

**HISTOPATOLOGI ARTERI KORONER *Rattus novergicus*
STRAIN WISTAR JANTAN PADA MINGGU KE-12
SETELAH PEMBERIAN DIET ATEROGENIK**

Anwar Syaputra

Enikarmila Asni

Zulkifli Malik

Ismawati

anwarsyaputra14@gmail.com

ABSTRACT

*Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease caused by endothelial dysfunction. Atherosclerosis can be induced in *Rattus novergicus* by feeding atherogenic diet and giving induction vitamin D3 to make the process of atherosclerosis happens earlier. The aim of this research is to know the difference of histopathologic atherosclerosis lesions of coronary artery of *Rattus novergicus* strain Wistar after being fed with atherogenic diet and standard diet after 12 weeks. This is an experimental laboratory research with post test only design. Twelve male rats were segregated into two groups (n=6) labelled as control fed standard diet and fed atherogenic diet (cholesterol 2% from yolk, goat fat 5% and cholic acid 0,2%) and induction of vitamin D3. The parameter which an analysis were score of atherosclerosis lesions. The result of atherosclerosis lesions of atherogenic group was found of all samples (100%) and of control group was found of four samples (66,67%). The statistic test result shows $p=0,031$. As the conclusion, the result shows significant difference of atherosclerosis lesions between atherogenic group and control group.*

Keywords: atherosclerosis, coronary artery, atherogenic diet, histopathology.

PENDAHULUAN

Jantung merupakan alat pemompa darah ke seluruh tubuh mendapatkan suplai nutrisi dan oksigen dari arteri koroner.¹ Secara

fisiologis jantung mendapatkan sebagian besar pasokan darah melalui sirkulasi koroner pada saat diastol (70%) dan sisanya pada saat sistol (30%). Dengan fungsi arteri koroner

yang penting ini, perlu diperhatikan faktor-faktor risiko yang dapat mengganggu sirkulasi arteri koroner yang mengakibatkan terjadinya gangguan faal jantung.²

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian utama di dunia, salah satunya adalah komplikasi aterosklerosis di arteri koroner. Di Amerika Serikat (1998) persentase kematian akibat penyakit kardiovaskular menempatkan penyakit jantung koroner sebagai penyebab kematian terbanyak sebesar 48%. Salah satu faktor resiko menyebabkan hal di atas terjadi adalah diet aterogenik atau diet tinggi lemak yang bermanifestasi terjadinya aterosklerosis di arteri koroner.³

Pembuluh darah yang sering terkena adalah arteri koroner, aorta, dan arteri-arteri serebral.⁴ Aterosklerosis menyebabkan penimbunan lipid dan jaringan fibrosa di pembuluh darah, sehingga secara progresif mempersempit lumen pembuluh darah. Salah satu mekanisme patogenesis aterosklerosis adalah melalui pembentukan sel busa (*foam cell*) yang diawali dengan hiperlipidemia kronik yaitu asupan lemak yang berlebihan dalam waktu yang lama.³

Banyak faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya aterosklerosis seperti hiperlipidemia, merokok, obesitas, hipertensi dan diabetes mellitus. Namun diet aterogenik atau diet tinggi lipid merupakan salah satu faktor risiko utama yang menyebabkan aterosklerosis, yang merupakan dasar

penyakit jantung koroner.⁵ Penelitian Murwani *et al* pada tikus *Rattus novergicus* strain Wistar yang diberi diet aterogenik yaitu lemak babi 5%, asam kolat 0,2% dan kolesterol 2% selama delapan minggu, menemukan adanya sel busa pada arcus aorta dengan diet aterogenik tersebut.⁶ Berdasarkan penelitian di atas, pada penelitian ini diet aterogenik diberikan selama 12 minggu untuk melihat gambaran arteri koroner lebih lanjut secara histopatologi.

Penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus novergicus* strain Wistar jantan) sebagai model hewan aterosklerosis yang diberi diet aterogenik selama 12 minggu, pemilihan hewan coba ini selain mudah didapatkan dan pemeliharaannya juga didasarkan kesamaannya dengan karakteristik manusia, baik secara anatomi maupun fisiologinya.^{7,8} Penelitian ini menggunakan tikus jantan, karena pada tikus betina memproduksi hormon estrogen yang dapat mempengaruhi metabolisme lemak dan kolesterol sehingga akan mempengaruhi profil lipid.⁹

Banyak modifikasi diet aterogenik yang dilakukan pada hewan coba untuk membantu mempercepat proses aterosklerosis seperti pemberian asam kolat dan induksi vitamin D3. Pemberian asam kolat pada diet aterogenik dapat menurunkan HDL (*High Density Lipoprotein*) sehingga mempercepat proses terjadinya aterosklerosis pada pembuluh darah dan pemberian vitamin D3 dapat meningkatkan

kalsifikasi pada pembuluh darah dan menstimulasi proliferasi sel otot polos pembuluh darah.¹⁰ Penelitian pemberian asam kolat pada pakan diet aterogenik oleh Srivastava *et al* membandingkan proses aterosklerosis dengan menggunakan asam kolat dan tanpa menggunakan asam kolat pada minggu ke 8, dihasilkan dengan menggunakan asam kolat dapat meningkatkan kadar kolesterol dan sel busa yang lebih bermakna dari pada tanpa menggunakan asam kolat.⁸

Banyak penelitian yang sudah dilakukan mengenai proses aterosklerosis ini, terutama pada hewan coba. Salah satunya adalah terhadap tikus yang diinduksi diet aterogenik untuk melihat gambaran aterosklerosis pada pembuluh darah. Namun penelitian sebelumnya lebih banyak hanya melihat lesi awal aterosklerosis pada proses aterosklerosis di pembuluh darah pada tikus.

Dengan dasar teori di atas menimbulkan keinginan peneliti untuk melakukan penelitian mengenai gambaran histopatologi arteri koroner pada tikus *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada minggu ke-12 setelah pemberian diet aterogenik untuk melihat gambaran lesi aterosklerosis lebih lanjut pada pembuluh darah.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan *post test only group design* untuk mengetahui perbedaan histopatologi

pada arteri koroner *Rattus novergicus* setelah diberikan diet aterogenik dan pakan standar selama 12 minggu. Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Riau dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada September 2013 sampai Desember 2014. Subjek penelitian adalah 12 ekor tikus putih jantan berusia 2-3 bulan dengan berat badan berkisar antara 160-240 gram dan dibagi ke dalam 2 kelompok sama banyak, yaitu kelompok kontrol dan kelompok aterogenik.

1. Kelompok kontrol

Kelompok yang diberikan pakan standar 100%.

2. Kelompok aterogenik

Kelompok yang diberikan diet aterogenik (kolesterol 2%, lemak kambing 5%, asam kolat 0,2%), induksi vitamin D3 serta pakan standar 92,8%. Pakan yang diberikan sebanyak 20 gram/ekor/hari.

Pemeriksaan histopatologi

Setelah 12 minggu pemberian perlakuan, tikus dikorbankan, diambil arteri koroner untuk pemeriksaan histopatologi. Jaringan diwarnai dengan *Hematoxylin Eosin* (HE).

Analisis data

Data dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji Mann-Whitney.

Etika penelitian

Penelitian ini telah lolos kaji etik oleh Unit Etika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau.

HASIL

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Riau dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Ahmad Provinsi Riau pada September 2013 sampai Desember 2014 tentang histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada minggu ke-12 setelah pemberian diet aterogenik mendapatkan hasil sebagai berikut:

4.1 Gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada minggu ke-12 setelah pemberian diet aterogenik.

Tabel 4.1 memperlihatkan gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada minggu ke-12 setelah pemberian diet aterogenik berupa gambaran makrofag, sel busa, lipid intrasel otot polos, lipid ekstrasel otot polos, inti lipid, kalsifikasi, fibroateroma, defek permukaan, hematoma dan trombus. Dari table sampel 1, 2, 5 dan 6 memperlihatkan ditemukan skor tertinggi lesi aterosklerosis pada arteri koroner berupa fibroateroma yaitu 5. Sampel 3 dan 4 ditemukan semua parameter penilaian lesi aterosklerosis berupa gambaran makrofag, sel busa, lipid intrasel otot polos, lipid ekstrasel otot polos, kalsifikasi, fibroateroma dan trombus.

