumlah hewan coba yang digunakan sebanyak 30 ekor.

C. *Refinement*

Prinsip *refinement* atau memperhalus tindakan ialah upaya memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi dengan prosedur tindakan penelitian sedemikian rupa sehingga mengurangi rasa sakit dan stress pada hewan coba. Peneliti juga perlu menerapkan prinsip 5F untuk lebih mensejahterakan kehidupan hewan coba selama dilakukannya penelitian, diantaranya ialah *Freedom from hunger and thirst* yaitu bebas dari rasa lapar dan haus yang mana peneliti perlu melakukan pemberian pakan standar BR-II dan minum secara *ad libitum* setiap hari dan digantikan setiap hari, *Freedom from discomfort* yaitu bebas dari rasa tidak nyaman yang mana peneliti perlu menyiapkan kandang yang nyaman yang berisikan 5 ekor tiap kandang, dan diletakan pada ruangan dengan suhu ruang yang standar bagi kehidupan hewan coba yaitu 27-30 derajat celcius, serta melakukan penggantian alas kandang /sekam /serbuk kayu selama tiga hari sekali, *Freedom from pain, injury, and disease* yaitu membebaskan dari rasa sakit, luka, dan penyakit yang mana peneliti perlu melakukan perencanaan jika ditemukan hewan coba yang sakit atau terdapat penyakit pada penelitian tersebut. *Freedom from fear and distress* yaitu bebas dari rasa takut dan stress yang mana peneliti perlu menaruh hewan coba ditempat yang jauh dari kebisingan yang memungkinkan sehingga dapat menyebabkan hewan coba yang takut dan stress. *Freedom to express natural behavior* yaitu bebas

mengekspresikan tingkah laku ilmiah dengan memberikan alas
kandangnya bubuk kayu.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat efek pemberian ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak, pemberian ekstrak ini memiliki efek protektif.
2. Dosis efektif ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*) pada penelitian ini adalah 28 mg/kgBB.

5.2. Saran

Saran yang dapat diberikan adalah sebagai berikut :

1. Disarankan bagi peneliti selanjutnya, dapat melakukan uji fitokimia secara kuantitatif ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*), meneliti pengaruh jenis pelarut polar, semi-polar, dan non-polar dari ekstrak daun (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran mikroskopis arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), serta meneliti efek samping dari pemberian ekstrak etanol 95% daun (*Rhizophora apiculata*).
2. Disarankan bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, untuk lebih giat menjadikan tanaman (*Rhizophora apiculata*) menjadi penelitian

unggulan di bidang agromedicine.

3. Disarankan bagi masyarakat, untuk melestarikan dan membudidayakan tanaman (*Rhizophora apiculata*) sebagai pelindung ekosistem dan sumber daya hayati.

DAFTAR PUSTAKA

- Abidin, N.A.Z., Halim, N.H.A. & Me. R. 2013. Basic Study of Chemical Constituents in R. Species. The Open Conference Proc. J. 4 (Suppl-2, M7):27-28.
- Adi PR. 2017. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam: Pencegahan dan Penatalaksanaan Aterosklerosis. Jakarta: Interna Publisihing.
- Akasia AI, Putra IDNN, Putra ING. 2021. Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Mangrove *Rhizophora mucronata* dan *Rhizophora apiculata* yang Dikoleksi dari Kawasan Mangrove Desa Tuban, Bali. Journal Of Marine Research And Technology. 4(1):16-22.
- Anisya V. 2019. Pengaruh pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang (*Rhizophora apiculata*) terhadap histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvergicus*) jantan galur *sprague dawley* yang dipapar asap rokok [skripsi]. Bandar Lampung: FK Unila.
- Amelia RKH, Rahmanisa S, dan Sari MI. 2019. Batang Bakau Bruguiera Gymnorrhiza Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan *Rattus norvergicus* Galur *Sprague Dawley* yang Diinduksi Alkohol. Jurnal Intelektualita: Keislaman, Sosial Dan Sains. 8(1): 83–92.
- Artha C., Mustika A., Sulistyawati S W. 2017. Pengaruh ekstrak daun singawalang terhadap kadar ldl tikus putih jantan hiperkolesterolemia. Ejournal Kesehatan Indonesia. 5 (2) : 105-109.
- Aviati V., Mardiaty SM., Saraswati TR. 2014. Kadar kolesterol telur puyuh setelah pemberian tepung kunyit dalam pakan. Buletin Anatomi dan Fisiologi. 22 (1):58-64.
- Aziz, M., dan Yadav, K. S. 2016. Pathogenesis of Atherosclerosis A Review Pathophysiology. J. Medical dan Clinical Reviews. 2(3): 1–6.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Berawi, K. N., Marini, D., Fisiologi, B., Kedokteran, F., Lampung, U., Dokter, M. P., Kedokteran, F., dan Lampung, U. 2018. Efektivitas Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai Antioksidan The Effectiveness Rhizopora apiculata Bark as an Antioxidant. J Agromedicine. 5: 412–417.
- Budiyono W. 2012. Perbedaan Kadar kolestrol total dan trigliserida sebelum dan setelah

