

**PENGARUH PEMBERIAN MENTEGA PUTIH BERTINGKAT
TERHADAP KETEBALAN PEMBULUH DARAH AORTA
ABDOMINALIS PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR
(*Rattus norvegicus*)**

Naskah Publikasi

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran

Program Studi Pendidikan Dokter



Oleh :

Anggita Dewanti

13711031

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2017**

NASKAH PUBLIKASI

PENGARUH PEMBERIAN MENTEGA PUTIH BERTINGKAT TERHADAP KETEBALAN PEMBULUH DARAH AORTA ABDOMINALIS PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR (*Rattus noveigicus*)

Disusun dan diajukan oleh :

Anggita Dewanti

13711031

Telah diseminarkan tanggal : 9 Maret 2017

dan telah disetujui oleh :

Penguji


dr. Ika Fidianingsih, M.Sc

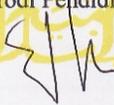
Tanggal : 20 Maret 2017

Pembimbing


dr. Rokhima Lusiantari, M.Sc

Tanggal : 20 Maret 2017

Ketua Prodi Pendidikan Dokter


dr. Erlina Marfianti, M.Sc, Sp.PD

Disahkan

Dekan


dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK

**PENGARUH PEMBERIAN MENTEGA PUTIH BERTINGKAT
TERHADAP KETEBALAN PEMBULUH DARAH AORTA
ABDOMINALIS PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR (*Rattus
norvegicus*)**

Anggita Dewanti¹, Rokhima Lusiantari², Ika Fidianingsih³, Titis Nurmasitoh²,
Miranti Dewi Pramaningtyas²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

³Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar belakang: Penyakit kardiovaskuler merupakan salah satu penyakit degeneratif penyebab utama kematian di dunia. Faktor resiko penyakit kardiovaskular adalah hiperkolesterolemia. Faktor resiko terjadinya hiperkolesterolemia adalah gaya hidup, berkurangnya aktivitas fisik, dan konsumsi makanan tidak sehat. Mentega putih terdapat dalam bahan makanan merupakan bahan induksi yang ekonomis dan mudah didapatkan. Penelitian tahun 2015 tikus galur Wistar jantan yang diinduksi 4 g mentega putih dalam 20 g pakan standar mengalami peningkatan kolesterol total darah. Penelitian sebelumnya membuktikan adanya hubungan terbentuknya aterosklerosis dan tingginya kadar kolesterol dalam darah yang diukur melalui ketebalan dinding aorta abdominalis.

Tujuan: Untuk mengetahui pengaruh mentega putih terhadap ketebalan pembuluh darah aorta abdominalis tikus.

Metode: Penelitian eksperimental dengan *post test control* desain, dengan pengamatan preparat 24 bahan biologi tersimpan yang dikelompokkan pada penelitian sebelumnya. K(-)=Kelompok kontrol, K(+)=Kelompok pakan tinggi lemak, P1=Kelompok induksi mentega putih dan pakan standar 1:5, P2=Kelompok induksi mentega putih dan pakan standar 1:10. Pewarnaan preparat menggunakan Hematoksilin-Eosin. Ketebalan aorta abdominalis diamati menggunakan optilab, diukur menggunakan penggaris (μm). Perlakuan diberikan 6 minggu. Data dianalisis menggunakan uji *OneWayANOVA*. Hasil signifikan bila $p < 0,05$.

Hasil: Hasil analisis uji *OneWay ANOVA* menunjukkan ketebalan aorta abdominalis yang diinduksi mentega putih tidak signifikan pada semua kelompok tikus (signifikan $p < 0,005$). Rerata ketebalan tertinggi ke rendah berturut-turut adalah kelompok P1 ($838,90 \pm 75,86 \mu\text{m}$), kelompok P2 ($749,88 \pm 99,37 \mu\text{m}$), kelompok K- ($741,98 \pm 60,67 \mu\text{m}$) dan kelompok K+ ($714,29 \pm 90,59 \mu\text{m}$)

Simpulan: Tidak didapatkan pengaruh yang signifikan ketebalan aorta abdominalis tikus yang diberi mentega dosis bertingkat.

