

HISTOPATOLOGI AORTA TORASIKA TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus strain wistar*) JANTAN SETELAH PEMBERIAN DIET ATEROGENIK SELAMA 12 MINGGU

Sutrisno Tambunan

Enikarmila Asni

Zulkifli Malik

Ismawati

ino73_tambunan@yahoo.co.id

ABSTRACT

*Unhealthy dietary pattern such as high fat diet and less of physical activity are the determinat of atherosclerosis. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease caused by lipid deposition in arterial wall. Beside the high fat consumption, addition of cholic acid and induction of vitamin D3 may also has role in atherosclerosis. Now, there has been many researches to know the process of the atherosclerosis using rat as animal model. The objective of this research is to know the differences of histopathologic image between thoracic aorta of male white rat (*Rattus novergicus strain wistar*) fed with standard diet and fed with atherogenic diet for 12 weeks. This research was an experimental laboratory with a post test only design. Twelve male rats were segregated into two groups (n=6) there were labelled as control group fed a standard diet and labelled as atherogenic group fed vitamin D3 and atherogenic diet which contain cholic acid 0,2%, fat 5% and yolk 2%. The experiment was designed for 12 weeks. The parameter used is atherosclerosis lesion score of all groups labelled. The result showed at control group found macrophage, foam cell and intracellular lipid accumulation with 33,33% percentage while atherogenic group found macrophage, foam cell and intracellular lipid accumulation with 100% percentage, extracellular lipid accumulation 33,33% (for a little extracellular lipid), 66,66 (a lot of extracellular lipid) and surface defect with 0,16%. The statistic test result showed the significant difference of atherosclerosis score between control group and atherogenic group (p=0,003). The conclusion of this study there is atherosclerosis process happen in 2 sampel (33,33%) in control group and 6 sampel (100%) in atherogenic group.*

Keywords : thoracic aorta, atherosclerosis, atherogenic diet, histopathology.

PENDAHULUAN

Aterosklerosis merupakan penyakit progresif yang merupakan suatu respon inflamasi kronik terhadap deposisi lipoprotein pada dinding arteri, sehingga arteri mengeras dan tidak elastis.^{1,2} Aterosklerosis dapat terjadi pada arteri muskuler besar hingga sedang dan arteri elastik besar. Arteri muskuler yang sering terkena adalah arteria koronaria dan poplitea, sedangkan arteri elastik misalnya, aorta, arteri karotis dan arteri iliaka.³

Penyebaran plak aterosklerotik pada manusia biasanya lebih banyak mengenai aorta abdominalis daripada aorta torasika. Sehingga saat ini banyak penelitian tentang penyebaran plak aterosklerotik pada aorta abdominalis dibandingkan dengan aorta torasika. Padahal secara anatomi aorta torasika memiliki percabangan lebih sedikit dibandingkan dengan aorta abdominalis. Dengan mempertimbangkan jumlah cabang yang terdapat pada aorta torasika, maka akan lebih mudah untuk dilakukan perhitungan jumlah sel busa (*foam cell*) pada luas penampang aorta torasika daripada penampang aorta abdominalis. *Foam cell* merupakan makrofag yang berisi oleh *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang teroksidasi. Sehingga dalam hal ini aorta torasika perlu untuk diteliti lebih lanjut khususnya tentang penyebaran plak aterosklerotik.^{3,4}

Komplikasi dari aterosklerosis yang bisa terjadi pada aorta torasika

adalah aneurisme aorta torasika.⁵ Kejadian aneurisme aorta torasika diperkirakan 6 kasus dari 100.000 orang di dunia setiap tahunnya dan 3-4 % merupakan usia 65 tahun ke atas. Selain itu, aneurisma aorta adalah penyebab kontribusi lebih dari 17.215 kematian di Amerika Serikat pada 2009.⁶

Hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko yang dapat menyebabkan timbulnya aterosklerosis. Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi jumlah kolesterol darah melebihi batas normalnya. Hiperkolesterolemia dapat diinduksi dengan pemberian asupan kolestrol dan lemak jenuh yang tinggi pada makanan, seperti yang terdapat dalam kuning telur, lemak hewani dan mentega. Sehingga dalam penelitian ini peneliti menggunakan diet aterogenik yang mengandung kuning telur ayam dan lemak kambing.³ Diet aterogenik pada penelitian ini juga ditambahkan dengan asam kolat (*cholic acid*). Asam kolat dapat mempercepat proses aterosklerosis karena berperan dalam penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL).⁷ Selain itu, pemberian induksi aterogenik juga diberikan yaitu vitamin D₃ yang dapat meningkatkan kalsifikasi pada pembuluh darah dan juga untuk stimulasi proliferasi sel otot polos pembuluh darah.⁸

Saat ini telah banyak penelitian tentang proses pembentukan aterosklerosis dengan menggunakan tikus sebagai hewan coba. Penelitian tentang hewan coba untuk aterosklerosis pernah dilakukan oleh

Wahyuni *et al.* Hasil penelitiannya selama 8 minggu dengan pemberian aterogenik di dapatkan *foam cell* yang bermakna pada aorta torasika tikus putih (*Rattus novergicus strain wistar*).⁹ Berdasarkan penelitian tersebut, dipastikan *foam cell* sudah terbentuk pada minggu ke-8 dengan pemberian diet aterogenik. Sehingga peneliti mengambil minggu ke-12 untuk melihat makrofag, sel busa (*foam cell*), akumulasi lipid intrasel otot polos dan lipid ekstrasel otot polos pada aorta torasika dengan pemberian diet aterogenik.

Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan tikus putih (*Rattus novergicus strain wistar*) karena mudah didapat dan mudah penanganannya serta terdapat banyak kesamaan metabolisme antara manusia dan tikus sehingga dapat dipakai sebagai hewan model untuk penelitian aterosklerosis.⁷ Jenis kelamin tikus yang dipilih adalah tikus yang berjenis kelamin jantan karena tidak ada pengaruh hormon estrogen yang akan mempengaruhi metabolisme lemak dan kolesterol.³

Saat ini belum banyak penelitian tentang hewan coba yang diberi diet aterogenik dengan penambahan asam kolat dan juga induksi vitamin D₃ untuk melihat jumlah *foam cell* pada aorta torasika serta sedikitnya penelitian pada aorta torasika tentang penyebaran plak aterosklerotik pada hewan coba tikus membuat peneliti ingin meneliti lebih lanjut juga. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melihat gambaran histopatologi aorta torasika tikus

putih (*Rattus novergicus strain wistar*) jantan setelah pemberian diet aterogenik selama 12 minggu.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan adalah eksperimental laboratorik pada hewan coba tikus putih (*Rattus novergicus strain wistar*) jantan dengan menggunakan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design* dengan fokus penelitian untuk melihat perbedaan skor aterosklerosis berdasarkan gambaran histopatologi aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* kelompok yang diberikan pakan standar dan kelompok yang diberikan diet aterogenik. Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Riau dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada bulan September 2013 sampai November 2014. Adapun kriteria inklusi dan eksklusinya hewan cobanya adalah^{10,11}

Kriteria inklusi : tikus wistar jantan, berbulu putih dan halus, sehat ditandai dengan bergerak aktif dan tingkah laku normal, umur 10-16 minggu (dewasa) dan berat badan \pm 160-250 gram.

Kriteria eksklusi : Penampakan bulu tikus wistarnya yang kusam, rontok, botak, aktivitas kurang/tidak aktif, terdapat penurunan berat badan >10 % setelah masa adaptasi dan tikus wistar cacat, sakit dan/atau mati.

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 tidak mendapatkan perlakuan dan diberikan pakan standar.