pemberian sari cincau (*prema Oblongifolio Merr*) pada tikus dyslipidemia. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

- Busia, S., Durry, M. F., dan Lintong, P. M. 2016. Pengaruh pemberian minyak kanola terhadap gambaran histopatologik aorta dan kadar kolesterol tikus Wistar dengan diet tinggi lemak Stefani Busia Kandidat Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado Hiperkolesterolemia merupakan salah satu. Jurnal E-Biomedik (EBm). 4: 2–5.
- Chiang, J. Y. L. 2013. Bile acid metabolism and signaling. J. Comprehensive Physiology. 3(3): 1191–1212.
- Darlian L, Imran G, Fachrudin. 2011. Skrining bioaktivitas ekstrak kulit akar bakau merah (*Rhizophora Apiculata*) terhadap daya hambat pertumbuhan koloni bakteri streptococcus sp. Prog.kim. Si.1(2):73-82.
- Defesche, J. C., Gidding, S. S., Harada-Shiba, M., Hegele, R. A., Santos, R. D., dan Wierzbicki, A. S. 2017. Familial hypercholesterolaemia. Nature Reviews. Disease Primers.3:17093.
- Eckel, R. H., Jakicic, J. M., Ard, J. D., *et al.* 2014. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines Circulation, 129 (25 SUPPL. 1):76–99.
- Elidya A, Hanriko R, Yusran M, Gaharti R. 2019. Efek Curcumin Sebagai Pengobatan Penyakit Jantung Koroner. Medula. 9(2):235-240
- Faridah, E. N., Pangemanan, J. A., dan Rampengan, S. H. 2016. Gambaran Profil Lipid Pada Penderita Sindrom Koroner Akut Di Rsup. Prof. Dr. R. D. Kandou Periode Januari – September 2015. E-CliniC. 4(1).
- Fitriarini S, Murwani H. 2014. Perbedaan pengaruh antara ekstrak dan rebusan salam (*Eugenia polyantha*) dalam pencegahan penurunan kadar kolesterol HDL pada tikus Sprague dawley. Journal of Nutrition College. 3(1): 184- 91
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Blaha, M. J., *et al.* 2014. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 129(3) :28–292.
- Hadi AM, Irawati MH, Suhadi. 2016. Karakteristik morfo-anatomi struktur vegetatis spesies *Rhizophora apiculata* (Rhizoporaciae). Jurnal Pendidikan. 1(9):1688–92.
- Hanriko R, Putra AF, Karima N. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Bakau Hitam (*Rhizophora mucronata*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Methanyl Yellow. 3(2): 301-307.
- Haryoto H, Frista A. 2019. Aktivitas antioksidan ekstrak etanol, fraksi polar, semipolar, dan non polar dari daun mangrove kacangan (*Rhizophora apiculata*) dengan metode DPPH dan FRAP. Jurnal Sains dan Kesehatan. 2(2): 131-138.

