

**PENGARUH PEMBERIAN MENTEGA PUTIH TERHADAP
KADAR MALONDIALDEHID (MDA) JANTUNG TIKUS
WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

Karya Tulis Ilmiah

untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran

Program Studi Pendidikan Dokter



oleh :

TEGUH SULISTIYANTO

13711153

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA**

2017

KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PEMBERIAN MENTEGA PUTIH TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHID (MDA) JANTUNG TIKUS WISTAR (*Rattus
norvegicus*)**

Disusun dan diajukan oleh :

Teguh Sulistiyanto

13711153

Telah diseminarkan tanggal : 27 Februari 2017

dan telah disetujui oleh :

Penguji

Pembimbing

dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc

dr. Rokhima Lusiantari, M.Sc

Tanggal : 3 Maret 2017

Tanggal : 2 Maret 2017

Ketua Prodi Pendidikan Dokter

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

Disahkan

Dekan



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

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR	vi
HALAMAN PERNYATAAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
INTISARI	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Keaslian Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Telaah Pustaka	6
2.1.1 Anatomi Jantung	6
2.1.2 Fisiologi Jantung	11
2.1.3 Hiperkolesterolemia	16
2.1.4 Radikal Bebas, Stres Oksidatif, dan Malondialdehid... ..	17
2.1.5 Mentega Putih	20
2.3 Kerangka Teori	22
2.4 Kerangka Konsep.....	23
2.5 Hipotesis	23
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	24
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	24
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	24

3.4 Variabel Penelitian	25
3.5 Definisi Operasional	25
3.6 Instrumen Penelitian	26
3.7 Prosedur Penelitian	27
3.8 Rencana Analisis Data	28
3.9 Etika Penelitian	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil	30
4.2 Pembahasan	32
4.3 Keterbatasan Penelitian	35
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Simpulan	36
5.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	3
Tabel 2. Klasifikasi Kolesterol LDL, Total, dan HDL	17
Tabel 3. Hasil Pengukuran Kadar MDA Jantung Tikus Wistar.....	29
Tabel 4. Hasil Uji Normalitas Data.....	30
Tabel 5. Perbandingan Kadar MDA Antarkelompok	30
Tabel 6. Analisis <i>post hoc</i> Perbandingan Kadar MDA Antarkelompok	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Jantung Bagian Luar.....	8
Gambar 2. Anatomi Jantung Bagian Dalam	11
Gambar 3. Sel Kardiomiosit.....	12
Gambar 4. Diskus Interkalaris Kardiomiosit	13
Gambar 5. Sarkomer Kardiomiosit	14
Gambar 6. Kontraksi dan Relaksasi Otot Jantung	15
Gambar 7. Proses Terbentuknya Radikal Bebas	19
Gambar 8. Hasil Akhir Peroksidasi Lipid	20
Gambar 9. Kerangka Teori.....	22
Gambar 10. Kerangka Konsep	23

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Maret 2017



Teguh Sulistiyanto

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas limpahan rahmat, karunia, dan hidayah-Nya, sehingga karya tulis ilmiah dengan judul “**Pengaruh Pemberian Mentega Putih terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Jantung Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)**” dapat terselesaikan dengan baik. Shalawat serta salam tak lupa penulis haturkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, semoga kita mendapatkan syafa'at beliau di akhirat kelak.

Karya tulis ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh derajat sarjana kedokteran. Dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak terlepas dari bimbingan, dukungan, serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu Penulis menyampaikan penghargaan dan terimakasih kepada :

1. **dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK**, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia sekaligus dosen pembimbing akademik penulis
2. **dr. Erlina Marfianti, M.Sc, Sp.PD**, selaku ketua program studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia
3. **dr. Rokhima Lusiantari, M.Sc**, selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah, yang telah banyak memberikan bimbingan, dukungan, motivasi, arahan, masukan, serta waktu dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini
4. **dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc**, selaku dosen penguji, yang telah banyak memberikan arahan, masukan, serta waktu dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini
5. Kedua orang tua yang sangat penulis cintai, sayangi, hormati, dan kasihi, **Bapak Sutiknyo** dan **Ibu Sitti Fatmah**, yang telah membesarkan dan mendidik penulis dengan penuh kasih sayang serta memberikan segala bentuk dukungan moril dan materil, motivasi, perhatian, semangat, serta do'a kepada penulis, yang tentunya penulis tidak dapat membalas semuanya itu
6. Kakak penulis, **Eka Fasetyaningsih, Fitria Wijanti**, dan **Heru Prasetyo**, yang sangat penulis sayangi, terimakasih sudah menjadi orang yang selalu

mendukung dalam setiap kegiatan penulis, selalu memberi motivasi, selalu ada untuk membantu penulis dalam menyelesaikan segala masalah yang ada. Semoga kita semua dapat sukses dan membanggakan kedua orang tua kita. Semoga Allah SWT selalu memudahkan urusan kita.

7. **“The Soek” (Alifu, Ika, Bulcan, Nanas, Zsazsa, Rima, Galuh, Dincil, Shandy)** yang sudah menemani penulis selama setahun lebih, melewati keluh kesah bersama, baik urusan perkuliahan maupun urusan lainnya. Terimakasih atas do’a dan dukungan kalian. Kalian akan selalu di hati. Semoga kita dapat menggapai cita-cita kita dan sukses bersama.
8. Teman-teman **tutorial 3, tutorial 1, gudetama,** dan **tutorial 2** yang telah menemani penulis selama fase pendidikan preklinik di FK UII. Semoga kita semua sukses.
9. Teman-teman dan karyawan yang terlibat dalam karya tulis ilmiah ini, **Mbak Dita dan Mas Fauzi** yang selalu menemani penulis di laboratorium, teman-teman penelitian **“Gek ndang Semhas”** yang selalu bekerjasama untuk menyelesaikan penelitian ini, **Wulan Sari Tias Nuraini** yang selalu membantu penulis, **Irbi Eki Habibi dan Galih Putro Dewantoro** yang menjadi teman seperjuangan penulis dalam proses penyusunan karya tulis ini.
10. **Teman-teman angkatan 2013 “Amygdala”**, terimakasih sudah menjadi penyemangat bagi penulis selama lebih dari 3 tahun di FK UII.
11. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, dalam membantu terselesaikannya karya tulis ilmiah ini. Penulis ucapkan terima kasih

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini jauh dari kata sempurna, maka penulis dengan senang hati menerima kritik dan saran. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat memberikan manfaat yang baik bagi penulis dan pembaca.

Wassalamu 'alaikum wr.wb

Yogyakarta, Maret 2017

Teguh Sulistiyanto

**PENGARUH PEMBERIAN MENTEGA PUTIH TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHID (MDA) JANTUNG TIKUS WISTAR (*Rattus
norvegicus*)**

Teguh Sulistiyanto¹, Rokhima Lusiantari², Miranti Dewi Pramaningtyas²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang : Pola makan yang buruk merupakan salah satu faktor resiko hiperkolesteroemia. Sebagian besar masyarakat cenderung untuk melakukan hal-hal yang praktis untuk memenuhi kebutuhannya seperti mengonsumsi makanan siap saji yang banyak mengandung lemak yang berasal dari mentega putih.

Tujuan : Untuk mengetahui perbedaan kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus wistar yang diinduksi mentega putih.

Metode : Penelitian eksperimental murni dengan model *post-test only with control design* ini menggunakan 24 organ jantung tikus wistar yang terdiri dari 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-) mendapatkan pakan standar, kelompok kontrol positif (K+) mendapatkan pakan tinggi lemak standar, kelompok perlakuan 1 (P1) mendapat mentega putih dan pakan standar dengan perbandingan 1:5, dan kelompok perlakuan 2 (P2) mendapatkan mentega putih dan pakan standar dengan perbandingan 1:10. Perlakuan diberikan selama 6 minggu. Data yang didapat dianalisis menggunakan uji *One Way ANOVA* dengan *post hoc* Bonferroni.

Hasil : Hasil analisis data menunjukkan perbedaan kadar MDA jantung yang signifikan pada semua kelompok tikus ($p < 0,001$) dengan rerata kadar MDA tertinggi ke rendah berturut-turut adalah kelompok K+ ($6,29 \pm 0,29$ nmol/g), kelompok P1 ($4,31 \pm 0,20$ nmol/g), kelompok P2 ($3,65 \pm 0,23$ nmol/g), dan kelompok K- ($1,11 \pm 0,08$ nmol/g)

Kesimpulan : Terdapat perbedaan kadar MDA jantung tikus wistar yang diinduksi mentega putih.

Kata Kunci : Mentega Putih, Malondialdehid (MDA), Jantung, Hiperkolesterolemia

***THE EFFECT OF WHITE BUTTER ON HEART MALONDIALDEHYDE
(MDA) LEVELS OF WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*)***

Teguh Sulistiyanto¹, Rokhima Lusiantari², Miranti Dewi Pramaningtyas²

¹*Student of Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia*

²*Departement of Physiology, Universitas Islam Indonesia*

ABSTRACT

Background : Poor diet is one of the risk factor of hypercholesterolemia. Now days, most of people tend to do a practical thing to fulfill their needs such as eat some kind of fast food that high in fat derived from white butter.

Objective : To determine the differences in the levels of heart malondialdehyde (MDA) of wistar rats that induced with white butter.

Methods : This true experimental model of post-test with control group design used 24 heart organ of wistar rats from four groups of : the negative control group (K-) received standard feed, the positive control group (K+) received standard high fat diet, treatment group 1 (P1) received whiter butter and standard feed with a ratio of 1:5, and the treatment group 2 (P2) got white butter and standard feed with a ratio of 1:10. Treatment was given for 6 weeks. The data obtained were analyzed using One Way ANOVA with post hoc Bonferroni.

Results : The results of data showed a significant differences on heart MDA levels in all groups of rats ($p < 0,001$) with the highest to the low average levels of MDA consecutively are K+ (6.29 ± 0.29 nmol/g) , P1 (4.31 ± 0.20 nmol/g), P2 (3.65 ± 0.23 nmol/g), and K- (1.11 ± 0.08 nmol/g).

Conclusion : There are differences on levels of heart malondialdehyde of wistar rats that induced with white butter.

Keywords : White Butter, Malondialdehyde (MDA), Heart, Hypercholesterolemia

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian nomor satu pada kasus kematian akibat penyakit tidak menular (PTM). Sekitar lebih dari 36 juta orang meninggal (63% dari total kematian) karena penyakit tidak menular. Sebanyak 17,3 juta kematian pada tahun 2008 disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler (Kemenkes, 2014). Pada tahun 2011, WHO melaporkan bahwa sebanyak 30% kematian di dunia atau sekitar 17,5 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskuler. Dilihat dari angka kejadian tersebut, jumlah kematian akibat penyakit kardiovaskuler mengalami peningkatan (Dewi, 2013).

Payah jantung (kardiomiopati) merupakan salah satu penyebab kematian akibat gangguan sistem kardiovaskuler. Kardiomiopati adalah penyakit yang berkaitan dengan disfungsi langsung pada miokardium dan bukan merupakan akibat dari penyakit lainnya seperti hipertensi, penyakit katup jantung maupun penyakit aterosklerosis (Kumar *et al.*, 2013). Terdapat tiga jenis penyakit kardiomiopati yaitu kardiomiopati dilatatif, restriktif, dan hipertrofi. Salah satu jenis kardiomiopati dilatatif yang dapat dijadikan sebagai contoh dalam kasus ini adalah kardiomiopati peripartum. Dewasa ini angka kejadian kardiomiopati peripartum di berbagai negara mulai muncul sebagai penyakit yang patut diperhitungkan walaupun tidak begitu signifikan. Namun bahaya yang dapat ditimbulkan oleh penyakit ini sebanding dengan penyakit kardiovaskuler lainnya. Kejadian kardiomiopati peripartum di berbagai negara yaitu sekitar 1 kasus per 2200 hingga 4000 kelahiran hidup di Amerika Serikat dan 1 kasus per 1000 kelahiran hidup di Afrika Selatan, di India kejadian peripartum terjadi sekitar 1 kasus per 374 kelahiran hidup, 1 kasus per 1000 kelahiran hidup di Jepang serta 1 kasus per 837 kelahiran hidup di Pakistan (Setiantiningrum dan Rehatta, 2014).

Dewasa ini, banyak penyebab yang dikaitkan dengan kejadian kardiomiopati peripartum diantaranya adalah autoimun, genetik, dan peningkatan stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif dalam tubuh dapat mengaktifasi enzim yang memicu produksi fragmen prolaktin 16kDa yaitu *Cathepsin D* dan

Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2). Peningkatan fragmen prolaktin 16 kDa menyebabkan kerusakan pada struktur kardiomyosit dan bagian vaskuler jantung (Setiantiningrum dan Rehatta, 2014).