Kata kunci: *mentega putih, aorta abdominalis, ketebalan, aterosklerosis.*

**THE EFFECT OF GRADED DOSES OF SHORTENING ON
AORTIC ABDOMINAL THICKNESS IN MALE WISTAR RATS
(*Rattus norvegicus*)**

Anggita Dewanti¹, Rokhima Lusiantari², Ika Fidianingsih³, Titis Nurmasitoh²,
Miranti Dewi Pramaningtyas²

¹Faculty of Medicine Universitas Islam Indonesia

²Physiology Department of Faculty of Medicine Universitas Islam Indonesia

³Histology Department of Faculty of Medicine Universitas Islam Indonesia

ABSTRACT

Background : Cardiovascular disease (CVD) is a degenerative disease that cause death. One of the risk factors for CVD is hypercholesterolemia. Life style, minimum physical activity and unhealthy foods are the risk factors of hypercholesterolemia. Shortening usually found in bread or the other foods. Rats induced by shortening because of economic and accessibility factor. Male Wistar rats induced by shortening 1:5 (4 g shortening in 20 g standard food) show high kolesterol blood level. Recent study shows corelation between atherosclerosis and cholesterol blood level and measured by aortic abdominal thickening.

Objective : Knowing the influence of shortening to aortic abdominal thickening.

Method : This study is experimental with post test only control group, observation of 24 biological materials stored preparations are already organized in previous research. K(-)=Control group, K(+)=received standard high fat diet group, P1 received shortening liquid and standard feed with a ratio of 1: 5, and the treatment group 2 and P2 received shortening liquid and standard feed with a ratio of 1:10. Preparations staining using hematoxylin-eosin. Thickening of aortic abdominalis was captured by optilab and measured by microscope ruler in μm .

Result : The results of data analysis using One Way ANOVA there are no significant difference between the thickening of aortic abdominalis of rats induced by several dose of shortening. (significant : $p < 0,005$) with the highest to the lowest average consecutively P1 ($838,90 \pm 75,86 \mu\text{m}$), P2 ($749,88 \pm 99,37 \mu\text{m}$), K- ($741,98 \pm 60,67 \mu\text{m}$) and K+ ($714,29 \pm 90,59 \mu\text{m}$).

Conclusion : There are no significant difference between the thickening of aortic abdominalis of rats induced by several dose of shortening.

Keywords: shortening, aortic abdominalis, thickening, atherosclerosis.

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler merupakan salah satu penyakit degeneratif penyebab utama kematian di dunia. Faktor resiko penyebab terjadinya penyakit kardiovaskular adalah gaya hidup, berkurangnya aktivitas fisik, dan konsumsi makanan yang tidak sehat. Seiring perkembangan zaman, masyarakat cenderung untuk mengabaikan kandungan nutrisi makanan yang dikonsumsi, diantaranya mengkonsumsi makanan berlemak yang berlebihan dan kurangnya konsumsi serat. Konsumsi makanan berlemak yang berlebihan dapat menyebabkan kandungan lemak di dalam tubuh meningkat dan menumpuk sehingga resiko mengalami penyakit kardiovaskular menjadi meningkat.¹

Penyakit kardiovaskuler dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satu faktornya adalah dislipidemia.² Prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia berdasarkan Survei Konsumsi Rumah tangga 2004 adalah 1,5% pada usia 25-65 tahun sedangkan yang berada dalam kondisi batas tinggi sebanyak 11,2%.¹ Berdasarkan Riskesdas tahun 2007 menyebutkan bahwa prevalensi dislipidemia di Indonesia berdasarkan kolesterol total > 200 mg/dL adalah 39,8%. Selain itu, prevalensi dislipidemia di provinsi Sumatra Barat, Bangka Belitung, Nangroe Aceh dan Kepulauan Riau mencapai $\geq 50\%$.²

Mentega putih merupakan salah satu bahan makanan yang sering digunakan dalam pembuatan roti.³ Mentega putih meningkatkan kadar kolesterol dalam darah akibat

proses pembuatannya yang melalui sistem hidrogenasi sehingga terbentuk lemak *trans* yang memicu radikal bebas yang akan meningkatkan jumlah LDL teroksidasi.⁴ LDL yang teroksidasi dapat menyebabkan plak aterosklerosis yang akhirnya menyebabkan gangguan kardiovaskuler, salah satunya yaitu sindrom koroner akut.⁵

Tahun 2008 berdasarkan laporan WHO, sindrom koroner akut menyebabkan 12,8% kematian dari seluruh kematian di dunia atau 7.254.000 kematian.⁶ Prevalensi penderita sindrom koroner akut di Indonesia pada tahun 2007 adalah sebanyak 7,2%.⁷ Sindrom koroner akut di Indonesia dari tahun ke tahun akan terus meningkat berdasarkan survei dari departemen kesehatan RI.⁸