- Hasanah, AI., Asni, E., Malik, Z., Ismawati. 2014. Histopatologi Arteri Koronaria Rattus Novergicus Strain Wistar Jantan Setelah Pemberian Diet Aterogenik Selama 5 Minggu. JOM FK. 2(1) : 1-11
- Hidayat M, Soeng S, Prahastuti S, Hermanto PT, Andhika YK. 2014. Aktivitas antioksidan dan antitrigliserida ekstrak tunggal kedelai, daun jati belanda serta kombinasinya. Bionatura - Jurnal Ilmu Hayati dan Fisik. ISSN 1411-0903. 2(16): 89-94.
- Isdiyanto, S. 2018. Tebal Dinding dan Diameter Lumen Arteria Koronaria Tikus Putih Setelah Pemberian Teh Kombucha Kadar 100% Waktu Fermentasi 6, 9 dan 12 Hari. Buletin Anatomi Dan Fisiologi. 3(1): 97.
- Jasaputra DK. 2011. Tumbuhan obat untuk obesitas. Jurnal Medika Planta.1(3):83-92.
- Leary S, Underwood W, Anthony R, Cartner S. 2013. AVMA Guidelines for the euthanasia of animals. Schaumburg: American Veterinary Medical Association.
- Linus, K.S., Hanriko, R., & Soleha, T.U. 2019. Perbandingan Pengaruh Ekstrak Daun Teh Hijau Dengan Metformin Terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley Dengan Diet Tinggi Lemak. Medulla. 2 (1) : 6-14.
- Lunagariya, N. A., Patel, N. K., Jagtap, S. C., & Bhutani, K. K. 2014. Inhibitors of pancreatic lipase: state of the art and clinical perspectives. EXCLI journal. 13: 897–921.
- Marufi R, Rosita L. 2014. Hubungan Dislipidemia dan Kejadian Penyakit Jantung Koroner. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia. 6(1): 47-53.
- Machaba, K.E., S.Z.Z. Cobongela, R.A. Mosa, L.A. Oladipupo, T.G. Djarova, dan A.R. Opoku. 2014. In Vivo Antihyperlipidemic Activity of the Triterpene from the Stem Bark of *Protorus longifolia* (Benrh) Engl. Lipids in Health and Disease. 13(1): 1-7
- Markham, A. 2020. Bempedoic Acid: First Approval. Drugs. 80(7): 747–753.
- Middeke, M. 2019. Entwicklung, Diagnose und Prävention der Arteriosklerose Development, Diagnosis and Prevention of Arteriosclerosis. Dtsch Med Wochensche: 144–293.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., *et al.* 2016. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2016 update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 133(4): 447–454.
- Muhibbah, M., Wahid, A., Agustina, R., dan Iliandri, O. 2019. Karakteristik Pasien Sindrom Koroner Akut Pada Pasien Rawat Inap Ruang Tulip Di Rsud Ulin Banjarmasin. Indonesian Journal for Health Science. 3(1): 6.
- Mustika, D. I., Rusdiana, O., dan Sukendro, A. 2014. Pertumbuhan bakau minyak

(*Rhizophora apiculata*) di persemaian mangrove Desa Muara Teluk Naga, Tangerang, Banten The development of *Rhizophora apiculata* at mangrove nursery of Muara Teluk Naga Village, Tangerang District, Banten DHISA INDAH MUSTIKA, OMO RU. Bonorowo Wetlands. 4(2): 108–116.

Mustofa S, Anisya V. 2020. Efek hepatoprotektif ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* pada tikus yang dipaparkan asap rokok. JK Unila. 4(1): 12-17.

Mustofa S., Anindito AA., Susantiningsih T. 2014. The Influence Of Giving 95% Ethanolic Extract Of Long Pepper To The Thickness Artery Coronaria Wall Of The Male White Rats From Sprague Dawley Strain That Induced By High Fat Diet. J. Medula. 3(2): 1-8

Mustofa S. Anindito A. Pratiwi A. 2014. The influence of Piper retrofractum Vahl (Java's chili) extract towards lipid profile and histology of rats coronary artery with high-fat diet. Medical Faculty of The University of Lampung. JUKE. 4 (7): 52-59

Mustofa, S., Alfa, N., Wulan, A. J., *et al.* 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Etanol 95% terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley* yang Dipaparkan Asap Rokok. Jurnal Kedokteran Universitas Lampung. 3(1): 28–33.