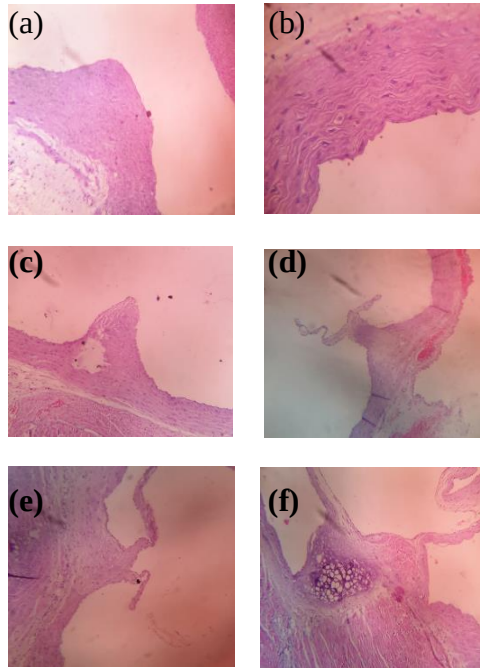
Tabel 4.1 Gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada minggu ke-12 setelah pemberian diet aterogenik.

Gambaran Histopatologi	No. Sampel						Jumlah	Persentase
	1	2	3	4	5	6		
Makrofag	+	+	+	+	+	+	6	100%
Sel Busa	+	+	+	+	+	+	6	100%
Lipid Intrasel	+	+	+	+	+	+	6	100%
Sedikit Lipid Ekstrasel	-	-	-	-	-	-	0	0%
Banyak Lipid Ekstrasel	+	+	+	+	+	+	6	100%
Inti lipid	+	-	-	-	+	-	2	33,3%
Kalsifikasi	-	-	-	+	-	-	1	16,6%
Fibroateroma	+	+	+	+	+	+	6	100%
Defek Permukaan	-	-	-	-	-	-	0	0%
Hematoma	-	-	-	-	-	-	0	0%
Trombus	-	-	+	+	-	-	2	33.3%
Skor Aterosklerosis	5	5	6	6	5	5		

Keterangan: + = Ada
- = Tidak ada

Berikut merupakan gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus*

novergicus strain Wistar jantan setelah pemberian diet aterogenik



Gambar 4.1 memperlihatkan gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan

selama 12 minggu seperti yang terlihat pada gambar 4.1 berikut:

Setelah pemberian diet aterogenik selama 12 minggu. Gambar (a), (b), (e) dan (f) merupakan gambaran arteri koroner yang sudah ditemukannya lesi aterosklerosis sampai fibroateroma, gambar (b) menunjukkan ditemukannya akumulasi lipid intrasel otot polos, gambar (c) dan (d) sudah ditemukannya trombus pada arteri koroner setelah pemberian diet aterogenik selama 12 minggu.

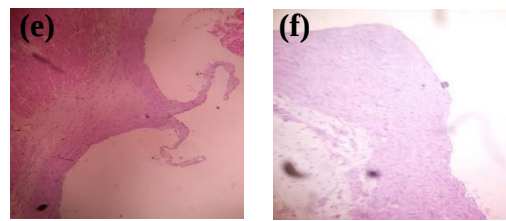
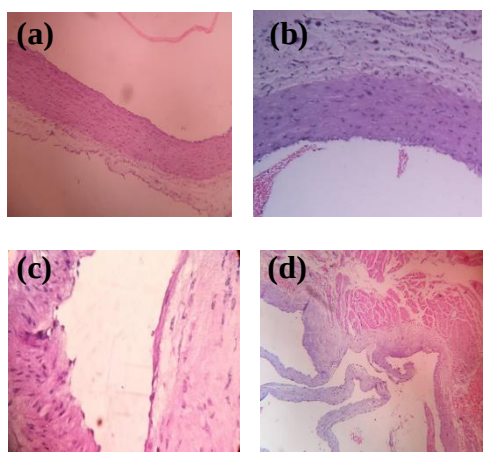
4.2 Gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada minggu ke-12 setelah pemberian pakan standar.