Peningkatan stres oksidatif dalam tubuh dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia adalah kondisi dimana kadar kolesterol serum total lebih dari 200 mg/dL (Harikumar *et al.*, 2013). Seseorang dapat mengalami kondisi hiperkolesterolemia karena berbagai keadaan seperti obesitas, diet tidak beraturan, faktor genetik, dan karena penyakit lainnya seperti diabetes melitus. Peningkatan stres oksidatif dalam tubuh mengganggu stabilitas protein dan lemak yang ada pada membran sel yang akhirnya akan merusak sel itu sendiri (Csonka *et al.*, 2015).

Kerusakan yang ditimbulkan oleh peningkatan radikal bebas dalam suatu organ dapat ditentukan dengan mengukur reaksi akhir dari peroksidasi lipid berupa senyawa malondialdehid (MDA). Malondialdehid adalah senyawa dengan berat molekul yang rendah yang merupakan hasil akhir pemecahan dari endoperoksida pada fase terakhir yang terjadi pada reaksi oksidasi *poly unsaturated fatty acids* (D'souza *et al.*, 2012).

Mentega putih merupakan salah satu sumber kolesterol yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat secara luas. Mentega putih (*shortening*) adalah lemak berwarna putih yang mempunyai sifat padat dan plastis. Mentega putih banyak menggunakan lemak hewani yang kaya akan kolesterol dalam proses pembuatannya, namun mulai muncul beberapa mentega putih yang berasal dari minyak-minyak nabati seperti minyak kacang kedelai, minyak kacang tanah, dan minyak nabati lainnya. Mentega putih memiliki banyak fungsi dalam industri makanan. Mentega putih banyak digunakan pada proses pembuatan kue dan roti karena mentega putih memiliki fungsi berupa memperbesar volume bahan pangan, sebagai *stabilizer*, membentuk *cream*, sebagai *emulsifier*, menyerap udara, memberikan rasa gurih dalam bahan pangan berlemak, dan memberikan tekstur empuk pada kue (Winarno, 2002). Mentega putih telah terbukti dapat menyebabkan hiperkolesterolemia pada hewan coba yang diinduksi selama 14 hari dengan dosis

mentega putih sebanyak 4 mg dalam 20 mg pakan standar (Nurmasitoh dan Pramaningtyas, 2015).

Melihat bahaya kerusakan jantung yang dapat timbul akibat kondisi hiperkolesterolemia serta gaya hidup masyarakat sekarang yang lebih memilih untuk mengonsumsi makanan praktis termasuk roti dan kue yang didalamnya mengandung kadar lemak yang cukup tinggi, maka pada penelitian kali ini, peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian mentega putih terhadap kadar malondialdehid (MDA) organ jantung sebagai penanda peningkatan stres oksidatif dalam organ jantung.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus wistar yang diinduksi mentega putih ?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus wistar yang diinduksi mentega putih.

1.4. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian mentega putih terhadap kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus wistar baru pertama kali dilakukan. Walaupun demikian, telah banyak penelitian yang serupa sebagaimana yang ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Nama	Judul	Perbedaan
1	Noeman, <i>et al.</i> , 2011	<i>Biochemical Study of Oxidative Stres Markers in the Liver, Kidney and Heart of High Fat Diet Induced Obesity in Rats</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi : menggunakan <i>high fat diet</i> (minyak jagung dan minyak daging sapi) • Parameter : parameter yang diukur beragam dan multiorgan

No.	Nama	Judul	Perbedaan
2.	Putri, 2015	Pengaruh <i>Natto</i> Kedelai Hitam (<i>Glycine soja</i> L.) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Hepar Mencit yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak	<ul style="list-style-type: none"> • Organ : hati • Hewan coba : menggunakan mencit • Induksi : diet tinggi lemak (kuning telur puyuh) • Intervensi : penambahan <i>natto</i> kedelai hitam pada mencit yang telah diinduksi dengan diet tinggi lemak
3.	Pontang <i>et al.</i> , 2014	Efek Pemberian <i>Chlorophyllin</i> terhadap Kadar <i>Nitric Oxide</i> dan Malondialdehid Tikus Hiperkolesterolemia	<ul style="list-style-type: none"> • Parameter : MDA dan NO darah sistemik. • Induksi : menggunakan lemak babi • Hewan coba : tikus <i>Sprague Dawley</i> • Intervensi : pemberian <i>Chlorophyllin</i> pada hewan coba
4.	Wulandari, 2012	Kadar Malondialdehid (MDA) dan Gambaran Histopatologi Organ Hepar pada Hewan Model Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) Hiperkolesterolemia setelah Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (<i>Dendrophthoe pentandra</i> L. Miq)	<ul style="list-style-type: none"> • Parameter : MDA dan gambaran histopatologi organ hepar . • Induksi : menggunakan campuran lemak babi, asam kolat, dan kuning telur puyuh • Intervensi : pemberian ekstrak air benalu mangga • Lama induksi : selama 14 hari

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah :

1. Bagi peneliti

Mengetahui perbedaan kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus wistar pada hewan yang diinduksi menggunakan mentega putih dengan dosis 1:5 dan 1:10.

2. Bagi institusi terkait

Memberi tambahan data mengenai pengaruh pemberian mentega putih terhadap kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus wistar.

3. Bagi penelitian lanjutan

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi dasar untuk melakukan penelitian selanjutnya sehingga dapat dikembangkan penelitian-penelitian berikutnya.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Telaah Pustaka

2.1.1. Anatomi Jantung

Jantung adalah organ yang memiliki fungsi untuk memompa darah ke paru dan seluruh tubuh. Jantung normal yang terbungkus oleh lapisan perikardium terletak pada ruang mediastinum medialis dan sebagian tertutup oleh jaringan paru dan hampir dua pertiga bagian jantung terletak di sebelah kiri linea midsternalis. Jantung dibatasi oleh berbagai struktur. Struktur iga ke 3, 4, dan 5 membatasi bagian depan jantung. Diafragma membatasi bagian bawah jantung. Bagian kranial jantung dibatasi oleh struktur aorta ascendens, arteri pulmonalis, dan vena kava superior (Moore *et al.*, 2010). Struktur anatomi jantung terbagi menjadi 2 kategori, yaitu anatomi luar dan anatomi dalam.

a. Anatomi luar

Pada bagian luar jantung dapat terlihat sulkus koronarius yang mengelilingi jantung sekaligus memisahkan antara atrium dan ventrikel jantung. Pada sulkus koronarius berjalan arteri koroner dekstra dan arteri sirkumfleks yang merupakan percabangan dari aorta. Pada bagian kedua ventrikel terdapat sulkus interventrikuler yang memisahkan kedua ventrikel tersebut. Sulkus ini terdapat pada bagian depan yang disebut sulkus interventrikuler anterior dan bagian belakang disebut sulkus interventrikuler posterior. Pada sulkus interventrikuler anterior ditempati oleh arteri descendens anterior sinistra sedangkan sulkus interventrikuler posterior ditempati oleh arteri descendens posterior (Paulsen dan Waschke, 2010).

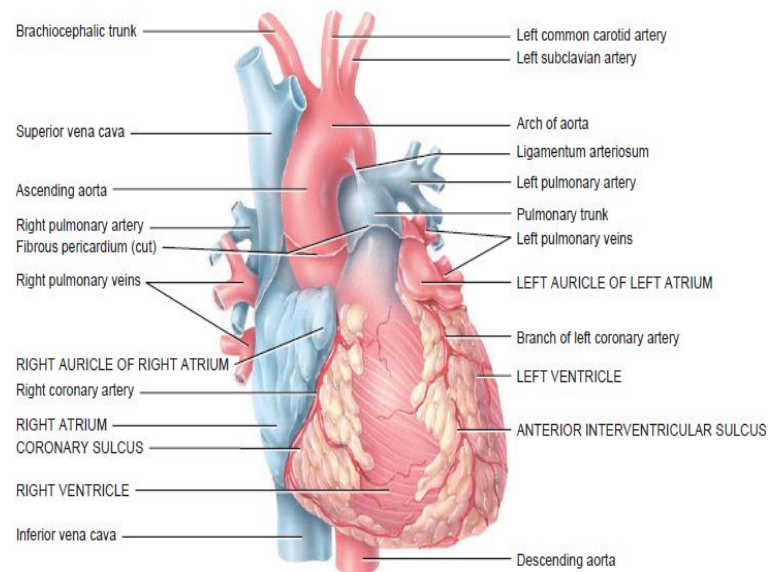
1. Perikardium

Perikardium merupakan lapisan jaringan ikat tebal yang membungkus jantung. Perikardium terdiri dari dua lapisan, yaitu lapisan viseral dan lapisan parietal. Lapisan viseral perikardium berlekatan langsung dengan jantung sehingga lapisan ini disebut juga epikardium. Struktur ini meluas dari jantung hingga beberapa sentimeter di atas pangkal aorta dan arteri pulmonal. Lapisan perikardium ini kemudian akan berlanjut memutar (refleksi) menjadi perikardium parietal yang

sebagian besar melekat pada dinding thoraks dan jaringan sekitarnya. Perputaran lapisan perikardium ini membentuk sebuah ruang pemisah yang berisi cairan licin berfungsi untuk memudahkan gerak pompa jantung. Jumlah cairan perikardium pada orang normal berkisar antara 10-20 ml (Kiran, 2012). Perlekatan lapisan perikardium ini sekaligus memfiksasi jantung untuk tetap berada di posisinya melalui ligamen-ligamen. Ligamen perikardiosternal superior merupakan ligamen yang memfiksasi jantung hasil perlekataan perikardium parietalis dengan manubrium sterni. Perlekatan lapisan perikardium parietalis pada prosesus sifoideus membentuk ligamen perikardiosternalis inferior. Selanjutnya pada bagian posterior lapisan perikardium parietalis akan berlekatan dengan kolumna vertebralis membentuk ligamen perikardiovertebral, sedangkan pada bagian inferior perlekatan antara lapisan perikardium parietalis dengan diafragma membentuk ligamen perikardiofrenikus (Rilantono *et al.*, 2001).

2. Kerangka jantung

Kerangka jantung merupakan jaringan ikat kompakta yang tersusun tepat ditengah jantung dan merupakan landasan bagi ventrikel, atrium, dan katup-katup jantung (Tortora dan Derrickson, 2009). Bagian tengah jaringan ikat ini yang disebut trigonum fibrosa desktra mengikat bagian medial dari katup mitral, trikuspid, dan annulus aorta. Pada bagian lateral kiri jaringan ikat ini meluas membentuk struktur yang disebut trigonum fibrosa sinistra dan struktur ini bersama dengan trigonum fibrosa dektra membentuk annuli fibrosa kordis sebagai tempat pertautan otot-otot ventrikel, atrium, katup trikuspid, dan mitral. Kerangka jantung juga meluas hingga ke dalam ventrikel membentuk lapisan septum interventrikuler pars membranasea (Moore *et al.*, 2010).



Gambar 1. Anatomi Jantung Bagian Luar (Tortora dan Derrickson, 2009)

b. Anatomi Dalam

Pada bagian dalam jantung terdapat 4 ruangan yang berfungsi menampung darah serta terdapat pula katup jantung serta otot-otot bagian dalam rongga jantung yang menunjang fungsi jantung.

1. Atrium dekstra

Atrium dekstra merupakan ruang jantung yang pertama kali menerima darah dari seluruh tubuh dengan tebal rata-rata dindingnya sekitar 2 mm. Pada bagian antero-superior atrium dekstra terdapat suatu lekukan yang berbentuk seperti daun telinga yang disebut aurikula. Dinding atrium dekstra bagian dalam memiliki struktur yang berbeda tiap sisinya. Bagian posterior dan septal dinding atrium dekstra bersifat licin tanpa penonjolan otot apapun, sedangkan pada bagian lateral dinding dalam atrium kanan permukaannya kasar yang tersusun dari serabut-serabut otot yang disebut otot pektinatus (Paulsen dan Waschke, 2010).

Atrium dekstra menerima darah dari seluruh tubuh melalui vena kava superior dan vena kava inferior. Darah dalam rongga atrium dekstra akan tertampung sementara waktu selama fase sistol ventrikel. Darah kemudian akan mengalir ke dalam ventrikel dekstra melewati katup trikuspid selama fase diastolik. Terdapat pembuluh darah lain yang juga bermuara di atrium dekstra yaitu sinus

koronarius. Sinus koronarius membawa darah yang berasal dari vena-vena di dinding jantung untuk dibawa kembali ke jantung. Sinus koronarius bermuara tepat diantara vena kava inferior dan katup trikuspid (Kiran, 2012). Pada dinding lateral atrium dekstra tempat pertemuan muara vena kava superior dan aurikula terdapat sumber tegangan listrik jantung (*pace maker*) yaitu nodus sino-atrial dan nodus atrio-ventrikuler yang terletak tepat berada di antero-medial muara sinus koronarius (Rilantono *et al.*, 2001).

