



**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS LATIHAN FISIK DAN
PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP
HISTOPATOLOGI SEL BUSA AORTA ABDOMINALIS PADA
MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES**

SKRIPSI

TIKA HAMIDAH APRILIANA NAI

1510211092

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL "VETERAN" JAKARTA

FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

2019



**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS LATIHAN FISIK DAN
PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP
HISTOPATOLOGI SEL BUSA AORTA ABDOMINALIS PADA
MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Gelar Sarjana Kedokteran**

**TIKA HAMIDAH APRILIANA NAI
1510211092**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL "VETERAN" JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
2019**

PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya sendiri dan semua sumber yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Tika Hamidah Apriliana Nai

NRP : 1510211092

Tanggal : 6 Februari 2019

Bilamana dikemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 6 Februari 2019

Yang Menyatakan,



(Tika Hamidah Apriliana Nai)

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tika Hamidah Apriliana Nai

NRP : 1510211092

Fakultas : Kedokteran

Program Studi : Sarjana Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta Hak Bebas Royalti Noneklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya saya yang berjudul: “PERBANDINGAN EFEKTIVITAS LATIHAN FISIK DAN PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP HISTOPATOLOGI SEL BUSA AORTA ABDOMINALIS PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES”.

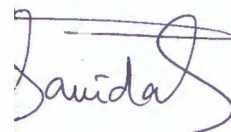
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Dengan demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada Tanggal : 6 Februari 2019

Yang Menyatakan,



(Tika Hamidah Apriliana Nai)

PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Tika Hamidah Apriliana Nai
NRP : 1510211092
Program Studi : Sarjana Kedokteran
Judul Skripsi : Perbandingan Efektivitas Latihan Fisik Dan Pemberian Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Histopatologi Sel Busa Aorta Abdominalis Pada Model Tikus Hiperkolesterolemia-Diabetes.

Telah berhasil dipertahankan di depan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta.



dr. Muttia Amalia, M. Biomed. -

Ketua Penguji



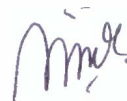
dr. Wahyunia Likhayati, M. Biomed. -

Pembimbing I



dr. Yuni Setyaningsih, M. Biomed. -

Pembimbing II



dr. Niniek Hardini, Sp.PA. -

Ketua Program Studi

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal Ujian : 6 Februari 2019

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS LATIHAN FISIK DAN PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP HISTOPATOLOGI SEL BUSA AORTA ABDOMINALIS PADA MODEL TIKUS HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

Tika Hamidah Apriliana Nai

Abstrak

Hiperkolesterolemia-diabetes dapat membuat cedera endotel yang dapat berakibat pada pembentukan aterosklerosis yang diawali dengan terbentuknya sel busa. Penelitian ini ingin melihat efektivitas latihan fisik dan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap penurunan sel busa. Penelitian ini menggunakan studi eksperimen dengan rancangan *the post test-only control group design* dengan menggunakan 35 ekor tikus galur wistar yang secara random dibagi ke dalam 7 kelompok masing-masing terdiri dari 5 ekor. Kelompok K1 diberikan pakan standar, K2 diberikan pakan aterogenik dan aloksan, sedangkan kelompok K3, K4, K5, K6, dan K7 diberikan pakan aterogenik dan aloksan lalu diberikan perlakuan sesuai kelompoknya. Kelompok K3 diberikan simvastatin, K4 diberikan metformin, K5 diberikan latihan fisik, K6 diberikan ekstrak daun sirsak (EDS), dan K7 diberikan kombinasi latihan fisik dan EDS. Diakhir penelitian, tikus dieutanasia dan diambil organ aorta untuk dilakukan pembuatan preparat agar melihat gambaran sel busa. Hasil Uji *Kruskall-Wallis* dan Uji *Pos Hoc Mann-Whitney* menunjukkan nilai signifikansi ($p < 0,05$) artinya terdapat perbedaan signifikan antara kelompok K2 dengan K5, K6, K7 sedangkan antara kelompok K3 dan K4 dengan K5, K6, K7 didapatkan ($p > 0,05$). Dapat disimpulkan bahwa latihan fisik, EDS dan kombinasinya memiliki efek untuk menurunkan pembentukan sel busa aterosklerosis.