2. Kelompok Aterogenik

Kelompok yang diberikan vitamin D₃ dan pakan aterogenik yang mengandung asam kolat 0,2%, kuning telur 2%, lemak kambing 5% dan pakan standar 92,8%. Pakan yang diberikan sebanyak 20mg/hari/tikus.

Pemeriksaan Histopatologi

Setelah 12 minggu pemberian diet, tikus dikorbankan, diambil aorta torasikanya untuk pemeriksaan histopatologi. Jaringan diwarnai dengan *Hematoxylen Eosin* (HE).

Parameter Penilaian Lesi Aterosklerosis

Tabel 1 Parameter penilaian lesi aterosklerosis¹²

PARAMETER	SKOR
Utuh	0
Terdapat makrofag, sel busa	1
Terdapat akumulasi lipid intrasel otot polos	2
Grade 2 + sedikit lipid ekstrasel otot polos	3
Grade 2 + banyak lipid ekstrasel otot polos	4
Inti lipid dan lapisan fibrosis	5
Defek permukaan, hematom, trombus	6

Analisis Data

Data dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji Mann-Whitney dengan $\alpha=0,05$.

Etika Penelitian

Penelitian ini telah lolos kaji etik oleh Unit Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau berdasarkan penerbitan Surat Keterangan Lolos Kaji Etik No.93/UN19.1.28/UEPKK/2014.

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Riau dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada bulan September 2013 sampai dengan bulan November 2014 mendapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 2 memperlihatkan gambaran histopatologi pada aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* jantan yang diberikan pakan standar selama 12 minggu berdasarkan parameter penilaian lesi aterosklerosis. Pada penelitian didapatkan bahwa empat dari enam sampel menunjukkan gambaran pembuluh darah yang utuh dan belum terjadi proses aterosklerosis, sedangkan dua sampel lagi sudah menunjukkan proses ateresklerosis dengan terdapatnya makrofag, sel busa dan akumulasi lipid intrasel otot polos. Sementara itu, pada keenam sampel kelompok kontrol ini belum menunjukkan akumulasi lipid

ekstrasel otot polos maupun defek permukaan.

Tabel 2 Gambaran histopatologi pada aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* jantan yang diberikan pakan standar selama 12 minggu berdasarkan parameter penilaian lesi aterosklerosis

Gambaran Histopatologi	No. Sampel						Jumlah	Persentase
	1	2	3	4	5	6		
Makrofag	-	-	-	-	√	√	2	33,33%
Sel Busa (<i>foam cell</i>)	-	-	-	-	√	√	2	33,33%
Lipid Intrasel	-	-	-	-	√	√	2	33,33%
Sedikit Lipid Ekstrasel	-	-	-	-	-	-	0	0%
Banyak Lipid Ekstrasel	-	-	-	-	-	-	0	0%
Inti Lipid	-	-	-	-	-	-	0	0%
Kalsifikasi	-	-	-	-	-	-	0	0%
Fibroatheroma	-	-	-	-	-	-	0	0%
Defek Permukaan	-	-	-	-	-	-	0	0%
Hematom	-	-	-	-	-	-	0	0%
Trombus	-	-	-	-	-	-	0	0%

Tabel 3 memperlihatkan gambaran histopatologi pada aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* jantan yang diberikan diet aterogenik selama 12 minggu berdasarkan parameter penilaian lesi. Pada penelitian didapatkan bahwa dari semua sampel telah menunjukkan gambaran makrofag, sel busa dan akumulasi lipid intrasel otot polos. Tetapi dari keenam sampel tersebut, terdapat perbedaan distribusi

akumulasi lipid ekstrasel otot polos, yaitu pada dua sampel yaitu sampel nomor 1 dan 2 terdapat sedikit akumulasi lipid ekstrasel otot polos dan empat sampel lainnya yaitu sampel nomor 3,4,5 dan 6 terdapat banyak akumulasi lipid ekstrasel otot polos. Dari keenam sampel tersebut hanya satu sampel yang sudah mengalami defek permukaan yaitu sampel nomor 6.