2. Ventrikel dekstra

Ventrikel dekstra merupakan ruang jantung yang terletak paling depan dalam rongga dada. Ventrikel dekter terletak tepat dibawah manubrium sterni, depan ventrikel sinistra dan berada di medial dari atrium sinistra. Pada potongan melintang, ventrikel dekstra berbentuk bulan sabit setengah bulatan berdinding tipis dengan tebal rata-rata mencapai 4-5 mm. Lapisan dalam ventrikel dekstra disusun oleh serabut-serabut otot terutama pada bagian dinding anterior dan inferior yang membentuk pola persilangan satu sama lain yang disebut trabekula karnea (Moore *et al.*, 2010).

3. Atrium sinistra

Atrium sinistra terletak di postero-superior dari ruang jantung lainnya. Tebal dinding atrium sinistra sekitar 3 mm, sedikit lebih tebal jika dibandingkan dengan tebal dinding atrium dekstra. Permukaan dalam dinding atrium sinistra hampir sebagian besar licin, hanya pada bagian aurikula terdapat otot-otot pektinatus. Atrium sinistra menerima darah dari empat pembuluh darah vena pulmonal yang bermuara pada dinding postero-superior atau postero-lateral. Darah yang diterima oleh atrium sinistra kemudian dialirkan ke dalam rongga ventrikel sinistra (Rilantono *et al.*, 2001).

4. Ventrikel sinistra

Ventrikel sinistra memiliki ketebalan dinding sekitar 2-3 kali lipat dinding ventrikel dekstra yang artinya sekitar 75% massa otot jantung ditempati oleh dinding ventrikel sinistra. Ventrikel sinistra berbentuk lonjong dengan ujungnya yang mengarah ke antero-inferior kiri menjadi apeks kordis. Pada bagian medial dari dinding ventrikel sinistra terdapat septum interventrikuler yang memisahkan

antara ventrikel dekstra dan ventrikel sinistra. Septum interventrikuler terdiri dari dua lapisan. Lapisan pertama tersusun oleh otot-otot jantung atau yang disebut sebagai lapisan muskular sedangkan lapisan yang lebih dalam disebut sebagai lapisan membranus (Rilantono *et al.*, 2001).

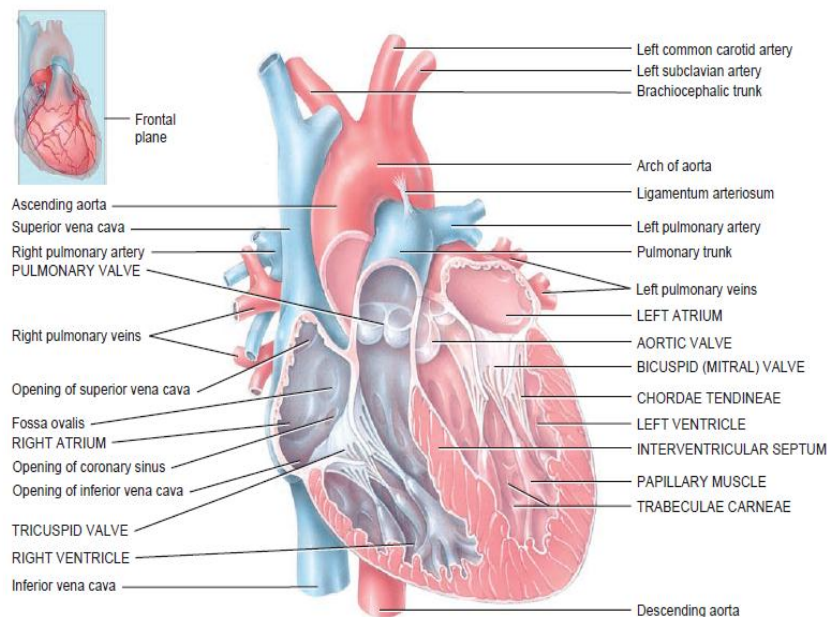
5. Katup jantung

Jantung memiliki 4 katup yang terletak pada perbatasan antara atrium, ventrikel, dan pembuluh darah besar yang keluar dari jantung. Katup-katup tersebut meliputi katup trikuspid yang memiliki 3 daun katup dan katup ini terletak antara atrium dekstra dan ventrikel dekstra, katup pulmonal yang terletak pada alur keluar ventrikel dekstra menuju arteri pulmonal, katup mitral yang memiliki 2 daun katup terletak antara atrium sinistra dan ventrikel sinistra, serta katup aorta yang terletak pada alur keluar ventrikel sinistra menuju pembuluh darah aorta. Katup trikuspid dan mitral bersama-sama disebut sebagai katup atrio-ventrikuler karena letaknya berada pada perbatasan antara atrium dan ventrikel, sedangkan katup pulmonal dan katup aorta bersama-sama disebut sebagai katup semilunar karena berbentuk seperti bulan sabit. Katup semilunar memiliki 3 daun katup berbentuk huruf U yang tersusun dari jaringan ikat (Tortora dan Derrickson, 2009).

6. Otot papilaris dan korda tendinea

Otot papilaris adalah otot yang terletak pada kedua dinding ventrikel. Otot ini merupakan proyeksi penonjolan dari struktur trabekula karnea. Susunan otot papilaris pada kedua ventrikel berbeda. Pada ventrikel sinistra, otot papilaris terletak pada bagian anterior dan posterior di dalam rongga ventrikel, sedangkan pada ventrikel dekstra otot ini tersusun pada bagian anterior, posterior, dan septalis (Paulsen dan Waschke, 2010).

Korda tendinea merupakan jaringan ikat kuat yang melekat pada otot papilaris. Struktur ini sekaligus sebagai penghubung antara katup mitral, trikuspid, dan otot papilaris. Korda tendinea terdiri dari bagian anterior dan posterior pada ventrikel sinistra. Sedangkan pada ventrikel dekstra korda tendinea terdiri dari bagian posterior, anterior, dan septalis. Jika struktur korda tendinea terputus atau mengalami gangguan maka akan menyebabkan insufisiensi katup (Rilantono *et al.*, 2001).



Gambar 2. Anatomi Jantung Bagian Dalam (Tortora dan Derrickson, 2009)

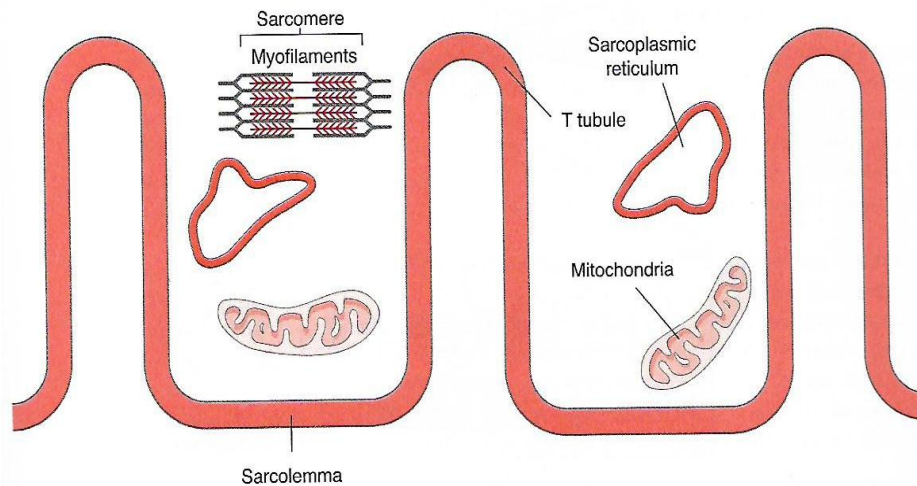
2.1.2. Fisiologi Jantung

a. Otot jantung

Jantung terdiri dari tiga lapisan, yaitu lapisan epikardium miokardium, dan endokardium. Lapisan miokardium merupakan struktur terbesar yang menyusun jantung. Miokardium terdiri dari berkas-berkas serat otot jantung saling anyam dan tersusun spiral mengelilingi jantung. Lapisan miokardium tersusun dari sel-sel kardiomiosit (Tortora dan Derrickson, 2009).

Sel kardiomiosit merupakan sel dengan inti tunggal yang berdiameter sekitar 25 μm dan panjang sekitar 100 μm . Ukuran ini merupakan ukuran kardiomiosit yang berada pada ventrikel, sedangkan pada atrium memiliki ukuran yang lebih kecil. Struktur kardiomiosit terdiri dari sarkolema yang merupakan membran sel kardiomiosit, sarkomer yang merupakan struktur yang terdiri dari komponen yang dibutuhkan untuk kontraksi dan relaksasi, mitokondria yang menyediakan kebutuhan energi untuk kardiomiosit, retikulum sarkoplasma yang merupakan tubulus yang mengatur kebutuhan kalsium intraseluler, dan tubulus T yang merupakan invaginasi dari sarkolema (Courneya dan Parker, 2011). Terdapat

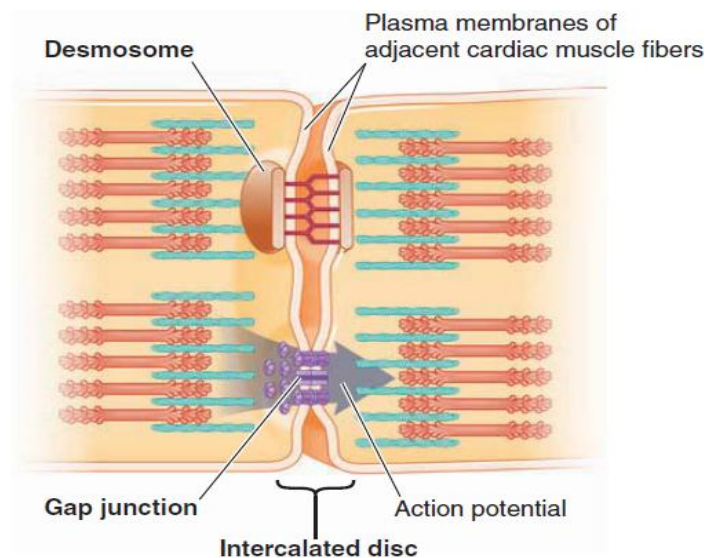
struktur yang disebut sebagai sisterna terminal yang merupakan ujung kantong retikulum sarkoplasma yang berdekatan dengan tubulus T, dan *feet* yang merupakan daerah yang berada di antara terminal sisterna dan dan tubulus T yang peka terhadap kalsium (Klabunde, 2012).



Gambar 3. Sel Kardiomiosit (Courneya dan Parker, 2011)

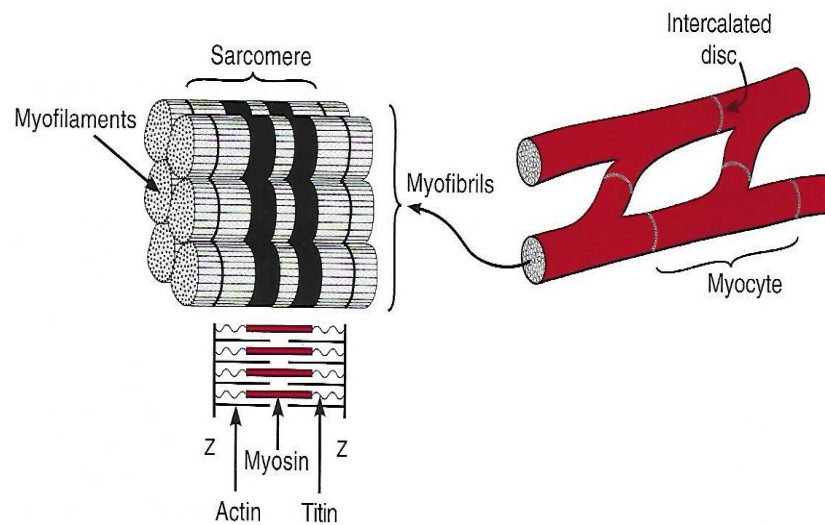
Sel-sel kardiomiosit membentuk suatu jaringan kerja bercabang yang terbentuk dari hasil fusi sel yang biasa disebut sebagai sinsitium fungsional. Tiap kardiomiosit terhubung satu sama lain melalui membran sel yang terspesialisasi yang disebut sebagai diskus interkalatus. Pada struktur ini terdapat dua komponen taut membran : desmosom dan taut celah (*gap junction*). Desmosom merupakan taut yang menyatukan sel-sel kardiomiosit secara mekanik. Taut ini memang akan banyak terdapat pada sel-sel yang memiliki stres berat seperti kardiomiosit. Taut celah atau *gap junction* merupakan daerah dengan resisten listrik rendah yang terdapat diantara sel. Hal ini membuat konduksi listrik dari sel ke sel menjadi lebih cepat. Jika satu kardiomiosit terstimulasi oleh energi listrik, maka dengan adanya taut celah ini dapat dipastikan energi listrik yang diterima oleh satu sel akan dihantarkan ke seluruh kardiomiosit. Hal ini membuat jantung dapat berkontraksi secara teratur. Taut celah maupun desmosom tidak terdapat diantara kardiomiosit atrium dan ventrikel. Oleh karena itu kontraksi otot atrium tidak akan

mempengaruhi kontraksi otot ventrikel. Selain itu terdapat pula kerangka jantung yang memisahkan kelistrikan antara atrium dan ventrikel (Sherwood, 2007).