Mustofa S., Caesario B., Oktaria D. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Kadar MDA Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* yang Dipaparkan Asap Rokok. Jurnal Medula. 9(1): 43-7

Mustofa, S., Ciptaningrum, I., dan Zuya, C. S. 2020. Subacute toxicity test of *Rhizophora apiculata* bark extract on liver and pancreas histopathology of rats. Acta Biochimica Indonesiana. 3(2): 89-97.

Mustofa, S., and Fahmi, Zulia Yasminanandita. 2021. Efek Protektive Kardiovaskular Ekstrak *Rhizophora Apiculata* Berbagai Pelarut pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok. JK Unila. 5 (1): 7-15. ISSN 2527-3612

Mustofa S and Sitrait C N. 2021. Diagnosis dan Penatalaksanaan Penyakit Perifer. Majority. 10(1)

Nafilah, R., Prasetya, C., Rendra, Kalimantan, dan Susilawati, D. A. 2015. Deteksi Lesi Aterosklerosis Koroner pada Model Tikus Periodontitis (Detection of Coronary Atherosclerotic Lesions in Periodontitis Rat Model). E-Journal Pustaka Kesehatan. 3(2): 217–223.

National Institute of Health. 2018. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication. 108(7): 125–126.

Ninla Elmawati Falabiba, Anggaran, W., Mayssara A. Abo Hassanin Supervised, A., Wiyono, B., Ninla Elmawati Falabiba, Zhang, Y. J., Li, Y., *et al.* 2014. Histopatologi Arteri Koronaria *Rattus norvegicus* Strain Wistar Jantan Setelah

Pemberian Diet Aterogenik selama 5 minggu. Paper Knowledge. Toward a Media History of Documents. 5(2): 40–51.

Nur RM, Eso N, Rorano M, Suaibun I. 2019. Identifikasi golongan senyawa bioaktif Rhizopora sp. di perairan Pulau Morotai. *Agricola*. 9(2): 44-48.

Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Panjaitan, F. W. F., Kaseke, M. M., dan Tanudjaja, G. N. 2013. Gambaran Histologik Aorta Tikus Wistar Dengan Diet Lemak Babi Setelah Pemberian Ekstrak Daun Pepaya. *Jurnal Biomedik (Jbm)*. 5(1): 76–82.

Pappan, N., dan A, R. 2021. Dyslipidemia. Treasure Island: StatPearls.

Paulsen, F., dan Waschke, J. 2019a. *Sobotta Atlas of Human Anatomy Vol.2 (15th ed.)*. Jakarta: Elseiver.

Paulsen, F., dan Waschke, J. 2019b. *Sobotta Atlas of Human Anatomy Vol.3 (15th ed.)*. Jakarta: Elseiver.

Pengurus Besar Ikatan Dokter Indonesia. 2017. *Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer (II)*. Jakarta: Ikatan Dokter Indonesia.

Permana RJ, Azaria C, Rosnaeni. 2016. The Effect of Jati Belanda Leaves (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) Ethanol Extract on Microscopic Features of Atherosclerotic Animal Model's Aorta. *Journal of Medicine and Health*. 4(1):305-318

PERKI. 2017. *Pedoman Tatalaksana Dislipidemia*. In *Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (1st ed.)*. Jakarta: Centra Communications.

Prameswari, N. P. 2020. Pemanfaatan Senyawa Antiaterogenik Jamur Tiram Putih (*Pleurotus* Spp.) Dalam Pencegahan Aterosklerosis. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*. 7(2): 60–66.

Prahastuti S, Tjahjani S, Hartini E. 2011. Efek Infusa Daun Salam (*Syzygium polyanthum*(wight) Walp) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Model Dislipidemia Galur Wistar. *Jurnal Medika Planta*.1 (4): 2832.

Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.

Putra SHJ., Saraswati TR., Isdadiyanto S. 2016. Kadar Kolesterol Kuning Telur dan Daging Puyuh Jepang (*Coturnix-coturnix japonica* L.) setelah Pemberian Suplemen Serbuk Kunyit (*Curcuma longa* L.). *Buletin Anatomi dan Fisiologi*. 24 (1) : 108-114.