Akibat efek dari hiperkolesterolemia yang menyebabkan penyakit kardiovaskular yang dapat mengancam jiwa, maka telah ada beberapa penelitian yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara dislipidemia terhadap terjadinya penyakit kardiovaskular serta berbagai macam penelitian mengenai terapi dari hiperkolesterolemia yang efektif, dimana dalam penelitian tersebut tikus yang diinduksi hiperkolesterolemia dengan menggunakan bahan kimia sehingga biaya yang dikeluarkan tidak sedikit. Beberapa penelitian yang lain sudah dilakukan untuk memberikan efek hiperkolesterolemia menggunakan induksi adrenalin intra vena dan kuning telur lemak babi yang didapatkan kurang signifikan menimbulkan efek

hiperkolesterolemia pada tikus, bahan sukar diperoleh, biaya yang mahal,serta terkendala masalah kode etik akibat penggunaan lemak babi.^{9,10,11,12,13} Berdasarkan penelitian sebelumnya, terbukti adanya hubungan antara terbentuknya aterosklerosis dan tingginya kadar kolesterol dalam darah yang diukur melalui ketebalan dinding aorta abdominalis.¹¹ Oleh karena itu, untuk mengetahui efek hiperkolesterolemia terhadap ketebalan pembuluh darah aorta abdominalis yang diinduksi dengan mentega putih dosis bertingkat pada tikus perlu dilakukan penelitian ini.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan untuk menilai perbedaan ketebalan pembuluh darah aorta abdominal pada semua kelompok tikus kontrol

dan kelompok tikus perlakuan. Perlakuan yang diberikan kepada tikus adalah dengan menjadikan tikus hiperkolesterolemia dengan induksi pakan tinggi lemak dosis bertingkat dengan menggunakan mentega putih diberikan dengan cara disonde. Penelitian eksperimental ini menggunakan *post test control* desain yang berlangsung dari November 2016 hingga pertengahan Februari 2017. Terdapat 24 organ biologi tersimpan aorta abdominalis tikus wistar jantan yang sebelumnya telah mendapat perlakuan dan didapat dari penelitian Pramaningtyas dan Nurmasitoh (2016), dengan judul Efek Pemberian Mentega Putih Berbagai Dosis Sebagai Induksi Hiperkolesterolemia Terhadap Profil Lipid dan Perlemakan Sel Hepar Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)¹⁴. Jumlah hewan coba dapat diperoleh

menggunakan rumus Federer $(n-1)(t-1) \geq 15$.

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

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

$$3n-3 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

Tikus Wistar yang digunakan saat penelitian berusia sekitar 2 bulan dan memiliki berat 170-250 gram. Tikus dibagi ke dalam 4 kelompok secara acak ke dalam 4 kelompok. Kelompok tersebut terdiri dari K- (tikus diberi pakan standar), K+ (tikus diberi pakan tinggi lemak), P1 (tikus diberi sonde mentega putih dan pakan standar dengan dosis 1:5), dan P2 (tikus diberi sonde mentega putih dan pakan standar dengan dosis 1:10), yang kemudian setiap tikus dalam kelompok tersebut diukur ketebalan aorta abdominalisnya pada

bagian lamina intima hingga lamina media kemudian difoto sebanyak 8 lapang pandang sesuai arah jam (12.00, 13.30, 15.00, 16.30, 18.00, 19.30, 21.00, 22.30) menggunakan optilab dan diukur ketebalannya menggunakan penggaris sehingga diperoleh hasil dalam satuan μm .⁹ Untuk menghitung ketebalan normal dilakukan dengan cara menghitung mean dari kelompok kontrol, kemudian kelompok lain dibandingkan dengan kelompok kontrol sehingga dinyatakan terjadi penebalan apabila hasil pengukuran melebihi angka.¹⁵ Analisa data dilakukan menggunakan *software statistik* dengan analisis *onewayANOVA*.¹⁶

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Setelah melakukan penghitungan yang dilakukan oleh peneliti dan intraobserver didapatkan hasil pengukuran ketebalan dalam satuan μm . Setelah selesai dilakukan pengamatan pada semua kelompok data yang *diblinding* dibuka dan ditempatkan sesuai dengan masing-masing kelompok. Sampel yang tidak bisa diamati tadi ternyata merupakan bagian dari kelompok P1. Maka dari itu untuk memenuhi total jumlah sampel sebanyak 24, pada kelompok k(-) ditambah 1 data sampel menjadi 7 data sampel. Jadi data yang dipakai untuk analisis data adalah k(-) sebanyak 7, k(+) sebanyak 6, P1 sebanyak 5 dan P2 sebanyak 6.