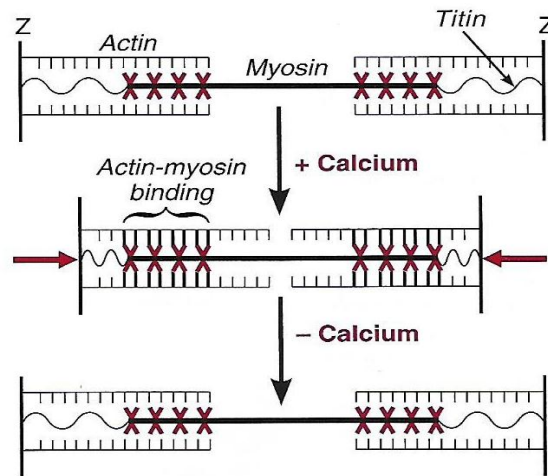
Gambar 4. Diskus Interkalaris Kardiomyosit (Sherwood, 2007)

Sarkomer kardiomyosit terdiri dari filamen tebal dan filamen tipis. Filamen tebal tersusun dari miosin, sedangkan filamen tipis tersusun oleh aktin. Filamen-filamen ini tersusun bersisian selang seling tampak seperti membentuk bagian terang dan bagian gelap. Bagian gelap yang disebut sebagai pita A (anisotropik terhadap polarisasi cahaya) mengandung filamen tebal dan tipis yang saling tumpang tindih, sedangkan bagian terang yang disebut pita I (isotropik terhadap polarisasi cahaya) hanya mengandung filamen tipis (Loscalzo, 2013). Selain filamen tebal dan tipis, terdapat cakram Z memisahkan antara satu sarkomer dengan sarkomer lainnya. Cakram Z berfungsi untuk menambatkan filamen tipis serta menambatkan miofibril yang satu dengan miofibril yang lainnya (Herman, 2009). Terdapat pula protein filamentosa yang menyusun sarkomer yang disebut protein tintin. Protein ini menghubungkan miofilamen dengan garis Z yang berfungsi mempertahankan filamen tebal tetap berada di titik tengah sarkomer (Loscalzo, 2013).



Gambar 5. Sarkomer Kardiomyosit (Klabunde, 2012)

Miosin merupakan filamen tebal yang memiliki kepala untuk membentuk jembatan silang dengan filamen tipis aktin. Masing-masing molekul miosin memiliki dua kepala yang bagian sisinya terdapat tempat untuk enzim miosin ATPase. Enzim ini merupakan enzim yang akan menghidrolisi ATP menjadi ADP agar miosin yang terikat pada aktin dapat tertarik dan saling mendekat sehingga memendekkan sarkomer (kontraksi) (Courneya dan Parker, 2011). Filamen tipis terdiri dari protein aktin, troponin, dan tropomiosin. Setiap satu molekul tropomiosin akan melekat pada 7 molekul aktin. Troponin terdiri dari 3 subunit yaitu troponin-T (TN-T) yang melekat pada tropomiosin, troponin-C (TN-C) yang merupakan tempat perlekatan kalsium, dan troponin-I (TN-I) sebagai protein penghambat perlekatan aktin dan miosin. Pada saat kontraksi, kalsium akan terikat pada troponin-C sehingga tempat perlekatan miosin pada protein aktin terbuka, memberi ruang untuk aktin dan miosin berikatan. Saat kalsium terlepas dari troponin-C maka troponin dan tropomiosin akan melekat kembali pada aktin sehingga memisahkan ikatan aktin dan miosin (relaksasi) (Klabunde, 2012).



Gambar 6. Kontraksi dan Relaksasi Otot Jantung (Klabunde, 2012)

b. Regulasi kontraksi dan relaksasi otot jantung

1. Regulasi kontraksi (inotropi)

Kontraksi otot jantung dipengaruhi oleh berbagai faktor, namun faktor yang paling utama dari semuanya adalah ketersediaan kalsium dalam sitosol yang dipengaruhi oleh masukan kalsium dari ekstraseluler (Herman, 2009). Reseptor β -adrenergik memiliki peranan penting dalam mengatur ketersediaan kalsium di sitosol. Reseptor β -adrenergik akan teraktivasi oleh berbagai jenis obat yang bersifat inotropi positif dan substansi-substansi endogen seperti norepinefrin dan epinefrin yang dikeluarkan oleh persyarafan simpatis. Selanjutnya, stimulasi reseptor β -adrenergik akan mengaktifkan *second messenger* yang berada dalam sel. Pada akhirnya jalur ini akan mengaktifkan protein kinase-A yang akan memfosforilasi protein-protein membran sel seperti kanal kalsium tipe L, kanal kalsium yang berada pada membrane retikulum sarkoplasma, dan fosfolamban. Aktivasi dari protein-protein ini akan meningkatkan kadar kalsium dalam sitosol (Courneya dan Parker, 2011).

Aktivasi fosfolamban akibat proses fosforilasi oleh protein kinase A menyebabkan teraktivasinya pompa SERCA (*sarcoplasmic retikulum calcium ATPase*) pada retikulum sarkoplasma. Teraktivasinya pompa SERCA akan meningkatkan proses reuptake kalsium dari sitosol kembali ke retikulum sarkoplasma. Peningkatan ambilan kalsium oleh retikulum sarkoplasma melalui

pompa SERCA secara tidak langsung dapat meningkatkan keluaran kalsium oleh retikulum sarkoplasma saat depolarisasi (Klabunde, 2012)

2. Regulasi relaksasi (lusitropi)

Fase relaksasi merupakan fase yang sama pentingnya dengan fase kontraksi. Untuk mendapatkan kualitas pompa jantung yang maksimal maka dibutuhkan fase relaksasi yang cukup dalam setiap fase kontraksi. Faktor utama yang mempengaruhi fase relaksasi adalah berkurangnya kadar kalsium dalam sitosol kardiomyosit. Terganggunya pompa $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ dan pompa kalsium ATPase dapat mengganggu keluaran kalsium dari dalam sel. Hal tersebut dapat mengganggu fase relaksasi kardiomyosit (Klabunde, 2012). Fosfolambat memiliki peran pada proses relaksasi. Aktivasi pompa SERCA yang diperantarai oleh fosfolamban mempercepat reuptake kalsium dari sitosol menuju retikulum sarkoplasma. Hal ini menyebabkan kadar kalsium di sitosol menurun dan menyebabkan proses kontraksi terhenti (Courneya dan Parker, 2011).

2.1.3. Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia adalah salah satu bentuk dari dislipidemia yang merupakan penyakit metabolic yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol dalam darah. Hiperkolesterolemia dapat terjadi karena berbagai faktor seperti ketidakseimbangan diet, obesitas, genetik atau penyakit bawaan, dan penyakit lainnya seperti diabetes mellitus (Harikumar *et al.*, 2013). Hiperkolesterolemia terutama peningkatan *low density lipoprotein* (LDL) merupakan faktor utama terjadinya aterosklerosis pada penyakit kardiovaskuler yang menyebabkan kematian di berbagai belahan dunia. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa selain aktivitas proaterogenik tersebut, hiperkolesterolemia dapat berdampak secara langsung pada jantung menyebabkan disfungsi kontraktilitas jantung (Huang *et al.*, 2004).

Terdapat konsensus yang berasal dari berbagai literatur yang menyatakan bahwa hiperkolesterolemia berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif meskipun secara molekuler hal ini belum dapat dijelaskan dengan baik. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa pada tikus dengan hiperkolesterolemia

ditemukan peningkatan *superoxide* pada jantung tikus tersebut. Peningkatan *superoxide* ini dikaitkan dengan peningkatan aktivitas NADPH oksidase akibat dari peningkatan level transkripsi NADPH oksidase 4 (NOX4) yang terjadi karena penurunan jumlah microRNA 25 pada keadaan hiperkolesterolemia (Varga *et al.*, 2013). microRNA 25 merupakan nonkoding RNA yang berfungsi untuk menghentikan proses *post*-transkripsi pada berbagai macam gen target. Peningkatan stres oksidatif pada kondisi hiperkolesterolemia juga dikaitkan dengan penurunan jumlah enzim antioksidan yang berada di jantung meskipun secara molekuler hal ini belum dapat dijelaskan dengan pasti (Csonka *et al.*, 2015).

Tabel 2. Klasifikasi Kolesterol LDL, Total, dan HDL (National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, 2001)

Kolesterol LDL	
< 100	Optimal
100 – 129	Mendekati optimal
130 – 159	Diinginkan
160 – 189	Tinggi
≥ 190	Sangat tinggi
Kolesterol Total	
< 200	Optimal
200 – 239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
Kolesterol HDL	
< 40	Rendah
≥ 60	Tinggi

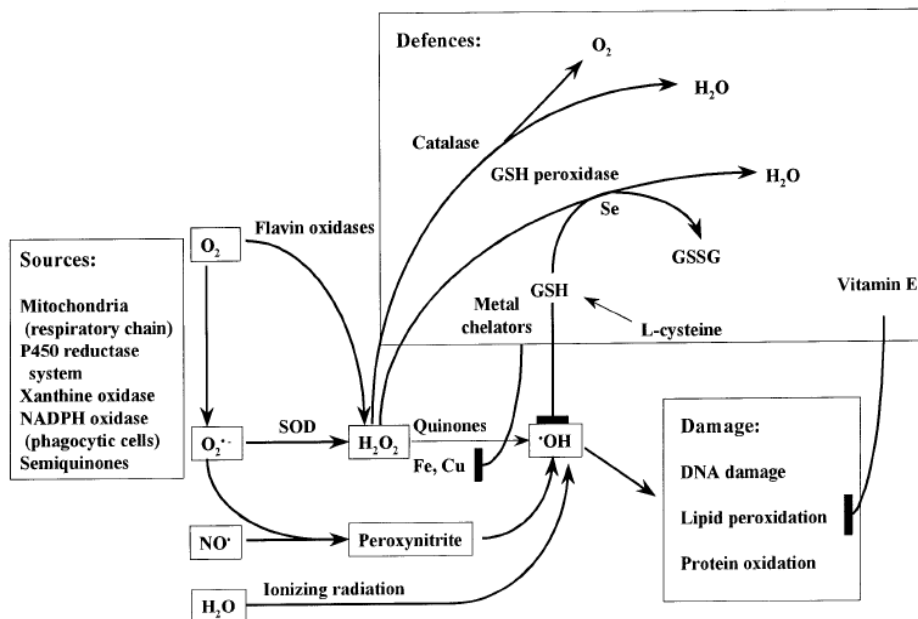
2.1.4. Radikal Bebas, Stres Oksidatif, dan Malondialdehid

Radikal bebas merupakan spesies molekuler yang sangat tidak stabil dan sangat reaktif yang mengandung elektron bebas tidak berpasangan lebih dari satu. Pada umumnya radikal bebas diperoleh dari oksidan dan nitrogen (Syamsudin, 2013). Radikal bebas sangat reaktif terhadap berbagai molekul yang mereka temui. Radikal bebas dapat bereaksi dengan sesama radikal bebas atau dengan molekul nonradikal dengan berbagai interaksi. Dalam tubuh terdapat lebih banyak molekul nonradikal, sehingga radikal bebas akan lebih mudah untuk berinteraksi dengan molekul nonradikal dengan cara memberikan elektron yang tidak berpasangan ke

molekul nonradikal atau mereka dapat menarik satu elektron dari molekul nonradikal yang menyebabkan terbentuknya radikal bebas baru. Namun ketika dua radikal bebas bertemu maka mereka akan mengombinasikan masing-masing elektron yang tidak berpasangan milik satu sama lain menjadi sebuah ikatan kovalen yang kuat (Simic *et al.*, 1999).