Tabel 4.2 Gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada minggu ke-12 setelah pemberian pakan standar.

Gambaran Histopatologi	No. Sampel						Jumlah	Persentase
	1	2	3	4	5	6		
Makrofag	-	-	+	+	+	+	4	66,67%
Sel Busa	-	-	+	+	+	+	4	66,67%
Lipid Intrasel	-	-	+	+	+	+	4	66,67%
Sedikit Lipid Ekstrasel	-	-	+	-	-	-	1	16,6%
Banyak Lipid Ekstrasel	-	-	-	+	+	+	3	50%
Inti lipid	-	-	-	-	-	-	0	0%
Kalsifikasi	-	-	-	-	-	-	0	0%
Fibroateroma	-	-	-	+	+	+	3	50%
Defek Permukaan	-	-	-	-	-	-	0	0%
Hematoma	-	-	-	-	-	-	0	0%
Trombus	-	-	-	-	-	-	0	0%
Skor Aterosklerosis	0	0	3	5	5	5		

Pada Tabel 4.2 memperlihatkan gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada minggu ke-12 setelah pemberian pakan standar berupa gambaran makrofag, sel busa, lipid intrasel otot polos, lipid ekstrasel otot polos, inti lipid, kalsifikasi, fibroateroma, defek permukaan, hematoma dan trombus. Dari tabel di atas sampel 1 dan 2 memperlihatkan tidak ditemukan lesi aterosklerosis pada arteri koroner. Sampel 3 terdapat sedikit akumulasi lipid ekstrasel dengan skor aterosklerosisnya 3. Sampel 4, 5 dan 6 ditemukan makrofag, sel busa, lipid intrasel otot polos, lipid ekstrasel otot polos dan fibroateroma, dengan skor aterosklerosisnya 5.

Berikut merupakan gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan setelah pemberian pakan standar selama 12 minggu seperti yang terlihat pada gambar 4.2 berikut:



Gambar 4.2 memperlihatkan gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan setelah pemberian pakan standar selama 12 minggu. Gambar (a) dan (b) merupakan gambaran arteri koroner yang utuh, gambar (c) ditemukannya sedikit akumulasi lipid ekstrasel otot polos, gambar (d), (e) dan (f) sudah ditemukannya fibroateroma pada arteri koroner setelah pemberian pakan standar selama 12 minggu.

4.3 Perbedaan skor lesi aterosklerosis histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan yang diberi diet aterogenik dengan yang diberi pakan standar selama 12 minggu.

Tabel 4.3 Perbedaan skor lesi aterosklerosis arteri koroner *Rattus Novergicus* strain Wistar jantan yang diberi diet aterogenik dengan diberi pakan standar selama 12 minggu.

No	Skor lesi aterosklerosis yang diberi pakan standar	Skor lesi aterosklerosis yang diberi diet aterogenik
1	0	5
2	0	5
3	3	6
4	5	6
5	5	5
6	5	5
p=0,031		

Tabel 4.3 menunjukkan perbandingan skor lesi aterosklerosis pada *Rattus novergicus* strain Wistar jantan yang diberi diet aterogenik dengan diberi pakan standar selama 12 minggu. Untuk mengetahui kebermaknaan perbandingan dari lesi aterosklerosis di atas dilakukan uji t tidak berpasangan namun karena sebaran data yang tidak normal dan varians yang tidak sama maka akan

dilakukan analisis dengan uji Mann-Whitney. Setelah dilakukan transformasi data dan didapatkan hasil perhitungan nilai $p < 0,05$ yang berarti perbandingan pemberian diet aterogenik terhadap skor lesi aterosklerosis arteri koroner *Rattus Novergicus* yang diberi pakan standar menunjukan perbedaan yang bermakna.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan histopatologi pada arteri koroner *Rattus novergicus* setelah diberikan diet aterogenik dan pakan standar selama 12 minggu. Melalui penelitian ini diharapkan terdapat perbedaan bermakna pada gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan kelompok diet aterogenik dengan kelompok yang diberi pakan standar.

5.1 Histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada kelompok yang diberi diet aterogenik.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan didapatkan bahwa pada *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada minggu ke-12 setelah pemberian diet aterogenik terbukti dapat menimbulkan lesi aterosklerosis pada arteri koroner.