Tabel 3 Gambaran histopatologi pada aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* jantan yang diberikan diet aterogenik selama 12 minggu berdasarkan parameter penilaian lesi aterosklerosis

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	√	√	-	-	-	-	2	33,33%
Banyak Lipid Ekstrasel	-	-	√	√	√	√	4	66,66%
Inti Lipid	-	-	-	-	-	-	0	0%
Kalsifikasi	-	-	-	-	-	-	0	0%
Fibroatheroma	-	-	-	-	-	-	0	0%
Defek Permukaan	-	-	-	-	-	√	1	0,16%
Hematom	-	-	-	-	-	-	0	0%
Trombus	-	-	-	-	-	-	0	0%

Tabel 4 menunjukkan perbandingan skor penilaian lesi aterosklerosis aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* jantan antara kelompok yang diberi pakan standar dengan diet aterogenik. Dari tabel dapat dilihat bahwa pada kelompok kontrol dari keenam sampel tersebut hanya ada dua sampel yang mendapat skor 2 (terdapatnya akumulasi lipid intrasel otot polos) sedangkan empat

sampel lainnya mendapat skor 0 (pembuluh darah masih utuh). Pada kelompok aterogenik dari keenam sampel hanya satu sampel yang mendapat skor 6 (terdapatnya defek permukaan), sedangkan yang lainnya mendapat skor 3 (sedikit akumulasi lipid ekstrasel otot polos) dan skor 4 (banyak akumulasi lipid ekstrasel otot polos).

Tabel 4 Perbandingan skor penilaian lesi aterosklerosis aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* jantan antara kelompok kontrol dan aterogenik

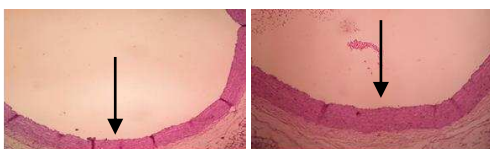
Nomor sampel	SKOR ATEROSKLEROSIS	
	Kontrol	Aterogenik
1	0	3
2	0	3
3	0	4
4	0	4
5	2	4
6	2	6

p = 0,003*

Keterangan :

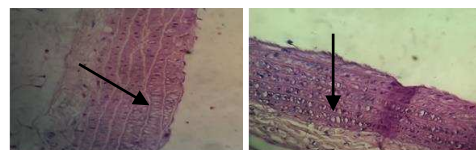
*(*significant*) : terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik

Gambaran mikroskopik aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* skor 0 pada empat sediaan kelompok kontrol yang menunjukkan pembuluh darah utuh seperti terlihat pada Gambar 1 dibawah ini:



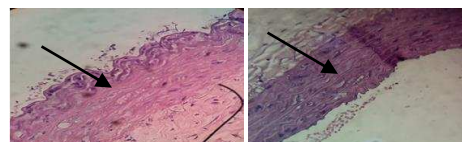
Gambar 1 Skor 0 kelompok kontrol

Gambaran mikroskopis aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* skor 2 kelompok kontrol telah menunjukkan adanya sel radang dan juga akumulasi lipid intrasel otot polos seperti terlihat pada Gambar 2 dibawah ini:



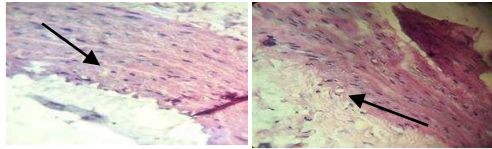
Gambar 2 Skor 2 kelompok kontrol

Gambaran histopatologi aorta torasika kelompok aterogenik yang mendapatkan skor 3 (sedikit akumulasi lipid ekstrasel otot polos) seperti pada gambar 3.



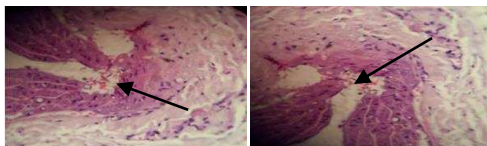
Gambar 3 Skor 3 kelompok aterogenik

Gambaran histopatologi aorta torasika kelompok aterogenik yang mendapatkan skor 4 (banyak akumulasi lipid ekstrasel otot polos) seperti pada gambar 4.