Spesies radikal bebas yang menjadi perhatian saat ini adalah *oxygen free radicals* (OFRs) yang merupakan kelompok oksigen yang mendapat sumbangan satu elektron sehingga menjadikan molekul oksigen ini sangat reaktif. Spesies *oxygen free radical* meliputi *superoxide* ($O^{\cdot-}$), *hydroxyl radical* (HO^{\cdot}), lemak dan *peroxyl radical* lainnya. Terdapat pula spesies radikal bebas yang berasal dari *nitrite oxide* (NO^{\cdot}) berupa *peroxynitrate* dan *peroxynitrite*. Selain kedua spesies tersebut, terdapat berbagai macam spesies radikal bebas yang dapat muncul dalam tubuh seperti radikal karbonil, nitroksil dan masih banyak spesies lainnya termasuk spesies aromatik dan fenol yang terbentuk selama proses metabolisme xenobiotik (Simic *et al.*, 1999).

Oxygen free radical merupakan bagian dari kelompok senyawa besar turunan oksigen yang mempunyai daya oksidasi yang lebih kuat dan lebih reaktif dibandingkan oksigen pada kondisi dasar yang dikenal sebagai spesies oksigen reaktif (SOR). Selain OFR, SOR terdiri dari molekul nonradikal seperti hidrogen peroksida (H_2O_2), asam hipoklorus ($HOCl$), dan oksigen tunggal (O_2) (Setiawan dan Suhartono, 2007). Radikal bebas secara normal diproduksi oleh tubuh pada proses metabolisme. Normalnya antioksidan yang diproduksi tubuh dapat menyeimbangkan kadar radikal bebas dalam tubuh sehingga menjaga tubuh dalam kondisi normal. Namun, beberapa kondisi seperti terpapar radiasi berlebihan, polusi udara, dan trauma dapat meningkatkan jumlah radikal bebas dalam tubuh. Kelebihan jumlah radikal bebas dalam tubuh menyebabkan ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Kondisi ini dikenal sebagai kondisi stres oksidatif. Kondisi stres oksidatif dapat menyebabkan berbagai macam reaksi yang merugikan dalam tubuh seperti reaksi peroksidasi lipid, denaturasi protein, dan kerusakan mutagenik yang terjadi pada DNA sel tubuh (Robin dan Kumar, 2012).

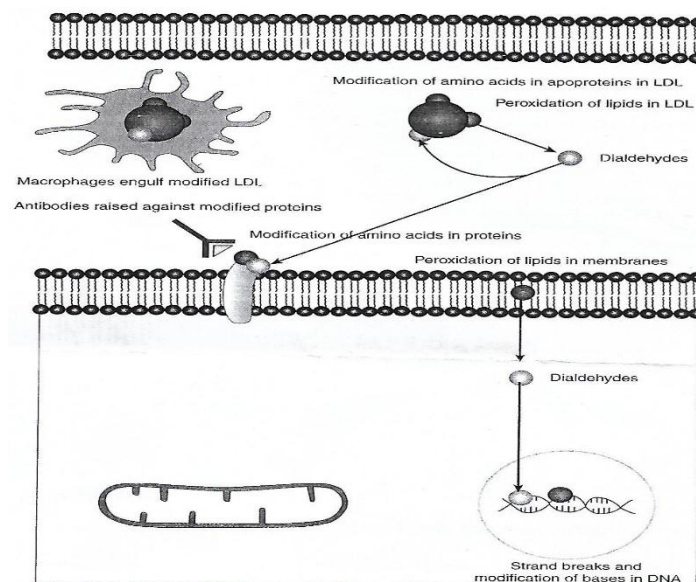


Gambar 7. Proses Terbentuknya Radikal Bebas (Simic *et al.*, 1999)

Pada kondisi ini, radikal bebas dalam tubuh sangat mudah untuk bereaksi dengan berbagai molekul yang ada pada struktur sel seperti reseptor, pompa ion, dan molekul lain seperti enzim. Reaksi yang ditimbulkan berupa oksidasi berbagai molekul tersebut sehingga molekul-molekul tersebut tidak dapat menjalankan fungsinya dengan baik. Selain itu, beberapa hasil akhir dari reaksi radikal bebas dengan molekul-molekul dalam tubuh dapat berikatan dengan DNA sel sehingga menyebabkan perubahan pada struktur DNA yang berpotensi kuat untuk menyebabkan mutasi. Hal yang paling penting dari dampak radikal bebas adalah terjadinya reaksi peroksidasi lipid pada sel-sel tubuh. Peroksidasi lipid merupakan reaksi kompleks yang terjadi antara asam lemak tak jenuh penyusun membran sel dan radikal bebas yang terdapat dalam tubuh. Reaksi ini akan merusak struktur membran sel, menghancurkan ruang dalam sel sehingga merangsang sel untuk mengeluarkan enzim dari lisosom yang menyebabkan autolisis pada sel tersebut (Simic *et al.*, 1999). Produk akhir hasil reaksi peroksidasi lipid terdiri dari beberapa senyawa yaitu senyawa primer utama berupa lipid peroksida, dan senyawa sekunder berupa aldehid yang terdiri dari malondialdehid, propanal, heksanal, dan 4-

hidroksinonenal. Senyawa-senyawa tersebut dapat digunakan sebagai penanda stres oksidatif dalam tubuh (Ayala *et al.*, 2014).

Dari beberapa senyawa tersebut, malondialdehid merupakan senyawa yang secara luas digunakan oleh para peneliti sebagai penanda biologi (*biomarker*) stres oksidatif dalam tubuh maupun dalam suatu organ (Shohag *et al.*, 2012). Malondialdehid adalah senyawa dengan berat molekul rendah yang terbentuk dari dekomposisi produk akhir primer maupun sekunder dari reaksi peroksidasi lipid (D'souza *et al.*, 2013). Malondialdehid lebih banyak digunakan sebagai *biomarker* karena senyawa ini sangat baik bereaksi dengan asam tiobarbiturat. Hal ini membuat malondialdehid lebih mudah untuk diukur dibandingkan dengan *biomarker* lainnya (Ho *et al.*, 2013). Senyawa malondialdehid dapat diukur secara spektrofotometri dengan mengukur reaksi antara malondialdehid dan asam tiobarbiturat yang membentuk fluoresensi merah pada uji *tiobarbiturat-acid* (TBA) (Bender *et al.*, 2009).



Gambar 8. Hasil Akhir Peroksidasi Lipid (Bender *et al.*, 2009)

2.1.5. Mentega Putih

Mentega putih (*shortening*) adalah lemak padat yang memiliki sifat plastis dan sering digunakan sebagai bahan baku pembuatan roti, *cake*, dan *pastry*.

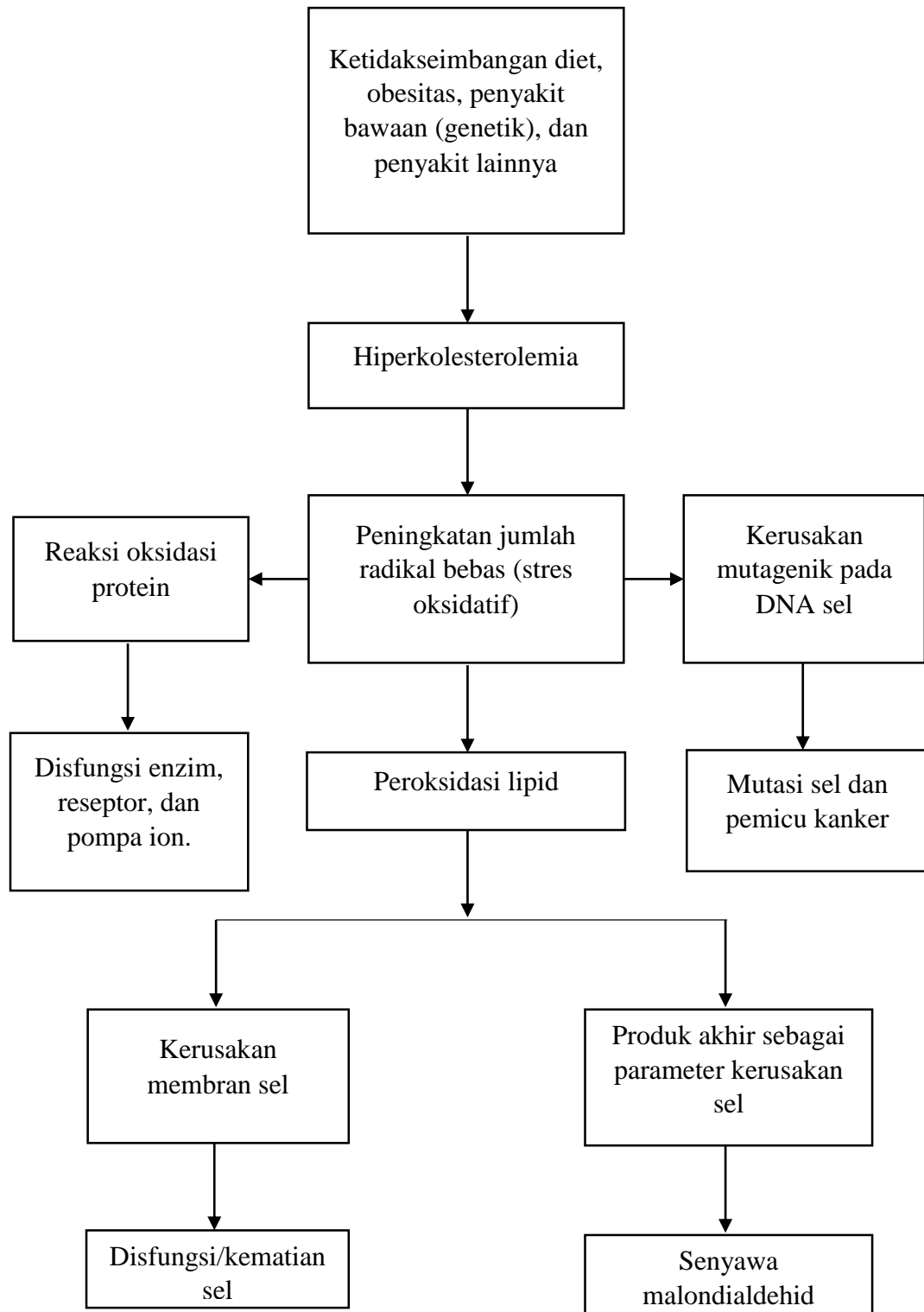
Mentega putih digunakan dalam produk-produk tersebut bertujuan untuk memperbaiki tekstur produk, memperbesar volume, meningkatkan cita rasa gurih pada produk tersebut, *stabilizer*, *emulsifier*, dan sebagai pembentuk *cream*. *Shortening* yang digunakan di Indonesia pada umumnya merupakan mentega putih yang pembuatannya berasal dari lemak hewani yang kaya akan kolesterol. Namun, telah muncul beberapa produk *shortening* yang memanfaatkan minyak nabati sebagai bahan baku pembuatannya seperti minyak kelapa sawit dan minyak inti sawit, minyak kacang kedelai, minyak biji kapas, dan minyak kacang tanah (Winarno, 2002).

Shortening banyak digunakan dalam produk pembuatan roti karena dapat mencegah pembentukan matriks gluten. Sifatnya yang tidak larut dalam air membuat *shortening* digunakan dalam proses *shorten* atau *tenderize* (produk pangan sebelum dipanggang) sehingga untaian-untaian gluten tidak dapat menyatu. Hal ini dapat menghasilkan tekstur kue yang lebih lembut (O'Brien, 2004)

Berdasarkan sifat fisik dan kandungan kimianya, *shortening* dapat dibagi menjadi 3 yaitu *compound shortening*, *solid shortening*, dan *pumpable or fluid shortening*.