Semua sampel yang diberi diet aterogenik mengalami aterosklerosis, empat sampel mengalami aterosklerosis sampai fibroateroma dan dua sampel sudah ditemukannya trombus pada gambaran histopatologinya.

Hal ini dikarenakan diet aterogenik yang komposisinya kolesterol 2%, lemak kambing 5%, dan asam kolat 0,2% serta induksi vitamin D3 yang diberikan pada hewan coba dapat meningkatkan kadar LDL dan menurunkan kadar HDL dalam darah sampel yang menyebabkan terjadinya hiperkolesterolemia, yang bermanifestasi aterosklerosis pada arteri koroner sampel.

Penelitian yang sama juga telah dilakukan oleh Tambunan (2014) dengan pemberian diet aterogenik, lama pemberian dan hewan coba yang sama, namun pembuluh darah yang diamati adalah aorta torasika. Hasilnya didapatkan bahwa dari semua sampel telah menunjukkan gambaran makrofag, sel busa dan akumulasi lipid intrasel otot polos, akumulasi lipid ekstrasel otot polos dan defek permukaan.¹¹

Hasanah (2014) dan Sari (2014) juga meneliti gambaran histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan yang telah diberikan diet aterogenik selama 5 minggu dan 8 minggu. Pada minggu ke-5 pemberian diet aterogenik pada arteri koroner sudah ditemukan lesi aterosklerosis, dari 6 sampel yang ada 4 sampel sudah mengalami

fibroateroma pada arteri koroner dan pada minggu ke-8 sudah ditemukan 1 sampel yang trombus pada penelitian yang sama.^{12,13} Dari penelitian ini didapatkan lama pemberian diet aterogenik mempengaruhi *grade/skor* lesi aterosklerosis yang muncul pada arteri koroner sampel.

Pada penelitian sebelumnya oleh Murwani *et al* pada tikus *Rattus novergicus* strain Wistar yang diberi diet aterogenik yaitu minyak babi 5%, asam kolat 0,2%, dan kolesterol 2% selama 8 minggu, hasilnya terjadi peningkatan kadar kolesterol darah dan menginduksi pembentukan sel busa yang bermakna sebagai proses awal aterosklerosis.⁶

Pemberian diet aterogenik pada penelitian ini menyebabkan keadaan hiperkolesterolemia, yaitu penurunan HDL dan peningkatan kadar LDL yang menyebabkan kerusakan pada endotel. Bersama faktor risiko lain hiperkolesterolemia meningkatkan produksi radikal bebas oksigen yang menonaktifkan oksida nitrat (faktor *endothelial-relaxing* utama). Dalam keadaan hiperlipidemia kronis lipoprotein tertimbun dalam lapisan intima tepatnya pada bagian endotel yang cedera.³

Cedera dan disfungsi endotel menyebabkan LDL-C teroksidasi oleh radikal bebas yang memicu adhesi monosit. Monosit berubah menjadi makrofag dengan bantuan *Monosit Stimulating Factor* (M-SCF), selanjutnya memfagosit lipid menjadi sel busa (*foam cell*) yang

beragregasi ke dalam lapisan intima yang terlihat secara mikroskopik seperti bercak lemak (terdiri atas makrofag mengandung lipid (sel busa) dan limfosit T). Lepasnya faktor pertumbuhan dari makrofag teraktivasi dan trombosit menyebabkan migrasi otot polos dari lapisan media ke dalam lapisan intima dan proliferasi matriks yang menyebabkan bercak lemak menjadi ateroma matur.³

Dalam pembentukan lesi aterosklerosis komplikata lanjut, bercak lemak berkembang menjadi intermediet dan lesi lanjut yang membentuk lapisan fibrosa yang membatasi lesi dari lumen pembuluh darah. Lapisan fibrosa ini merupakan campuran leukosit, debris, sel busa dan lipid bebas yang membentuk inti nekrotik, serta penimbunan kalsium ke dalam plak fibrosa dapat menyebabkan pengerasan. Apabila terjadi perlekatan trombosit ke tepian ateroma dapat mengakibatkan trombosis. Bercak lemak ateroma inilah yang dapat mengalami perdarahan, ulserasi, kalsifikasi, dan menyebabkan infark miokardium.³