Dari data hasil uji normalitas setiap kelompok didapatkan hasil bahwa semua kelompok memiliki nilai $p > 0,05$. Nilai $p > 0,05$ menunjukkan bahwa data pada seluruh kelompok distribusinya

normal. Keempat kelompok distribusinya normal maka kemudian dilakukan uji hasil *Test of Homogeneity of Variance* untuk mengetahui varian data. Didapatkan hasil *Test of Homogeneity of Variance* menunjukkan nilai p sebesar 0,542. Nilai p tersebut $> 0,05$ maka dapat diambil kesimpulan bahwa variansi data adalah sama atau tidak terdapat perbedaan data pada kelompok yang dibandingkan. Apabila data hasilnya distribusi normal dan varian data yang ditampilkan sama, maka uji komparatif yang dilakukan adalah uji *One Way ANOVA*.¹⁶ Melalui uji ini dapat pula dilihat rerata (*mean*) untuk setiap kelompok perlakuan.

Tabel 2. Ketebalan Aorta
Abdominalis Antar kelompok

| | n | Rerata ± SD (µm) | Nilai p |
|----------|----|---------------------|------------|
| Kelompok | K- | 741,98 ±60,67 | > 0,05 |
| | K+ | 714,29± 90,59 | > 0,05 |
| | P1 | 838,90 ± 75,86 | > 0,05 |
| | P2 | 749,88± 99,37 | > 0,05 |

Setelah dilakukan uji *One Way ANOVA* didapatkan hasil *Significancy ANOVA* menunjukkan angka 0,110. Hasil dikatakan signifikan apabila $< 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa data yang diperoleh hasilnya tidak signifikan.

Pembahasan

Aterosklerosis merupakan proses degeneratif yang terjadi akibat adanya penimbunan jaringan lemak

pada bagian lumen pembuluh darah.

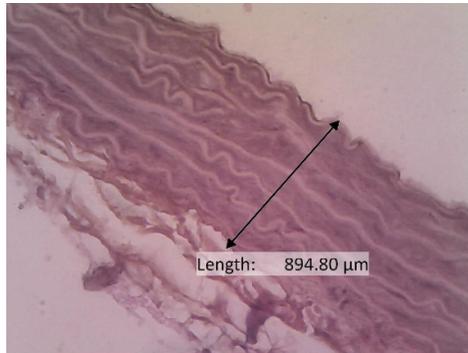
Pada Langkah awal terbentuknya aterosklerosis berasal dari cedera yang ditimbulkan beberapa iritan (faktor-faktor hemodinamik, hipertensi, hyperlipidemia, merokok, LDL-C teroksidasi, *Chlamydia pneumoniae*) yang kemudian akan menyebabkan disfungsi endotel dengan meningkatnya permeabilitas terhadap monosit dan lipid darah akibatnya terjadi gangguan integritas pada lapisan intima dan media yang menyebabkan terbentuknya atheroma aterosklerosis.¹⁷ Penelitian ini didapatkan hasil bahwa rata-rata ketebalan kelompok K(-) adalah 741,98, K(+) rata-rata ketebalannya adalah 714,29, P1 rata-rata ketebalannya adalah 838,90, sedangkan P2 rata-rata ketebalannya adalah 749,88. Maka dengan hasil seperti itu dapat disimpulkan dari

penelitian ini rata-rata ketebalan $K(+) < K(-) < P2 < P1$. Penebalan pada kelompok $P1 > P2 > K(-)$ mungkin diakibatkan oleh jumlah mentega yang diberikan lebih banyak pada kelompok P1 adalah 4 gram mentega putih dan 20 gram pakan standar (1: 5) sedangkan pada kelompok P2 hanya 2 gram mentega putih dan 20 gram pakan standar (1 : 10) dan pada kelompok K(-) hanya diberikan 20 gram pakan standar. Pakan standar mengandung hanya 5% lemak. Semakin banyak kandungan lemak dalam makanan yang diberikan maka kemungkinan semakin tebal pembuluh darah aorta abdominalis. Penebalan tersebut dapat terjadi karena adanya sel busa dan lesi aterosklerosisnya. Dinding arteri terdiri dari tiga lapisan yaitu tunika intima, tunika media dan tunika adventisia. Sel-sel endotel