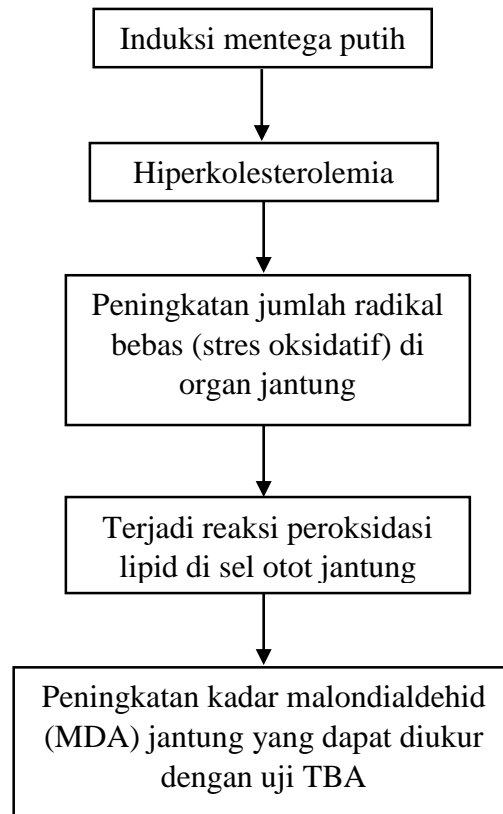
1. *Compound shortening* merupakan lemak yang bersifat plastis dan tahan lama karena pencampuran dari lemak hewani yang bertitik cair tinggi (*hard fat stock*), lemak bertitik cair rendah (*soft oil*), dan lemak yang sudah mengalami hidrogenasi (*hydrogenated fat*). Oleh karena biaya produksi yang mahal, *compound shortening* hampir tidak pernah diproduksi lagi (Winarno, 2002).
2. *Solid shortening* merupakan produk *shortening* yang paling banyak digunakan. Produk ini memiliki kestabilan yang baik dan tekstur yang lembut. *Solid shortening* tidak mudah meleleh pada saat pembakaran sehingga udara akan terjebak dalam kue yang akan memberikan hasil yang baik pada kue (O'Brien, 2004)
3. *Pumpable and fluid shortening* adalah *shortening* yang terdiri dari lemak padat atau emulsifier dengan titik leleh yang tinggi yang terdispersi di dalam larutan minyak (O'Brien, 2004).

2.2. Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka Teori

2.3. Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka Konsep

2.4. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus wistar yang diinduksi mentega putih.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan model *post-test only with control design* untuk menilai perbedaan kadar malondialdehid (MDA) jantung pada tiap kelompok tikus. Perlakuan yang diberikan adalah induksi mentega putih dengan dosis 1:5 dan 1:10.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1. Waktu

Penelitian ini dilaksanakan selama 7 bulan (Agustus 2016 – Februari 2017) mulai dari penyusunan proposal penelitian hingga penyusunan laporan hasil penelitian.

3.2.2. Tempat

Penelitian dilakukan pada Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan Laboratorium Pusat Antar Universitas (PAU) Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada.

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan yang mendapatkan sampel bahan biologi tersimpan dari penelitian Pramaningtyas dan Nurmasitoh (2016) dengan judul “Efek Pemberian Mentega Putih Berbagai Dosis sebagai Induksi Hiperkolesterolemia terhadap Profil Lipid dan Perlemakan Sel Hepar”. Penelitian sebelumnya menggunakan populasi tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang berusia sekitar dua bulan dengan berat badan sekitar 200-250 mg yang dikembangkan oleh Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.

3.3.2. Sampel Penelitian

Subjek penelitian yang akan digunakan pada penelitian ini merupakan bahan biologi tersimpan berupa organ jantung tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang telah

mendapatkan perlakuan dan didapatkan dari penelitian Pramaningtyas dan Nurmasitoh (2016).

Sampel berupa organ jantung yang didapatkan dari penelitian sebelumnya, yaitu penelitian Pramaningtyas dan Nurmasitoh (2016) berjumlah 24 dan terbagi dalam 4 kelompok. Setiap kelompok terdapat 6 sampel. Pengelompokan sampel serta penentuan kriteria inklusi dan eksklusi sesuai dengan perlakuan yang diberikan pada penelitian sebelumnya, dan mendapat 4 macam perlakuan, yaitu :

- a. Kelompok kontrol negatif (K-), yaitu kelompok tikus yang diberi pakan standar selama 6 minggu
- b. Kelompok kontrol positif (K+), yaitu kelompok tikus yang diberi pakan tinggi lemak standar selama 6 minggu
- c. Kelompok perlakuan 1 (P1), yaitu kelompok tikus yang diberi mentega putih dan pakan standar dengan perbandingan dosis 1:5 selama 6 minggu. Mentega putih diberikan melalui sonde per-oral
- d. Kelompok perlakuan 2 (P2), yaitu kelompok tikus yang diberi mentega putih dan pakan standar dengan perbandingan dosis 1:10 selama 6 minggu. Mentega putih diberikan melalui sonde per-oral

3.4. Variabel Penelitian

3.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah perbandingan dosis mentega putih terhadap pakan standar

3.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah perbedaan kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus wistar

3.5. Definisi Operasional

1. Pakan standar adalah pakan normal standar untuk tikus dengan komposisi yang telah diramu sesuai referensi dengan komposisi meliputi kanji tepung jagung 46,57%, kasein 14%, kanji terdekstrinasi 15,5%, sukrosa 10%, minyak kedelai 4%, *alphacel* 5%, AIN-93M-MX 3,5%, *L-Cystine* 0,18%, AIN-93-VX 1%,

choline bitartrate 0,25%, *tert-butylhydroquinone* 0,0008% yang diberikan kepada kelompok tikus kontrol negatif (K-), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2). Pakan standar diperoleh dari Laboratorium Terpadu FK UII.

2. Pakan tinggi lemak standar adalah pakan yang mengandung lemak berlebih dengan komposisi dan dosis yang telah diramu sesuai referensi dengan komposisi meliputi kasein tinggi protein 18%, sukrosa 29%, minyak biji kapas 45%, ragi 4%, campuran garam 4% yang secara universal dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah tikus yang diberikan pada kelompok kontrol positif (K+). Pakan tinggi lemak standar diperoleh dari Laboratorium Terpadu FK UII.
3. Induksi mentega putih adalah induksi yang dilakukan kepada kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2) sesuai dosis masing-masing kelompok menggunakan mentega putih yang terlebih dahulu dicairkan menggunakan pemanas, kemudian mentega putih yang telah dicairkan disondekan kepada masing-masing kelompok perlakuan. Jumlah mentega putih yang disondekan sesuai dengan dosis perbandingan terhadap pakan standar yang diberikan pada masing-masing kelompok perlakuan yang telah ditentukan sebelumnya yaitu 1:5 untuk kelompok perlakuan 1 dan 1:10 untuk kelompok perlakuan 2.
4. Kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus adalah hasil pengukuran untuk menilai kadar malondialdehid (MDA) jantung sebagai hasil akhir peroksidasi lipid menggunakan metode *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) dengan prinsip spektrofotometri. Sampel yang digunakan adalah jaringan jantung yang telah diperoleh sebelumnya. Pengukuran dilakukan di Laboratorium PAU Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada.

3.6. Instrumen Penelitian

3.6.1. Alat Penelitian

- a. Tabung reaksi
- b. *Homogenizer* merek Ultra –Turrax T8
- c. *Sentrifuge* merek Heraus

- d. Spektrofotometer merek Shimatzu UV120IV
- e. pH meter
- f. *Mixture* merek Vortex Genie-2

3.6.2. Bahan Penelitian

- a. Organ jantung tikus wistar sebanyak 24 buah
- b. Reagen TBA 0.8% merek Sigma_Aldrich
- c. Larutan KCl 1.15%
- d. Larutan *Sodium dodecyl sulfat* 8.1%
- e. Larutan Asam asetat 20%
- f. Larutan NaOH
- g. Larutan Aquades
- h. Larutan n-butanol dan piridin

3.7. Prosedur Penelitian

3.7.1. Penentuan Kadar Malondialdehid (MDA)

Penentuan kadar MDA jantung pada penelitian ini menggunakan metode *Thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) dengan prosedur standar dari Ohkawa *et al.* (1979). Langkah-langkah penentuan kadar MDA jantung adalah sebagai berikut.

- a. Sebanyak 1 g jaringan jantung dihomogenisasikan dengan 9 ml KCl 1,15% menggunakan alat *homogenizer*
- b. Sebanyak 0,2 ml homogenat jantung diambil, kemudian ditambahkan dengan 0,2 ml *sodium dedocyl sulfat* 8,1%, 1,5 ml larutan asam asetat 20% dan NaOH hingga mencapai pH 3,5, serta tambahkan larutan TBA 0,8% sebanyak 1,5 ml.
- c. Sebanyak 4 ml air ditambahkan pada campuran tersebut, kemudian campuran tersebut dipanaskan pada suhu 95⁰C selama 60 menit.
- d. Campuran tersebut didinginkan pada air mengalir, kemudian ditambahkan 1 ml air dan 5 ml larutan yang berasal dari pencampuran antara n-butanol dan piridin dengan perbandingan volume 15:1.
- e. Larutan tersebut kemudian dicampur menggunakan alat vorteks dan disentrifugasi dengan kecepatan 400 rpm selama 10 menit.

- f. Supernatan yang didapat kemudian diambil dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 532 nm menggunakan alat spektrofotometer.
- g. Nilai yang didapat pada pengukuran ini dituliskan dengan satuan nmol MDA/g jaringan jantung.

3.8. Rencana Analisis Data

Hasil yang diperoleh dari pengukuran kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus menggunakan metode TBARS dianalisis menggunakan SPSS 21. Sebelumnya data dianalisis normalitasnya menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Apabila dari uji normalitas didapatkan data terdistribusi normal, maka dilakukan uji variansi data. Jika data terdistribusi normal dan variansi data sama maka dilakukan analisis statistik menggunakan uji *One Way ANOVA* dengan *post hoc* Bonferroni untuk mengetahui perbedaan rerata antar masing-masing kelompok. Jika data terdistribusi normal namun variansi data tidak sama maka dilakukan analisis statistik menggunakan uji *One Way ANOVA* dengan *post hoc* Tamhane's. Apabila uji normalitas didapatkan data tidak terdistribusi normal maka dilakukan uji *Kruskal-wallis* dengan *post hoc Mann-Whitney*. Perbedaan dinyatakan bermakna apabila diperoleh nilai $p < 0,05$ (Dahlan, 2014).

3.9. Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor 05/Ka.Kom.Et/70/KE/XII/2016 (terlampir). Pelaksanaan penelitian ini dilakukan dengan jujur baik dari pengambilan data, pengambilan pustaka, perlakuan hewan coba, analisis data, maupun kegagalan dan keberhasilan penelitian. Selain itu, protokol perlakuan hewan coba pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Pramaningtyas dan Nurmasitoh (2016) telah disetujui oleh Komite Etik FK UII dengan persetujuan etik nomor 03/Ka.Kom.Et/70/KE/II/2016 (terlampir).

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar malondialdehid (MDA) jantung tikus wistar yang diinduksi mentega putih dengan perbandingan terhadap pakan standar sebesar 1:5 dan 1:10. Sebanyak 24 organ jantung tikus wistar dari 4 kelompok yaitu K-, K+, P1, dan P2 diukur kadar MDA masing-masing kelompok menggunakan metode TBARS dengan prinsip spektrofotometri. Setelah dilakukan uji tersebut didapatkan hasil kadar MDA jantung tikus wistar sebagaimana yang ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pengukuran Kadar MDA Jantung Tikus Wistar

	Kelompok	Kadar MDA (nmol/g)
K-	1	1.13
	2	1.17
	3	1.04
	4	1.00
	5	1.09
	6	1.22
K+	1	6.31
	2	6.27
	3	6.84
	4	6.01
	5	6.18
	6	6.10
P1	1	4.31
	2	4.01
	3	4.27
	4	4.40
	5	4.62
	6	4.22
P2	1	3.48
	2	3.79
	3	4.05
	4	3.61
	5	3.44
	6	3.53

Data yang telah ditampilkan pada tabel 3 kemudian diuji normalitasnya menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan didapatkan hasil sebagaimana yang ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Normalitas Data

Kelompok	Nilai p
K-	0,968
K+	0,129
P1	0,938
P2	0,271

Dari tabel 4 didapatkan hasil bahwa keempat kelompok memiliki nilai $p > 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa data seluruh kelompok terdistribusi secara normal. Selanjutnya dilakukan uji untuk mengetahui varian data. Hasil *Test of Homogeneity of Variance* menunjukkan nilai p sebesar 0,387 (terlampir). Ini berarti data tersebut memiliki varian yang sama. Jika data terdistribusi normal dan varian data yang ditampilkan sama, maka uji komparatif yang dilakukan adalah uji *One Way ANOVA* dengan *post hoc* Bonferroni (Dahlan, 2014).

Setelah dilakukan uji *One Way ANOVA* didapatkan hasil sebagaimana yang ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Perbandingan Kadar MDA Antarkelompok

	n	Rerata \pm SD (nmol/g)	Nilai p	
Kelompok	K-	6	$1,11 \pm 0,08$	$< 0,001$
	K+	6	$6,29 \pm 0,29$	$< 0,001$
	P1	6	$4,31 \pm 0,20$	$< 0,001$
	P2	6	$3,65 \pm 0,23$	$< 0,001$

Significancy ANOVA menunjukkan angka $< 0,001$ sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok yang mempunyai rerata kadar MDA yang berbeda bermakna. Selanjutnya dilakukan analisis *post hoc* Bonferroni untuk mengetahui antarkelompok mana yang memiliki perbedaan. Hasil analisis ini ditampilkan pada tabel 6.