Gambar 4 Skor 4 kelompok aterogenik

Gambaran histopatologi aorta torasika kelompok aterogenik yang mendapatkan skor 6 (defek permukaan) seperti pada gambar 5.



Gambar 6 Skor 6 kelompok aterogenik

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara skor aterosklerosis kelompok kontrol dan kelompok aterogenik maka dilakukan uji Mann Whitney dengan hasil $p < 0,05$ yang berarti secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna antara skor aterosklerosis kelompok kontrol dan aterogenik.

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh diet aterogenik terhadap gambaran histopatologi aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* jantan yang diberi diet

aterogenik selama 12 minggu. Gambaran ini dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberi pakan standar. Melalui penelitian ini diharapkan adanya perbedaan yang bermakna pada skor lesi kedua kelompok.

Gambaran histopatologi pada aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* jantan yang diberikan pakan standar selama 12 minggu berdasarkan parameter penilaian lesi aterosklerosis

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap 6 tikus putih jantan *strain wistar* kelompok kontrol yang diberi pakan standar, didapatkan gambaran histopatologi yang berbeda pada aorta torasika tikus tersebut. Pada empat sampel aorta torasika kelompok kontrol menunjukkan gambaran pembuluh darah masih dalam keadaan utuh dan belum terjadi proses aterosklerosis sedangkan dua sampel aorta torasika lainnya telah menunjukkan terjadinya proses aterosklerosis dalam tahap akumulasi lipid intrasel otot polos. Pada empat sampel aorta torasika yang pembuluh darahnya masih utuh belum terbentuknya lesi aterosklerosis bisa disebabkan karena sifat tikus sendiri yang resisten terhadap aterosklerosis. Resistensi dalam hal ini adalah tikus sulit mengalami aterosklerosis walaupun telah diberi diet tinggi kolesterol sedangkan pakan standar dalam penelitian ini tidak mengandung kolesterol. Jadi, karena resisten terhadap aterosklerosis, tikus

perlu diberi asam kolat dan vitamin D₃ untuk memicu aterosklerosis.

Sehingga dalam penelitian ini, 6 tikus jantan *strain wistar* kelompok kontrol tidak diberikan diet tinggi kolesterol dan penambahan asam kolat serta vitamin D₃ melainkan hanya diberikan pakan standar sehingga untuk terjadinya lesi aterosklerosis sangat kecil.¹³ 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 diet standar pada tikus putih selama 3, 6 dan 12 minggu tidak terlihat adanya pembentukan lesi aterosklerosis.¹⁴

Dua sampel aorta torasika pada kelompok kontrol lainnya yang telah menunjukkan terjadinya proses aterosklerosis berupa akumulasi lipid intrasel otot polos sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Syaputra (2014)*¹ dengan menggunakan diet dan tikus yang sama, didapatkan bahwa pada kelompok kontrol arteri koroneria *Rattus novergicus strain wistar* jantan yang diamati selama 12 minggu juga sudah terbentuk lesi aterosklerosis. Berdasarkan data kepustakaan, timbulnya gambaran seperti tersebut dapat disebabkan oleh beberapa faktor tidak hanya faktor makanan dalam hal ini pemberian pakan standar tetapi faktor seperti jenis kelamin, kelainan genetik,