yang terdapat dalam tunika intima merupakan satu-satunya bagian dinding pembuluh yang berhubungan langsung dengan darah. Endotel pada tunika intima memiliki reseptor untuk LDL dan permeabilitasnya selektif sehingga bagian endotel juga berfungsi sebagai sawar, akibat adanya reseptor LDL pada endotel tunika intima lesi aterosklerotik dapat terbentuk dalam tunika intima.¹⁷ Namun pada penelitian ini tidak terdapat penebalan yang signifikan setelah dilihat menggunakan mikroskop.



Gambar 1. Dinding Aorta yang mengalami penebalan



Gambar 2. Dinding Aorta yang tidak mengalami penebalan

Penebalan terjadi hanya pada beberapa lapang pandang. Tidak terjadinya penebalan atau munculnya lesi aterosklerosis pada semua lapang pandang pada kelompok K(+), P1 dan P2 mungkin diakibatkan oleh kurangnya waktu perlakuan. Dosis mentega putih yang digunakan untuk meningkatkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL darah pada tikus Wistar jantan adalah 1:5.¹⁸ Namun untuk dosis mentega putih yang mempengaruhi ketebalan aorta abdominalis belum ada penelitian

sebelumnya. Ketebalan dinding dapat disebabkan oleh induksi mentega putih dan pakan standar yang akan menimbulkan jejas endotel dan perubahan hemodinamik yang mengakibatkan meningkatnya produksi beberapa *growth factor*, faktor inflamasi, dan gangguan keseimbangan dari NO, prostaglandin, endothelin, dan angiotensin II yang menyebabkan yang memicu aktivasi makrofag, sel sel otot polos sehingga meningkatkan jumlah sel busa dan mempengaruhi ketebalan aorta abdominalis.⁹ Pada penelitian sebelumnya yang menggunakan induksi minyak kacang 3% dan kolesterol 1% selama 8 minggu melalui pengamatan histologis belum ada lesi aterosklerosis, hanya ada *fatty streak* tipis dan kadar kolesterol darah juga belum meningkat.¹⁹ *Fatty streak* atau

endapan lemak merupakan suatu bentuk lesi awal pada tunika intima yang timbul akibat timbunan makrofag dan sel-sel otot polos terisi lemak yang dapat membentuk sel busa.²⁰ Tikus galur wistar *Rattus norvegicus* dapat digunakan sebagai model induksi aterogenik berupa kolesterol 2%, asam kolat 0,2%, minyak babi 5%.²¹ Menurut penelitian tersebut tikus yang digunakan sudah tepat, namun mungkin kadar induksi dan waktu perlakuan perlu ditambahkan agar hasilnya sesuai dengan teori atau hipotesis.

Pada penelitian ini setelah dilakukan uji *Oneway ANOVA* didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang signifikan pada ketebalan aorta abdominalis. Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya penebalan dinding pembuluh darah pada umumnya yang diinduksi diet hiperkolesterolemia (dalam penelitian ini mentega putih) dapat disebabkan oleh adanya sel busa

(*foam cells*). Hasil ini selaras dengan penelitian Azalia (2006) berjudul “Pengaruh Pemberian Virgin Coconut Oil terhadap Pembentukan Sel Busa tikus Wistar Setelah diinduksi Aterogenik”. Induksi aterogenik yang dimaksud dalam penelitian tersebut adalah injeksi adrenalin dan diet kuning telur. Pada penelitian Azalia (2006) yang berlangsung 8 minggu, hasil yang didapatkan tidak signifikan hal itu dimungkinkan karena pemberian intervensi kurang lama sehingga perubahannya belum bermakna.²¹

Berdasarkan penelitian Megasari (2009), dengan judul “Pengaruh Lama Stres dan Diet Aterogenik terhadap Pembentukan *Foam Cell* pada Arteri Koroner Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus* galur *Spague Dawley*) Jantan” yang menggunakan diet aterogenik berupa pakan biasa (pakan ayam dengan kandungan lemak 7,5%) dan pakan kolesterol (butterfat 82 %) terdapat perbedaan nyata pengaruh diet aterogenik terhadap jumlah sel busa selama 8 minggu perlakuan.²²