5.2 Histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada kelompok kontrol yang diberi pakan standar.

Dari penelitian yang dilakukan pada *Rattus novergicus* strain Wistar jantan yang diberi pakan standar didapatkan bahwa pada arteri

koroner juga ditemukan lesi aterosklerosis. Dari 6 sampel kelompok kontrol, 2 sampel pembuluh darah koroner dalam keadaan utuh, 1 sampel sudah ditemukan sedikit akumulasi lipid ekstrasel otot polos dan 3 sampel ditemukan lesi aterosklerosis berupa ateroma pada arteri koroner setelah pemberian pakan standar selama 12 minggu.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Yanuartono (2007) dengan menggunakan tikus putih strain berbeda yaitu *Sprague dawley*. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan hasil yaitu setelah pemberian pakan standar pada tikus putih selama 3, 6, dan 12 minggu tidak terlihat adanya pembentukan lesi aterosklerosis.¹⁴ Berdasarkan penelitian oleh Tambunan (2014) pada aorta torasika juga ditemukan 2 dari 6 sampel akumulasi lipid intrasel otot polos setelah pemberian pakan standar selama 12 minggu.¹¹

Ditemukannya lesi aterosklerosis pada kelompok kontrol ini disebabkan diet aterogenik bukan merupakan satu-satunya faktor risiko penyebab terjadinya aterosklerosis pada pembuluh darah. Faktor lain seperti genetik, hipertensi, defisiensi estrogen, merokok, diabetes melitus, infeksi, imunitas yang rendah, obesitas, ketidakaktifan fisik dan hiperhomosisteinemia juga dapat menyebabkan aterosklerosis pada pembuluh darah.^{3,4,9} Penelitian Permana yang membuat keadaan periodontitis (infeksi) pada tikus putih

menyebutkan bahwa periodontitis mempengaruhi pembentukan lesi aterosklerosis koroner dan menyebabkan penebalan dinding arteri koroner.¹⁵

5.3 Perbedaan skor lesi aterosklerosis histopatologi arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan yang diberi diet aterogenik dengan yang diberi pakan standar selama 12 minggu.

Pada penelitian ini untuk mengetahui kebermaknaan perbandingan dari lesi aterosklerosis dilakukan uji t tidak berpasangan namun karena sebaran data yang tidak normal dan varians yang tidak sama maka akan dilakukan analisis dengan uji Mann-Whitney. Setelah dilakukan transformasi data dan didapatkan hasil perhitungan nilai $p=0,031$ ($p<0,05$) yang berarti perbandingan pemberian diet aterogenik terhadap skor lesi aterosklerosis arteri koroner *Rattus Novergicus* yang diberi pakan standar menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Pada penelitian ini kelompok kontrol seharusnya tidak ditemukan lesi aterosklerosis, namun kenyataannya ditemukan lesi aterosklerosis pada gambaran mikroskopiknya. Hal ini selain disebabkan oleh faktor-faktor risiko aterosklerosis juga faktor lain seperti cara pemberian pakan dan tikus itu

sendiri. Cara pemberian pakan pada penelitian ini dilakukan dengan menempatkan pakan pada tempat pakan, dimana tikus yang dalam satu kandang ada 2 ekor. Kondisi inilah yang mengakibatkan kurangnya efektifitas dari diet yang diberikan. Untuk menilai keefektifitasan pemberian diet aterogenik dan pakan standar, pemberian pakan dianjurkan menyondekan langsung ke lambung. Faktor tikus dikarenakan skrining lanjut dari kesehatan tikus seperti imunitas tidak dilakukan. Bagi tikus yang mempunyai imunitas yang rendah, kemungkinan terjadinya infeksi akan tinggi, sehingga risiko untuk terjadinya aterosklerosis meskipun tanpa diberikan diet aterogenik juga semakin meningkat.⁴

KESIMPULAN

1. Pada arteri koroner *Rattus novergicus* strain Wistar jantan yang diberi diet aterogenik selama 12 minggu ditemukan lesi aterosklerosis pada gambaran mikroskopiknya. Pada penelitian ini 4 sampel skor aterosklerosisnya 5 dan 2 sampel skor aterosklerosisnya 6.