kegemukan, kurang gerak, stres, adanya infeksi dan imunitas.³ Penelitian oleh Permana dkk (2013) yang membuat keadaan periodontitis pada tikus dan mengamati arteri koronaria tikus menggunakan *wire ligature* diameter 0,5 mm, *Porphyromonas gingivalis* tipe ATCC 33277 dengan dosis 5 µg/0,05 mL PBS, ketamin (KTM 100) dengan dosis 80 mg/kg ditambah akuades steril dan pakan jenis B76 menyebutkan bahwa periodontitis mempengaruhi pembentukan lesi aterosklerosis koroner dan menyebabkan penebalan dinding arteri koroner pada model tikus periodontitis.¹⁵ Selain itu, imunitas tikus pada kelompok kontrol ini kemungkinan juga berbeda. Bagi tikus yang mempunyai imunitas yang rendah, kemungkinan terjadinya infeksi akan tinggi, sehingga mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya aterosklerosis meskipun tanpa diberikan asupan kolestrol dan lemak jenuh yang tinggi pada makanan.¹⁶

Gambaran histopatologi pada aorta torasika *Rattus novergicus strain wistar* jantan yang diberikan diet aterogenik selama 12 minggu berdasarkan parameter penilaian lesi aterosklerosis

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap 6 tikus putih jantan *strain wistar* kelompok aterogenik yang diberi diet aterogenik

*1 Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian payung yang menggunakan hewan coba yang sama. Hasil penelitian ini

belum dipublikasikan. Terima kasih kepada Anwar Syaputra yang telah mengizinkan datanya digunakan dalam skripsi ini.

selama 12 minggu yang mengandung kuning telur, asam kolat dan lemak kambing serta pencekakan vitamin D₃ dapat menimbulkan lesi aterosklerosis pada aorta torasika tikus putih jantan *strain wistar* tersebut. Lesi aterosklerosis yang terjadi pada enam sampel aorta torasika kelompok yang diberi diet aterogenik menunjukkan gambaran berupa makrofag, sel busa, akumulasi lipid intrasel otot polos, akumulasi lipid ekstrasel otot polos dan sampai pada tahap defek permukaan. Lesi aterosklerosis tersebut bisa terbentuk karena pemberian vitamin D₃ dan diet aterogenik yang dilakukan. Dengan adanya diet aterogenik yang mengandung kolestrol dan lemak jenuh yang tinggi sehingga dapat meningkatkan kadar LDL sedangkan asam kolat yang ditambahkan pada diet aterogenik menurunkan kadar HDL.^{3,7} Pemberian vitamin D₃ dapat meningkatkan kalsifikasi pada pembuluh darah dan juga untuk stimulasi proliferasi sel otot polos pembuluh darah.⁸

Penelitian yang sama juga telah dilakukan oleh Syaputra (2014)*¹ dengan menggunakan diet aterogenik, hewan coba dan lama pemberian diet yang sama. Penelitian tersebut mendapatkan hasil yaitu terdapat lesi aterosklerosis pada penampang arteri koronaria setelah pemberian diet aterogenik selama 12 minggu. Lesi aterosklerosis yang terbentuk pada pembuluh darah telah membentuk trombus. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Yanuartono

(2007) menyebutkan bahwa sudah terbentuk ateroma pada aorta tikus yang diberi diet lemak tinggi kolesterol tinggi selama 6 minggu. Diet yang digunakan adalah kolesterol murni (ICN, *Spain*), lemak hewan, vitamin, kasein, maizena, mineral, agar dan sukrosa.¹⁴

Ramlis (2014) dan Welinsa (2014) juga meneliti gambaran histopatologi aorta torasika tikus putih yang telah diberikan diet aterogenik selama 5 minggu dan 8 minggu. Penelitian yang dilakukan Ramlis dan Welinsa tersebut menggunakan diet dan tikus yang sama, hanya berbeda pada lama pemberian, namun dari hasil yang didapatkan berupa makrofag, sel busa, akumulasi lipid intrasel otot polos dan akumulasi lipid ekstrasel otot polos sedangkan gambaran defek permukaan belum ada.^{17,18} Penelitian lain yang dilakukan oleh Muwarni *et al.* (2006) dengan menggunakan tikus dengan strain yang sama mendapatkan hasil yaitu dengan pemberian pakan aterogenik yang ditambahkan asam kolat terjadi peningkatan kadar kolesterol darah dan pembentukan sel busa yang bermakna pada minggu ke-8. Pakan aterogenik yang digunakan oleh Muwarni *et al.* memiliki komposisi yang sedikit berbeda. Muwarni *et al.* menggunakan pakan dengan komposisi asam kolat 0,2%, lemak babi 10%, dan kuning telur 2%, sementara itu pada penelitian ini pakan aterogeniknya mengandung asam kolat 0,2%, lemak kambing 5% dan kuning telur 2 %.⁷