Kata Kunci: Diabetes, ekstrak daun sirsak, hiperkolesterolemia, latihan fisik, sel busa.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF PHYSICAL TRAINING AND SOURSOP LEAF EXTRACT ON HISTOPATHOLOGY OF THE ABDOMINAL AORTA CELL FOAM IN HYPERCHOLESTEROLEMIA-DIABETIC RATS MODEL

Tika Hamidah Apriliana Nai

Abstract

Hypercholesterolemia-diabetic are able to create endothelial injury that results in formation of atherosclerosis, starting by formation of foam cells. This research aimed to see effectiveness of physical training and soursop (*Annona muricata*) leaves extract in lowering the amount of foam cells. This research was an experimental study which used the post test-only control group design with 35 wistar strain rats which were randomly divided into 7 groups, each consisting of 5 rats. K1 was given standard diet, K2 was given atherogenic diet and alloxan, while K3, K4, K5, K6, and K7 were given atherogenic diet, alloxan, and different treatments based on designed group. K3 was given simvastatin, K4 was given metformin, K5 was given physical training, K6 was given soursop leaves extract (SLE), and K7 was given both physical training and SLE. At the end of research, rats were euthanized and aorta was taken to be made into histology slides and observe foam cells. The result of Kruskal-Wallis and Mann-Whitney Post-Hoc Test yielded ($p < 0,05$), which shows significant difference between K2 and K5, K6, K7 while between K3, K4 and K5, K6, K7 it instead yielded ($p > 0,05$). It was concluded that physical training, SLE, and combination of both have a role in lowering formation of foam cells in atherosclerosis.

Keywords: Diabetic, foam cells, hypercholesterolemia, physical training, soursop leaf extract.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala karunia-Nya sehingga skripsi ini berhasil diselesaikan. Judul yang dipilih dalam penelitian ini yang dilaksanakan sejak bulan September-November tahun 2018 adalah “Perbandingan Efektivitas Latihan Fisik Dan Pemberian Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Histopatologi Sel Busa Aorta Abdominalis Pada Model Tikus Hiperkolesterolemia-Diabetes”. Terima kasih saya ucapkan kepada Dr. dr. Prijo Sidipratomo, SpRad (K)., selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, dr. Wahyunia Likhayati, M. Biomed., dan dr. Yuni Setyaningsih, M. Biomed., selaku dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan banyak saran dan dukungan yang bermanfaat, dr. Muttia Amaliah, M. Biomed., selaku penguji skripsi yang juga telah memberikan banyak saran terhadap penelitian ini. Terima kasih juga saya ucapkan kepada dr. Retno Yulianti, M. Biomed., selaku dosen yang telah memberikan banyak saran dan dukungan yang sangat bermanfaat, Bapak Mumuh Muhidin dan Bapak Dicky Irfazaki selaku laboran Farmakologi dan Terapi, Universitas Padjajaran, Bandung.

Disamping itu, ucapan terima kasih juga kepada Drs. Kadri Danreng, M. M (Ayah), Rusmiati, S. E (Ibu), dan Ruri Muhammad, S. Pd (Kakak) serta seluruh keluarga yang tidak henti-hentinya memberikan penulis semangat dan doa. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Muh. Kharji Muhajir, S.IP., Atika Dwi Putri, Aghnia Nafila, Dena Triana, Dea Sudiatika, Fiorentina, Ferrany Tifla, Latifa Aulia, Muh. Ilham, Siti Nurmala, Shabrina, Triandini, dan Wahyu Tri, serta seluruh teman-teman angkatan 2015 yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu.

Jakarta, 6 Februari 2018

Tika Hamidah Apriliana Nai

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
PENGESAHAN	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR BAGAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR GRAFIK.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Landasan teori	5
II.1.1 Kolesterol	5
II.1.2 Diabetes Melitus	12
II.1.3 Aterosklerosis	17
II.1.4 Latihan Fisik.....	22
II.1.5 Daun Sirsak	26
II.1.6 Aorta	28
II.1.7 Aloksan.....	28
II.2 Penelitian Terkait Sebelumnya.....	30
II.3 Kerangka Teori.....	32
II.4 Kerangka Konsep	33
II.5 Hipotesis Penelitian	33
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
III.1 Jenis Penelitian.....	34
III.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	34
III.3 Subjek Penelitian	34
III.4 Kriteria Retriksi.....	34
III.5 Besar Sampel.....	35
III.6 Variabel Penelitian	36
III.7 Definisi Operasional	38