Tabel 6. Analisis *post hoc* Perbandingan Kadar MDA Antarkelompok

	Perbedaan rerata	IK95%		Nilai p
		Minimum	Maksimum	
K+ vs K-	5,18	4,81	5,54	< 0,001
K+ vs P1	1,98	1,61	2,35	< 0,001
K+ vs P2	2,64	2,27	3,00	< 0,001
P1 vs K-	3,20	2,83	3,56	< 0,001
P1 vs P2	0,66	0,29	1,02	< 0,001
P2 vs K-	2,54	2,18	2,91	< 0,001

Dari tabel diatas diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan secara statistik antara kelompok K+ dan K-, K+ dan P1, K+ dan P2, P1 dan K-, P1 dan P2, serta P2 dan K- dengan nilai $p < 0,001$ dan interval kepercayaan (IK) tidak mencakup angka nol. Selain itu, dari data perbedaan nilai rerata diatas dapat disimpulkan bahwa urutan peningkatan kadar MDA pada kelompok tikus adalah $K+ > P1 > P2 > K-$.

4.2. Pembahasan

Pengukuran kadar MDA pada suatu organ dilakukan untuk mengetahui tingkat stres oksidatif yang terjadi pada organ tersebut. Semakin tinggi kadar MDA dalam suatu organ maka semakin tinggi pula tingkat stres oksidatif yang terjadi. Pada penelitian ini menunjukkan hasil bahwa peningkatan dosis jumlah mentega putih sejalan dengan peningkatan kadar MDA organ jantung tikus wistar. Hal ini ditunjukkan oleh kadar MDA jantung kelompok P1 yang mendapat perbandingan dosis mentega putih dengan pakan standar sebesar 1:5 lebih tinggi dibandingkan kadar MDA jantung kelompok P2 yang mendapatkan perbandingan dosis mentega putih dengan pakan standar sebesar 1:10. Namun peningkatan MDA yang terjadi pada kelompok P1 tidak lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok K+ yang mendapatkan pakan tinggi lemak standar.

Peningkatan kadar MDA pada kelompok perlakuan ini diperantarai oleh keadaan hiperkolesterolemia yang terjadi akibat peningkatan asupan lemak. Nurmasitoh dan Pramaningtyas (2015) menjelaskan bahwa asupan lemak yang cukup tinggi yang didapat dari pencampuran antara mentega putih dengan pakan

standar dengan dosis berturut-turut 4 mg dan 20 mg (1:5) yang diinduksi selama 14 hari telah dapat meningkatkan nilai rerata kadar kolesterol serum tikus wistar menjadi 257,8 mg/dL. Selain itu, hasil penelitian yang dilakukan oleh Noeman *et al.* (2011) menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dengan kadar lemak 46% yang berasal dari minyak jagung dan minyak daging sapi selama 16 minggu memiliki nilai rerata kadar kolesterol yang lebih tinggi dari kelompok kontrol dengan nilai sebesar 3,27 mmol/L dan diikuti pula dengan peningkatan kadar MDA jantung dengan nilai rerata sebesar 48.99 nmol/g jaringan basah jantung dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Taha *et al.* (2014) dimana tikus yang diinduksi hiperkolesterolemia menggunakan triton WR-1339 dengan dosis 250mg/KgBB tiga kali seminggu selama 3 minggu telah mampu meningkatkan rerata kadar kolesterol serum menjadi 311,5 mg/dL jika dibandingkan dengan kontrol. Kadar MDA jantung juga mengalami peningkatan pada kelompok hiperkolesterol ini dengan kadar rerata MDA jantung sebesar 47,87 nmol/g. Prasad *et al.* (2014) juga telah membuktikan bahwa terjadi peningkatan kadar MDA jantung kelinci yang diberi pakan tinggi lemak yang didapat dari pencampuran pakan standar dengan 0,25% kolesterol sebesar 3,16 kali lipat dari kelompok kontrol setelah perlakuan selama 2 bulan.

Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Sozer (2015) dimana kelinci yang diberi pakan tinggi kolesterol dengan cara mencampurkan kolesterol 1% pada pakan standar selama 8 minggu telah mampu meningkatkan rerata kadar kolesterol serum menjadi 349,50 mg/dL dan juga meningkatkan MDA jantung kelinci dengan nilai rerata sebesar 3,28 nmol/g. Selain itu peningkatan MDA juga terjadi pada serum dengan nilai rerata sebesar 4,47 mg/dL jika dibandingkan kelompok kontrol.

Penelitian yang dilakukan oleh Bhosale *et al.* (2012) dimana tikus yang diberi pakan standar yang dicampur dengan kolesterol 0,75 gr% dan garam empedu 1,5 gr% telah mampu meningkatkan kadar kolesterol serum total dengan kadar rerata sebesar 303,52 mg/dl dan juga diikuti dengan peningkatan kadar MDA serum

dengan nilai rerata sebesar 3,47 nmol/ml jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Peningkatan kadar MDA pada organ jantung yang diperantarai oleh kondisi hiperkolesterolemia merupakan akibat langsung dari penurunan jumlah microRNA 25 pada sel otot jantung. MicroRNA 25 merupakan nonkoding RNA yang berfungsi untuk menghentikan proses *post*-transkripsi pada berbagai macam gen target. Salah satu gen target dari miRNA 25 adalah NADPH oksidase 4 (NOX4) yang berfungsi mentranskripsikan enzim NADPH oksidase. Jika kadar miRNA 25 dalam kardiomyosit berkurang maka level transkripsi NOX4 akan meningkat. Peningkatan level transkripsi tersebut akan meningkatkan aktivitas NADPH oksidase yang berakibat pada meningkatnya level *superoxide* yang merupakan oksidan dalam kardiomyosit (Csonka *et al.*, 2015)

Peningkatan kadar oksidan yang melebihi kadar antioksidan dalam suatu organ menyebabkan terjadinya kondisi stres oksidatif pada organ tersebut. Pada kondisi ini, radikal bebas dalam tubuh sangat mudah untuk bereaksi dengan berbagai molekul yang ada pada struktur sel seperti reseptor, pompa ion, dan molekul lain seperti enzim. Hal yang paling penting dari dampak radikal bebas adalah terjadinya reaksi peroksidasi lipid pada sel-sel tubuh. Peroksidasi lipid merupakan reaksi kompleks yang terjadi antara asam lemak tak jenuh penyusun membran sel dan radikal bebas yang terdapat dalam tubuh. Reaksi ini akan merusak struktur membran sel, menghancurkan ruang dalam sel sehingga merangsang sel untuk mengeluarkan enzim dari lisosom yang menyebabkan autolisis pada sel tersebut (Simic *et al.*, 1999). Begitu pula yang terjadi pada kardiomyosit. Peroksidasi lipid yang terjadi membuat struktur membran sel yang terdiri dari lemak dan protein menjadi rusak akibat dari perubahan oksidatif karena peningkatan jumlah radikal bebas. Hal ini menyebabkan sel tidak dapat menjalankan fungsinya dengan baik. Peningkatan peroksidasi lipid yang terjadi di kardiomyosit juga dapat disebabkan karena peningkatan substrat lemak di kardiomyosit tersebut sehingga membuat kardiomyosit menjadi target radikal bebas untuk mengoksidasi lemak yang ada. Kejadian ini akan menyebabkan proses peroksidasi lipid terus berjalan (Vincent *et al.*, 2006).

Peningkatan jumlah radikal bebas juga dikaitkan dengan penurunan jumlah enzim antioksidan. Kadar kolesterol yang melebihi nilai normal akan menyebabkan penurunan jumlah enzim antioksidan dalam tubuh seperti *catalase* (CAT) dan *superoxide dismutase* (SOD). Jumlah yang tidak seimbang ini membuat zat radikal bebas semakin banyak dalam tubuh sehingga stres oksidatif berlangsung secara terus-menerus dan menyebabkan reaksi peroksidasi lipid yang berkelanjutan (Young dan Woodside, 2011). Peningkatan reaksi peroksidasi lipid akan meningkatkan jumlah produk akhir dari reaksinya yang berupa senyawa malondialdehid (MDA) yang dapat diukur menggunakan reaksi TBARS sekaligus sebagai penanda tingkat stres oksidatif yang terjadi pada suatu organ (Ayala *et al.*, 2014).

4.3. Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

- a. Subjek pada penelitian ini menggunakan bahan biologi tersimpan sehingga penelitian ini tidak dapat menentukan kadar kolesterol serum sebagai data yang akan memperkuat hasil penelitian.
- b. Penelitian hanya menunjukkan hubungan antara dosis mentega putih dengan peningkatan kadar MDA jantung tetapi tidak dapat menunjukkan tingkat kerusakan jantung akibat peningkatan kadar MDA tersebut.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan hasil analisis data mengenai kadar MDA jantung tikus wistar yang dilakukan pada masing-masing kelompok tikus maka dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan kadar MDA jantung tikus wistar yang diinduksi mentega putih.

5.2. Saran

Berdasarkan hasil yang telah dipaparkan maka penulis dapat memberikan beberapa saran sebagai berikut.

- a. Perlu dilakukan penelitian mengenai mekanisme lain yang dapat meningkatkan kadar MDA jantung sebagai penanda stres oksidatif yang terjadi pada organ jantung.
- b. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui seberapa besar kerusakan kardiomyosit akibat peningkatan kadar MDA jantung tikus.
- c. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai upaya untuk mengurangi dampak buruk akibat peningkatan kadar MDA jantung yang disebabkan oleh kondisi hiperkolesterolemia akibat konsumsi mentega putih.

DAFTAR PUSTAKA

- Ayala, A., Munoz, M.F., Arguelles, S. 2014. Lipid peroxidation : Production, Metabolism, and Signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-onenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 1-31.
- Bender, A.D., Murray, R.K., Botham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W., Weil, P.A. 2009. *Harper's Illustrated Biochemistry*. McGraw-Hills. Philadelphia.
- Bhosale, R.R., Jaju, J.B., Padwal, S.L., Jadhar, R.R., Deshmukh, V.S. 2012. Lipid Lowering and Antioxidant Potential of *Asparagus racemosus* in Hyperlipidemic Rats. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 1:3. 168-173.
- Courneya, C.A., Parker, M.J. 2011. *Cardiovascular Physiology A Clinical Approach*. Lippincot Williams & Wilkins. Baltimore.
- Csonka, C., Sarkozy, M., Pipicz, M., Dux, L., Csont, T. 2015. Modulation of Hypercholesterolemia-Induced Oxidative/Nitrative stress in The Heart. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. 1-23.
- Dahlan, Sopiudin. 2014. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 6*. Epidemiologi Indonesia. Jakarta.
- Dewi, N.C.P. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kacang Hijau (*Phaseolus radiatus*) terhadap Kadar Kolesterol LDL Serum Tikus Hiperkolesterolemia. *Skripsi*. Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran. Universitas Diponegoro. Semarang.
- D'souza, D., G, S.B., Shetty, S.R., Balan, P. 2012. Estimation of Serum Malondialdehyde in Potentially Malignant Disorders and Post-Antioxidant Treated Patients : A Biochemical Study. *Contemporary Clinical Dentistry*. 3:4. 448-451.
- Harikumar, K., Althaf, S.A., Kumar, B.K., Ramunaik, M., Suvarna, C.H. 2013. A Review On Hiperlipidemic. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*. 3:4. 59-71.
- Herman, R.B. 2009. *Buku Ajar Fisiologi Jantung*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Ho, E., Galougahi, K.K., Liu, C., Bhindi, R., Figtree, G.A. 2013. Biological Markers of Oxidative Stress : Applications to Cardiovasculer Research and Practice. *Redox Biology*. 1. 483-491.
- Huang, Y., Walker, K.E., Hanley, F., Narula, J., Houser, S.R., Tulenko, T.N. 2004. Cardiac Systolic and Diastolic Dysfunction After A Cholesterol-Rich Diet. *Circulation*. 109:1. 97-102.