Selain kemungkinan karena waktu perlakuan yang kurang lama,

dosis pemberian induksi aterogenik dapat mempengaruhi hasil penelitian. Berdasarkan penelitian Megasari (2009), menggunakan diet aterogenik berupa pakan biasa (pakan ayam dengan kandungan lemak 7,5%) dan pakan kolesterol (butter fat 82 %) terdapat perbedaan nyata pengaruh diet aterogenik terhadap jumlah sel busa²². Menurut Ameli *et al.* (1992) pada penelitiannya yang menggunakan induksi minyak kacang 3% dan kolesterol 1% baru terbentuk *fatty streak* selama 8 minggu.¹⁹ Penelitian Muwarni *et al.* (2006) mengenai dosis untuk induksi hiperkolesterolemia pada tikus galur Wistar didapatkan hasil bahwa

selama 8 minggu dengan berbagai dosis pakan seperti pada tabel 5 bahwa pakan III dan IV ditemukan sel busa.²⁰ Diketahui 1 ml sama dengan 0,9 gram. Maka kandungan lemak dalam pakan III adalah 17,8 gram (kolesterol, asam kolat dan minyak babi) sedangkan pakan IV adalah 44,8 gram. Pada penelitian ini diet aterogenik yaitu mentega putih pada kelompok P1 yang rerata ketebalan aorta abdominalis paling tinggi dibandingkan kelompok lain hanya diberikan mentega putih 4 gram. Kelompok P2 hanya 2 gram mentega putih.

Tabel 5. Komposisi pakan penelitian Muwarni *et al.* (2006)

| Bahan Pakan | Pakan | | | | |
|---------------|--------|---------|---------|---------|---------|
| | Normal | I | II | III | IV |
| Confeed PAR-S | 225 gr | 200 gr | 200 gr | 200 gr | 200 gr |
| Terigu | 100 gr | 100 gr | 100 gr | 100 gr | 100 gr |
| Kolesterol | - | 4 gr | 8 gr | 8 gr | 8 gr |
| Asam kolat | - | 0,4 gr | 0,4 gr | 0,8 gr | 0,8 gr |
| Minyak babi | - | 10 ml | 10 ml | 10 ml | 40 ml |
| Air | 100 ml | 85,6 ml | 81,6 ml | 81,2 ml | 51,2 ml |

KESIMPULAN DAN SARAN

Tidak didapatkan pengaruh yang signifikan ketebalan aorta abdominalis tikus yang diberi

mentega dosis bertingkat. Berdasarkan hasil yang telah didapat dalam penelitian ini maka penulis dapat memberikan beberapa saran untuk perkembangan penelitian selanjutnya, Perlu dilakukan penelitian dengan perlakuan yang lebih lama untuk mengetahui waktu yang tepat kapan terbentuk sel busa dan lesi aterosklerotik pada induksi mentega putih. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang zat anti-aterogenik untuk mengatasi aterosklerosis yang disebabkan oleh mentega putih. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis yang tepat mentega putih untuk mendapatkan gambaran histologis lesi aterosklerosis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada dr. Rokhima Lusiantari, M.Sc. selaku dosen

pembimbing yang telah banyak memberikan kontribusi kepada peneliti untuk, dr. Ika Fidianingsih, M.Sc. selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan positif dan juga bimbingan kepada peneliti. dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc dan dr. Titis Nurmasitoh, M.Sc, dr. Evy Sulistyoningrum M.Sc, yang juga mendampingi penulis dalam melakukan penelitian ini, serta semua pihak yang baik secara langsung maupun tidak langsung telah memberikan bantuan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah publikasi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Waloya, T., Rimbawan, Andarwulan, N., 2013. Hubungan Antara Konsumsi Pangan dan Aktivitas Fisik dengan Kadar Kolesterol Darah Pria dan Wanita Dewasa di Bogor, *Jurnal Gizi dan Pangan*. 8(1): 9—16
2. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular

- Indonesia, 2013. *Pedoman Tatalaksana Dislipidemia*. Centra Communications. Jakarta
3. Ketaren, S., 1986. *Pengantar Teknologi Minyak dan Lemak Pangan* (Ed.1). UI Press. Jakarta.
 4. Sinatra, 2016. Food with Trans Fat and High Cholesterol. America's 1 Integrative Cardiologist. <http://www.drsinatra.com/foods-with-trans-fat-and-high-cholesterol/>
 5. Adi, P.R., 2014. *Pencegahan dan Penatalaksanaan Aterosklerosis*, dalam Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A.W., Simadibrata, M., Setiyohadi, B., Syam, A.F. (eds) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* jilid II. Edisi 6. PP Departemen Penyakit Dalam FKUI. Jakarta. 1425-1435.
 6. Hausenloy, D.J., Yellon, D.M., 2013. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: A Neglected Therapeutic Target. *The Journal of Clinical Investigation*. 123(1):92-100. doi:10.1172/JCI62874.
 7. Isman F., 2012. Strategi Farmako-Invasif pada STEMI Akut. *Jurnal Kardiologi Indonesia*. 32:266-271.
 8. Melati, R., Basuki, E., Setianto, B., 2008. Hubungan antara Job Strain dengan Terjadinya Infark Miokard pada Pasien Pusat Jantung Nasional. *Jurnal Kardiologi Indonesia*. 29:12-19.
 9. Sampurna, 2003. Pengaruh Ekstrak *Allium sativum* Terhadap Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis Tikus Wistar yang Telah Diinduksi Adrenalin dan Diet Kuning Telor, *Thesis*, Program Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana, Universitas Diponegoro.
 10. Nugroho, A.O., 2005. Pengaruh Pemberian Suplemen Melatonin Terhadap Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis Tikus Wistar yang Diinduksi Aterosklerosis, *Skripsi*, Jurusan Kedokteran Umum, Universitas Diponegoro.
 11. Prasetyo A, Sadhana, Miranti I.P., 2006. Profil Lipid dan Ketebalan Dinding Arteri Abdominalis Tikus Wistar pada Injeksi Inisial Arteri Intravena (IV) dan Diet Kuning Telor Intermitten. *Media medika Indonesia*. 35:3,143-157.
 12. Ariana, Y., 2006. Pengaruh Pemberian Virgin Coconut Oil Terhadap Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis Tikus Wistar Sesudah Diinduksi Aterogenesis, *Skripsi*, Jurusan Kedokteran Umum, Universitas Diponegoro.
 13. Maramis, Reinaldo, Kaseke, Marie dan Tanudjadja G.N., 2014. Gambaran Histologi Aorta Tikus Wistar dengan Diet Lemak Babi Setelah Pemberian Ekstrak Daun Sirsak. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*. 2(2). Universitas Sam Ratulangi Manado.

14. Pramaningtyas, M.D., Nurmasitoh, T., 2016, Pemberian Mentega Putih Berbagai Dosis Sebagai Induksi Hiperkolesterolemia Terhadap Profil Lipid dan Perlemakan Sel Hepar Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*), Yogyakarta : UII.
15. Okuyucu, A., Salis, O., Alici, O., Ilkaya, F., Altuntas, A., Guvenli, A., *et al.*, 2015. The Protective Effect of Ascorbic Acid on Exogenous Asymmetric Dimethylarginine Induced Intimal Thickness and Cholesterol Increase in Rats. *Acta Medica Mediterranea*. 31: 835.
16. Dahlan, S., 2014. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 6*. Epidemiologi Indonesia. Jakarta.
17. Price, S. A., Wilson, L.M., 2006. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
18. Nurmasitoh, T., Pramaningtyas, M.D., 2015. Honey Improves Lipid Profile of Diet-induced Hypercholesterolemic Rats, *Univ Med* ;34:177-86 DOI:10.18051/UnivMed.2015.v34.177-186.
19. Ameli S, Hultgradh-Nilson A, Nilson J. 1997. Effect of Immunization with Homologous LDL and Oxidized LDL on Early Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Rabbits. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*; 16(8): 1074-1079.
20. Muwarni, S., Ali, M., Muliarta, K., 2006. Diet Aterogenik pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus Strain Wistar*) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. XXII, No. 1. Malang : UB
21. Azalia, P., 2006. Pengaruh Pemberian Virgin Coconut Oil terhadap Pembentukan Sel Busa tikus Wistar Setelah diinduksi Aterogenik. *Skripsi*, Jurusan Kedokteran Umum, Universitas Diponegoro.
22. Megasari, N.L., 2009. Pengaruh Lama Stres dan Diet Aterogenik terhadap Pembentukan *Foam Cell* pada Arteri Koroner Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus* galur Spague Dawley) Jantan. *Skripsi*, Jurusan Biologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.