Penelitian ini dirancang untuk mengkondisikan hewan coba dalam aterosklerosis, salah satunya ditandai dengan peningkatan pembentukan jumlah *foam cell*. Diet tinggi lemak dapat menimbulkan stres oksidatif terhadap endotel melalui mekanisme pembentukan kondisi dislipidemia, dengan kandungan profil lipid (kolesterol total, LDL, VLDL dan TG) yang tinggi dan kandungan HDL yang rendah. Stress oksidatif akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dan produksi *Reactive Oxygen Spesies (ROS)* yang berlebihan akan mengoksidasi LDL ekstraseluler. Oksidasi LDL ini akan menghasilkan partikel proinflamasi proaterosklerosis yang merupakan perkembangan dari terjadinya aterosklerosis. Oksidasi LDL akan ditangkap oleh *macrophage-derived monocyte* melalui *scavenger receptor*. Oksidasi LDL yang mengalami kematian akibat fagositosis oleh makrofag, terakumulasi membentuk sel busa (*foam cell*). *Foam cell* ini yang akan membentuk agregat dan lama-kelamaan akan membentuk *fatty streak*. Sehingga *fatty streak* bisa menjadi akumulasi lipid intrasel otot polos dan akumulasi lipid ekstrasel otot polos serta terjadinya aterosklerosis lebih lanjut dengan terbentuknya defek permukaan, hematoma bahkan trombus.³

KESIMPULAN

1. Pemberian diet aterogenik selama 12 minggu pada tikus putih jantan

strain wistar dapat menimbulkan lesi aterosklerosis pada semua aorta torasika dengan persentase keenam sampel tersebut adalah makrofag (100%), sel busa (100%), akumulasi lipid intrasel otot polos (100%), sedikit akumulasi lipid ekstrasel otot polos (33,33%), akumulasi lipid ekstrasel otot polos dalam jumlah yang banyak (66,66%) dan defek permukaan (0,16%).

2. Pemberian pakan standar selama 12 minggu pada tikus putih jantan strain wistar dapat menimbulkan lesi aterosklerosis pada dua sampel berupa gambaran makrofag, sel busa, akumulasi lipid intrasel otot polos sedangkan persentase keenam sampel tersebut adalah makrofag (33,33%), sel busa (33,33%), akumulasi lipid intrasel otot polos (33,33%), sedikit akumulasi lipid ekstrasel otot polos (0%), akumulasi lipid ekstrasel otot polos dalam jumlah yang banyak (0%) dan defek permukaan (0%).

3. Secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna pada skor aterosklerosis antara kelompok yang diberi pakan standar dengan kelompok yang diberi diet aterogenik selama 12 minggu.

SARAN

1. Diharapkan adanya penelitian lanjutan yang dilakukan dalam waktu yang lama dan menggunakan komposisi pakan aterogenik yang bervariasi.

2. Dilakukan penelitian tentang bahan yang dapat mencegah terjadinya atau meminimalisasi proses aterosklerosis dengan menggunakan hewan coba.
3. Perlu dilakukan penelitian histopatologi dengan teknik pewarnaan yang lebih spesifik dan dilihat melalui mikroskop elektron.