Rasyid SR, Susianti, Aprilliana E, Hanriko R. 2022. Pengaruh Pemberian Air Lemon Pada Gambaran Histopatologi Arteri Koronaria Tikus Putih Jantan Galur Sparague Dawley

Yang Diberi Minyak Jelantah. Indonesian Journal of Nursing and Health Sciences. 3(1): 11-18

Rosaina IW., Widhiantara IG. 2020. Histologi Lumen Dan Endotelium Arteri Dorsal Penis Tikus Wistar (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak. *Metamorfosa :Journal of Biological Sciences*. 7(1):73-79

Saha, M.R., Hasan, S.M.R., Akter, R., Hossain, M.M., Alam, M.S., Alam, M.A. *et al.* 2008. In vitro free radical scavenging activity of methanol extract of the leaves of *Mimusops elengi* linn. *Bangladesh J. Veteriner Med*. 6(2):197-20.

Sakulat, W., Pikir, B.S., Mulia, E.P.B., A'yun, M.Q. 2021. Brachial flow-mediated vasodilatation in predicting the complexity of coronary artery disease. *Cor et Vasa*. 63(3): 318–323.

Sembiring S dan Sismudjito M. 2015. Pengetahuan dan Pemanfaatan Metode Pengobatan pada Masyarakat Desa Suka Nalu Kecamatan Barus Jahe. *Perspektif Sosiologi*. 3(1) :104–117.

Syamsunarno, M. R. A., Zada, A. and Nugraha, G. I. 2017. Peningkatan kesadaran terhadap risiko hipertensi dan dislipidemia pada masyarakat di daerah Cimalaka Kabupaten Sumedang. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*. 1(5):322–4.

Ulfa A, Ekastuti DR, Wresdiyati T. 2020. Potensi Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa paradisiaca forma typica*) dan Uli (*Musa paradisiaca sapientum*) Menaikkan Aktivitas Superoksida Dismutase dan Menurunkan Kadar Malondialdehid Organ Hati Tikus Model Hiperkolesterolemia *The Potency of Kepok Banan*. 8(1):40– 46.

Vavlukis, M., dan Vavlukis, A. 2018. Adding ezetimibe to statin therapy: Latest evidence and clinical implications. *Drugs in Context*. 7: 1–9.

Wang, H., Naghavi, M., Allen, *et al.* 2016. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause- specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053): 1459–1544.

Warditiani NK., Indrani AAIS., Sari NAPP., Swasti IAS., Dewi NPAK., Widjaja INK., *et al.*, 2015. Pengaruh pemberian fraksi terpenoid daun katuk (*Sauropus Androgynus* (L.) Merr) terhadap profil lipid tikus putih (*Rattus Novergicus*, L.) jantan galur Wistar yang diinduksi pakan kaya lemak. *Jurnal Farmasi Udayana*. 4(2): 66-71.

Warditiani NK, Susanti NMP. 2014. Uji Antihiperlipidemia Fraksi Saponin Daun Katuk (*Sauropus Androgynus* (L) Merr) Dan Mekanisme Aktivasnya Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Hiperlipidemia [Laporan akhir]: Universitas Udayana.

Wiryanthini D IA., Sutadarma IWG., Yuliana. 2015. Pemberian ekstrak biji kakao (*Thobroma cacao* L.) terhadap profil lipid dan kadar nox tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) Dislipidemia. *PROSIDING SEMINAR ILMIAH PBBMI*. Universitas Udayana

- Yanai, H., & Yoshida, H. 2021. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Global health & medicine*. 3(1):15–23. <https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01078>
- Yunarto, N., Aini, N., Sulistyowati, I., Oktoberia, SI., Kurniati, AA. 2019. Aktivitas Antioksidan serta Penghambatan HMG CoA dan Lipase dari Kombinasi Ekstrak Daun Binahong-Rimpang Temulawak. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 9(2), 89-96.
- Yuslianti ER. 2018. Pengantar radikal bebas dan antioksidan. Yogyakarta: Deepublish.
- Zubaidah E, Ichromasari DY & Mandasari OK. 2014. Effect of salacca vinegar Var. suwaru on lipid profile diabetic rats. *Food and Nutrition Sciences* 57: 43-74.
- Zeka K, Ruparelia K, Arroo RRJ, Budriesi R, Micucci M. 2017. Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes. *diseases*. 5(19):1–18. doi:10.3390/diseases5030019