2. Ditemukannya gambaran lesi aterosklerosis pada *Rattus novergicus* strain Wistar jantan pada minggu ke-12 dengan diberi pakan standar dipengaruhi oleh faktor risiko aterosklerosis lain. Pada penelitian ini ditemukan 4 sampel dengan lesi aterosklerosis pada pakan standar.

3. Secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok

Rattus novergicus strain Wistar yang diberikan diet aterogenik dengan kelompok yang diberi pakan standar selama 12 minggu.

SARAN

1. Diharapkan ada penelitian lanjutan untuk menilai keefektifitasan diet yang diberikan pada masing-masing sampel dengan lebih memperhatikan aspek pemberian pakan yaitu dengan menyondekan pakan secara langsung ke dalam lambung.

2. Diharapkan ada penelitian lanjutan dengan melakukan skrining terlebih dahulu terhadap pemilihan hewan coba untuk meminimalisasi kemungkinan aterosklerosis yang terjadi disebabkan oleh faktor aterosklerosis lain.

3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat perbedaan lesi aterosklerosis dengan menggunakan induksi vitamin D₃ dengan menambah kelompok percobaan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada pihak Fakultas Kedokteran Universitas Riau, dr. Enikarmila Asni, M.Biomed, M.Med.Ed dan dr. Zulkifli Malik, Sp.PA selaku Pembimbing, dr. Ismawati, M.Biomed dan dr. M. Yulis Hamidy, M.Kes, M.Pd.Ked selaku dosen Penguji dan dr. Esy Maryanti, M.Biomed selaku supervisi yang telah memberikan waktu, bimbingan,

ilmu, nasehat dan motivasi selama penyusunan skripsi sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Snell RS. Anatomi klinik untuk mahasiswa kedokteran edisi 6. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. 2006; 109-110.
2. Sherwood L. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. Jakarta: Buku kedokteran EGC. 2011; 357-358.
3. Price A. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit volume 1 edisi 6. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. 2006; 576-588
4. Corwin J. Buku saku patofisiologi edisi revisi 3. Jakarta: EGC. 2009; 480-481.
5. Wheeler B. Basic histopathology a colour atlas and text. Churchill livingstone. 1991; p. 70-72.
6. Murwani S, Ali M, Muliarta K. Diet aterogenik pada tikus putih (*Rattus novergicus strain Wistar*) sebagai model hewan aterosklerosis. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2006; 22: 6-12.
7. Getz GS. Animal models of atherosclerosis. The university of Chicago department of pathology. 2012; 32(5): 1104-1115.

8. Srivastava RAK, Srivastava N, Averna M. Dietary cholic acid lower plasma levels of mouse and human apolipoprotein A-I primarily via transcriptional mechanism. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267: 4272-4280.
9. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Buku ajar patologi edisi 7. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2012.
10. Pang J, Xu Q, Xu X. Hexarelin suppresses high lipid diet and vitamin D3-induced atherosclerosis in the rat. *Peptides* 31. 2010; 630-638.
11. Tambunan S. Histopatologi aorta torasika tikus putih (*Rattus novergicus strain wistar*) jantan setelah pemberian diet aterogenik selama 12 minggu [skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Riau; 2014.
12. Sari NM. Gambaran histopatologi arteri koronaria tikus putih jantan galur wistar setelah pemberian diet aterogenik selama delapan minggu [skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Riau; 2014.
13. Hasanah AU. Gambaran histopatologi arteri koronaria *Rattus novergicus* Strain wistar jantan setelah pemberian diet aterogenik selama 5 minggu [skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Riau; 2014.
14. Yanuartono. Peran diet lemak dan/atau kolesterol kolesterol tinggi pada pembentukan plak ateroma aorta tikus putih (*Sparague dawley*); 2007.
15. Permana SR, Ermawati T, Susilawati DI. Analisis histomorfometrik pembentukan lesi aterosklerosis koroner pada model tikus (*Rattus novergicus*) periodontitis; 2012.