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. Mardiah Gaffar, Sp.PA selaku dosen Penguji dan dr. Fauzia Andriani, M.Kes selaku supervisi yang telah memberikan waktu, bimbingan, ilmu, nasihat dan motivasi selama penyusunan skripsi sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anna, Wijaya. Inflammation and Atherosclerosis: Current Pathogenesis. The Indonesian Biomedical Journal. 2012 ; 4(2) : 73-83.
2. Falk, Erling. Pathogenesis of Atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology. 2006 April 18 ; 47 (8) : 1-6.
3. Kumar,Vinay, Cotran, Ramzy S, Robbins, Stanley L. Buku Ajar Patologi. Ed 7. Jakarta: EGC; 2012. H. 365-78.
4. Pearce, Evelyn C. Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis. Jakarta: Gramedia Pustaka. 2002. H. 147-48.
5. Jusi, H.Djang. Dasar-dasar ilmu bedah vaskuler. Jakarta: Gaya Baru. 1991. H. 100-1.
6. Tseng, Elaine. *Thoracic Aortic Aneurysm*. Medscape [serial on the internet]. 2014 March 23 [cited 2014 April 2014]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/424904-overview#a0199>.
7. Muwarni Sri, Ali Mulyohadi, Muliarta Ketut. Diet aterogenik pada tikus putih (*Rattus Novergicus* strain Wistar) sebagai model hewan aterosklerosis. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2006 April ; 22(1): 6-9.
8. Pang J, Xu Q, Xu X et al. 20. *Hexarelin suppresses high lipid diet and vitamin D3-induced atherosclerosis in the rat*. Peptides. 2010 ; 31 : 630-638.
9. Sri Wahyuni, Inggita Kusumastuty, Mita Eka Budiarti. Pengaruh pemberian tepung sorgum (*Sorghum Bicolor L.*) terhadap jumlah foam cell Aorta Torasika pada tikus putih (*Rattus novergicus* strain wistar) yang diberi diet aterogenik [Skripsi]. Malang : Kedokteran Universitas Brawijaya ; 2013.
10. Nursalam. Konsep dan Penerapan Metodologi Penelitian Ilmu Keperawatan. Ed 2. Jakarta: Salemba Medika; 2008. H. 89-92.
11. Sadewo, Yuri. Perbedaan kecepatan kesembuhan luka insisi antara olesan gel lidah buaya (aloe vera) dan olesan ekstrak etanolik rimpang kunyit

- (*curcuma longa* linn.) pada tikus putih (*rattus norvegicus*) [Skripsi]. Yogyakarta : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta ; 2014.
12. Joong SS, Sang YL, Ho-dirk K. Quantitative analysis of aortic atherosclerosis in korean female: Anecropsy study. J korean Med Sci. 2007 ; 22 : 536-45.
 13. Rai Ajit, Srivastava, Avena. Dietary cholic acid lowers plasma levels of mouse and human apolipoprotein A-I primarily via a transcriptional mechanism. Eur. J. Biochem. 2000 ; 267 : 4272-80.
 14. Yanuartono. Peran diet lemak dan/ kolesterol tinggi pada pembentukan plak atheroma aorta tikus putih (Sprague dawley). J Saint Vet. 2007 ; 25(1) : 1-10.
 15. Permana Rheza, Rizqi Fatkhur, Pradana Ardian et al. Histomorphometrical Analysis of Coronary Atherosclerosis Lesions Formation in Rat (*Rattus norvegicus*) Model. Indonesia J Dentistry. 2013 ; 20(3) : 73-7.
 16. Corwin, Elisabeth J. Buku saku patofisiologi. Ed 3. Jakarta: EGC; 2009; H. 479-81.
 17. Ramlis, Annisa. Gambaran histopatologi aorta torasika *Rattus norvegicus* strain Wistar setelah pemberian diet atergenik selama 5 minggu [Skripsi]. Pekanbaru : Fakultas Kedokteran UR ; 2014.
 18. Welinsa, Fatya. Gambaran histopatologi aorta torasika *Rattus norvegicus* strain Wistar setelah pemberian diet atergenik selama 8 minggu [Skripsi]. Pekanbaru : Fakultas Kedokteran UR ; 2014.