- Kemenkes. 2014. *Situasi Kesehatan Jantung Mari Menuju Masa Muda Sehat, Hari Tua Nikmat, Tanpa PTM dengan Perilaku Cerdik*. Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. Jakarta.
- Kiran, S. 2012. *Human Anatomy A Dissection Manual*. Jaypee Brothers Medical Publishers. New Delhi.
- Klabunde, R.E. 2012. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincot Williams & Wilkins. Baltimore.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C. 2013. *Robbins Basic Pathology 9th Edition*. Elsevier Saunders. Philadelphia.
- Loscalzo, J. 2013. *Harrison's Cardiovascular Medicine*. McGraw-Hill. China.
- Moore, K.L., Dalley, A.F., Agur, A.M.R. 2010. *Clinically Oriented Anatomy (6th edition)*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. 2011. *ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference*.
- Noeman, S.A., Hamooda, H.E., Baalash, A.A. 2011. Biochemical Study of Oxidative Stress Markers in The Liver, Kidney, and Heart of High Fat Diet Induced Obesity in Rats. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 3:17. 1-8.
- Nurmasitoh, T., Pramaningtyas, M.D. 2015. Honey Improves Lipid Profile of Diet-induced Hypercholesterolemic Rats. *Universa Medicina*. 34:3. 177-186.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. 1979. Assay for Lipid Peroxidation in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Analytical Biochemistry*. 95:2. 351-358.
- O'Brien, R.D. 2004. *Fats and Oils : Formulating and Processing for Application*. CRC Press LLC. Boca Raton.
- Paulsen, P., Waschke, J. 2010. *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen*. Pendit, U.B., et al. (alih bahasa). 2010. Penerbit Buku kedokteran EGC. Jakarta.
- Pontang, G.S., Johan, A., Subagio, H.W. 2014. Efek Pemberian Chlorophyllin terhadap Kadar Nitric Oxide dan Malondialdehid Tikus Hiperkolesterolemia. *Jurnal Gizi Indonesia*. 3:1. 26-31.
- Prasad, K., McNair, E.D., Casper-Bell, G., Qureshi, A.M. 2014. Vitamin E Doesn't Regress Hypercholesterolemia-induced Oxidative Stress in Heart. *Mol Cell Biochem*. 391. 211-216.
- Putri, Yunita E.K. 2015. Pengaruh Natto Kedelai Hitam (*Glycine soja* L.) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Hepar Mencit yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. *Skripsi*. Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Negeri Malang. Malang.

- Rilantono, L.I., Baraas, F., Karo, S.K., Roebiono, P.S. 2001. *Buku Ajar Kardiologi*. Gaya Baru. Jakarta.
- Robin., Kumar. 2012. *Pathologic Basis of Disease (8th edition)*. Elsevier Saunders : China.
- Setiantiningrum, M., Rehatta, T. 2014. Definisi Etiopatogenesis dan Diagnosis Kardiomiopati Peripartum. *Continuing Medical Education*. 41:7. 492-496.
- Setiawan, B., Suhartono, E. 2007. Peroksidasi Lipid dan Penyakit Terkait Stres Oksidatif pada Bayi Prematur. *Maj Kedokt Indon*. 57:1. 10-14.
- Sherwood, L. 2007. *Human Physiology from Cells to Systems*. Brooks/Cole. Belmont.
- Shohag, M.H., Ullah, M.A., Azad, M.A., Islam, M.S., Qusar, S., Shahid, S.F., et al. 2012. Serum Antioxidant Vitamins and Malondialdehyde Levels in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *German Journal of Psychiatry*. 15:1. 10-14.
- Simic, V.D., Simic, T.P., Oka, J.M. 1999. Free Radicals in Cardiovascular Diseases. *The Scientific Journal of Facta Universitatis Medicine and Biology*. 6:1. 11-22.
- Sozer, Volkan. 2015. Ameliorative Effect of Statin Therapy on Oxidative Damage in Heart Tissue of Hypercholesterolemic Rabbits. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 29. 558-566.
- Syamsudin. 2013. *Nutrasetikal*. Graha Ilmu. Yogyakarta.
- Taha, N.M., Mandour, A.A., Lebda, M.A. 2014. Antioxidative and Cardio-Protective Effects of Ethanolic Extract of Ginger on Triton WR-1339 Induced Hypercholesterolemia in Rats. *International Journal of Chemical Research*. 6:1. 153-158.
- Tortora, G.J., Derrickson, B. 2009. *Principal of Anatomy and Physiology*. Jhon Wiley. New York.
- Varga, Z.V., Kupai, K., Szucs, G., Gaspar, R., Paloczi, J., Farago, N., et al. 2013. MicroRNA-25-dependent Up-regulation of NADPH Oxidase 4 (NOX4) Mediates Hypercholesterolemia-induced Oxidative/Nitrative Stress and Subsequent Dysfunction in The Heart. *Journal of Moleculer and Cellular Cardiology*. 62. 111-121.
- Vincent, H.K., Taylor, A.G. 2006. Biomarker and Potential Mechanisms of Obesity-induced Oxidant Stress in Human. *Int J Obs*. 30. 400.
- Winarno, F.G. 2002. *Kimia Pangan dan Gizi*. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Wulandari, D.Y. 2012. Kadar malondialdehid (MDA) dan Gambaran Histopatologi Organ Hepar pada Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*)

Hiperkolesterolemia setelah Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra L.miq*). *Skripsi*. Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Brawijaya. Malang.

Young, I.S., Woodside, J.N. 2001. Antioxidants in Health and Diseases. *J Chin Pathol*. 54. 176-186.

LAMPIRAN

1. *Ethical Clearance* Pramaningtyas dan Nurmasitoh (2016)


UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
Sekretariat : Jl. Kalirejo Km. 14,5 YOGYAKARTA 55584
Telp. (0274) 896444 ext. 2000 Fax. (0274) 896444 ext. 2007, E-mail : ka.fk@uii-yobon.co.id

Nomor : 03/Ka.Kom.Et/70/KE/II/2016

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Efek Pemberian Mentega Putih Berbagai Dosis sebagai Induksi Hiperkolesterolemia terhadap Profil Lipid dan Perlemakan Sel Hepar Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)."

Peneliti Utama dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc.
Principal Investigator

Nama Institusi Program Studi Pendidikan Dokter FK UII
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
and approved the above-mentioned protocol.

Yogyakarta, 3 Februari 2016
Ketua
Chairman

Dr. Dra. Widyatun Lestarihyana, Apt.

***Ethical Approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan**
****Peneliti berkewajiban**

1. Menjaga kehadiran kuantitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila:
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini ethical clearance harus dipapanggih
 - b. Penelitian berhenti di tangan jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (serious adverse events)
4. Peserta tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan informed consent

2. Ethical Clearance Penelitian



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
 Sekretariat : Jl. Kaliurang Km. 14,5 YOGYAKARTA 55584
 Telp. (0274) 898444 ext. 2060 Fax. (0274) 898444 ext. 2007; E-mail : ke.fkuii@yahoo.co.id

Nomor : 05/Ka.Kom.Et/70/KE/XII/2016

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Pengaruh Pemberian Mentega Putih terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Jantung Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)."

Peneliti Utama : Teguh Sulistiyanto
Principal Investigator

Nama Institusi : Program Studi Pendidikan Dokter FK UII
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
and approved the above-mentioned protocol.

Yogyakarta, 9 Desember 2016
 Ketua
 Chairman
 Prof. Dr. Dra. Wiryatun Lestariyana, Apt



***Ethical Approval** berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan
****Peneliti berkewajiban**

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tangan jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*

3. Instrumen Penelitian



4. Hasil Pengukuran MDA

No	Kode	Abs	Jantung MDA nmol/mlgr
1	K (-).1	0,026	1,13
2	K (-).2	0,027	1,17
3	K (-).3	0,024	1,04
4	K (-).4	0,023	1,00
5	K (-).5	0,025	1,09
6	K (-).6	0,028	<u>1,22</u>
7	K (-).7	0,030	1,30
8	K (+).1	0,145	6,31
9	K (+).2	0,144	6,27
10	K (+).3	0,157	6,84
11	K (+).4	0,138	6,01
12	K (+).5	0,142	6,18
13	K (+).6	0,140	<u>6,10</u>
14	K (+).7	0,139	6,05
15	P2.2	0,099	4,31
16	P2.3	0,092	4,01
17	P2.4	0,098	4,27
18	P2.5	0,101	4,40
19	P2.6	0,106	4,62
20	P2.7	0,097	4,22
21	P3.1	0,080	3,48
22	P3.2	0,087	3,79
23	P3.4	0,093	4,05
24	P3.5	0,083	3,61
25	P3.6	0,079	3,44
26	P3.7	0,081	3,53
		Cont	Abs
		0	0,021
		375	0,048
		750	0,081
		1500	0,158
		3000	0,256
			0,0229500
			0,0000799

5. Hasil Analisis Data

Descriptives

Kode_tikus		Statistic	Std. Error
	Mean	1.1083	.03341
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	1.0225	
	Upper Bound	1.1942	
	5% Trimmed Mean	1.1081	
	Median	1.1100	
	Variance	.007	
K(-)	Std. Deviation	.08183	
	Minimum	1.00	
	Maximum	1.22	
	Range	.22	
Kadar_mda_jantung_tikus	Interquartile Range	.15	
	Skewness	.022	.845
	Kurtosis	-1.102	1.741
	Mean	6.2850	.11969
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	5.9773	
	Upper Bound	6.5927	
	5% Trimmed Mean	6.2694	
K(+)	Median	6.2250	
	Variance	.086	
	Std. Deviation	.29317	
	Minimum	6.01	

		Maximum	6.84	
		Range	.83	
		Interquartile Range	.37	
		Skewness	1.699	.845
		Kurtosis	3.405	1.741
		Mean	4.3050	.08241
		95% Confidence Lower Bound	4.0932	
		Interval for Mean Upper Bound	4.5168	
		5% Trimmed Mean	4.3039	
		Median	4.2900	
		Variance	.041	
	P(1)	Std. Deviation	.20187	
		Minimum	4.01	
		Maximum	4.62	
		Range	.61	
		Interquartile Range	.29	
		Skewness	.211	.845
		Kurtosis	1.150	1.741
		Mean	3.6500	.09462
		95% Confidence Lower Bound	3.4068	
		Interval for Mean Upper Bound	3.8932	
	P(2)	5% Trimmed Mean	3.6394	
		Median	3.5700	
		Variance	.054	

Std. Deviation	.23178	
Minimum	3.44	
Maximum	4.05	
Range	.61	
Interquartile Range	.39	
Skewness	1.223	.845
Kurtosis	.778	1.741

Tests of Normality

Kode_tikus	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk	
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df
K(-)	.131	6	.200 [*]	.984	6
Kadar_mda_jantung_tikus K(+)	.299	6	.100	.839	6
P(1)	.170	6	.200 [*]	.977	6
P(2)	.235	6	.200 [*]	.880	6

Tests of Normality

Kode_tikus	Shapiro-Wilk ^a
	Sig.
K(-)	.968
Kadar_mda_jantung_tikus K(+)	.129
P(1)	.938
P(2)	.271

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Oneway

Notes	
Output Created	20-JAN-2017 21:11:12
Comments	
Input	F:\Kedokteran\KTI tercintaaaaahhh\KTI.sav
	DataSet0
	<none>
	<none>
	<none>
	N of Rows in Working Data 24
	File
	Definition of Missing
Missing Value Handling	User-defined missing values are treated as missing.
	Statistics for each analysis are based on cases with no missing data for any variable in the analysis.
	Cases Used
Syntax	ONEWAY Kadar_mda_jantung_tikus BY Kode_tikus /STATISTICS HOMOGENEITY /MISSING ANALYSIS /POSTHOC=BONFERRONI ALPHA(0.05).
Resources	Processor Time 00:00:00.02
	Elapsed Time 00:00:00.01

[DataSet0] F:\Kedokteran\KTI tercintaaaaahhh\KTI.sav

Test of Homogeneity of Variances

Kadar_mda_jantung_tikus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.062	3	20	.387

ANOVA

Kadar_mda_jantung_tikus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	82.154	3	27.385	585.402	.000
Within Groups	.936	20	.047		
Total	83.089	23			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kadar_mda_jantung_tikus

Bonferroni

(I) Kode_tikus	(J) Kode_tikus	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K(-)	K(+)	-5.17667*	.12487	.000	-5.5422	-4.8112
	P(1)	-3.19667*	.12487	.000	-3.5622	-2.8312
	P(2)	-2.54167*	.12487	.000	-2.9072	-2.1762
K(+)	K(-)	5.17667*	.12487	.000	4.8112	5.5422
	P(1)	1.98000*	.12487	.000	1.6145	2.3455
	P(2)	2.63500*	.12487	.000	2.2695	3.0005
P(1)	K(-)	3.19667*	.12487	.000	2.8312	3.5622
	K(+)	-1.98000*	.12487	.000	-2.3455	-1.6145
	P(2)	.65500*	.12487	.000	.2895	1.0205
P(2)	K(-)	2.54167*	.12487	.000	2.1762	2.9072
	K(+)	-2.63500*	.12487	.000	-3.0005	-2.2695
	P(1)	-.65500*	.12487	.000	-1.0205	-.2895

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.