III.8 Instrumen Penelitian.....	39
III.9 Alur Penelitian	40
III.10 Persiapan Penelitian	41
III.11 Cara Pembuatan Ekstrak Daun Sirsak.....	42
III.12 Komposisi Pembuatan Pakan.....	42
III.13 Cara Menghitung Dosis Aloksan	43
III.14 Cara Menghitung Dosis Simvastatin.....	43
III.15 Cara Menghitung Dosis Metformin	43
III.16 Cara Menghitung Dosis Ekstrak Daun Sirsak.....	44
III.17 Cara Perlakuan Latihan Fisik	44
III.18 Cara Pembuatan Pembuatan Preparat	45
III.19 Cara Menghitung Jumlah Sel Busa.....	46
III.20 Teknik Pengumpulan Data	46
III.21 Teknik Analisa Data.....	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
IV.1 Hasil Penelitian	48
IV.1.1 Hasil Berat Badan, Glukosa Darah, Dan Kolesterol Darah Setelah Induksi Pakan 5 Minggu	48
IV.1.3 Hasil Berat Badan, Glukosa Darah, Dan Kolesterol Darah Setelah Pemberian Perlakuan Selama 3 Minggu	50
IV.1.3 Perubahan Berat Badan, Glukosa Darah, Dan Kolesterol Darah Saat Pemberian Pakan 5 Minggu Dan Setelah Perlakuan 3 Minggu ...	52
IV.1.4 Hasil Jumlah Sel Busa Aorta Abdominalis.....	53
IV.1.5 Hasil Grafik Berat Badan Setelah 5 Minggu Pemberian Pakan Aterogenik, Berat Badan Setelah 3 Minggu Perlakuan, Dan Sel Busa.	56
IV.1.6 Hasil Grafik Glukosa Darah Setelah 5 Minggu Pemberian Pakan Aterogenik, Glukosa Darah Setelah 3 Minggu Perlakuan, Dan Sel Busa.....	57
IV.1.7 Hasil Grafik Kolesterol Darah Setelah 5 Minggu Pemberian Pakan Aterogenik, Kolesterol Darah Setelah 3 Minggu Perlakuan, Dan Sel Busa.....	58
IV.2 Analisis Statistik	59
IV.2.1 Uji Normalitas	59
IV.2.2 Uji Varians	60
IV.2.3 Uji <i>Kruskall Wallis</i>	60
IV.2.4 Uji <i>Mann Whitney</i>	61
IV.3 Pembahasan.....	63
IV.4 Keterbatasan Penelitian.....	70
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
V.1 Kesimpulan	72
V.2 Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA	73
RIWAYAT HIDUP	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Komposisi Makanan Untuk Hiperkolesterolemia	11
Tabel 2	Penelitian Terkait Yang Pernah Dilakukan	30
Tabel 3	Definisi Operasional	38
Tabel 4	Hasil Berat Badan, Glukosa Darah, Dan Kolesterol Darah Setelah Induksi Pakan Dan Aloksan Pada Minggu Ke 5.....	48
Tabel 5	Hasil Berat Badan, Glukosa Darah, Dan Kolesterol Darah Setelah Pemberian Perlakuan Pada Minggu Ke 8.....	50
Tabel 6	Perubahan Berat Badan, Glukosa Darah, Dan Kolesterol Darah Saat Pemberian Pakan 5 Minggu Dan Setelah Perlakuan 3 Minggu	52
Tabel 7	Hasil Jumlah Sel Busa Aorta Abdominalis Pada Minggu Ke 8.....	53
Tabel 8	Uji Normalitas Efektivitas Dari Latihan Fisik Dan Pemberian Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Histopatologi Sel Busa Aorta Abdominalis.....	59
Tabel 9	Uji Varians Efektivitas Dari Latihan Fisik Dan Pemberian Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Histopatologi Sel Busa Aorta Abdominalis	60
Tabel 10	Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Efektivitas Dari Latihan Fisik Dan Pemberian Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Histopatologi Sel Busa Aorta Abdominalis	60
Tabel 11	Uji <i>Mann-Whitney</i>	61

DAFTAR BAGAN

Bagan 1	Ringkasan Pembentukan Kolesterol	5
Bagan 2	Kerangka Teori.....	32
Bagan 3	Kerangka Konsep	33
Bagan 4	Alur Penelitian	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Transpor Kolesterol.....	8
Gambar 2	Homeostasis Kolesterol Dan <i>Reverse Cholesterol Transport</i> ...	9
Gambar 3	Lapisan Intima Yang Memiliki Beberapa Sel Busa (Pulasan H&E)	21
Gambar 4	Interaksi Selular Pada Aterosklerosis	21
Gambar 5	Aorta Manusia Pulasan H&E	28
Gambar 6	Gambaran Histopatologi Sel Busa Pada Preparat Aorta Abdominalis Pada Model Tikus Hiperkolesterolemia-Diabetes Setelah Perlakuan	55

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1	Hasil Grafik Berat Badan Setelah 5 Minggu Pemberian Pakan Aterogenik, Berat Badan Setelah 3 Minggu Perlakuan, Dan Sel Busa	56
Grafik 2	Hasil Grafik Glukosa Darah Setelah 5 Minggu Pemberian Pakan Aterogenik, Glukosa Darah Setelah 3 Minggu Perlakuan, Dan Sel Busa	57
Grafik 3	Hasil Grafik Kolesterol Darah Setelah 5 Minggu Pemberian Pakan Aterogenik, Kolesterol Darah Setelah 3 Minggu Perlakuan, Dan Sel Busa	58

DAFTAR SINGKATAN

ABCA1	: <i>ATP Binding Cassete Transpor A-1</i>
ABCG1	: <i>ATP-binding cassette A1 and G1 genes</i>
ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
AGE	: <i>Advanced Glycosylation End product</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
AMP	: <i>Adenosine Monophosphate</i>
AP-1	: <i>Activator Protein 1</i>
Apo-A	: <i>Apoprotein-A</i>
Apo-A1	: <i>Apoprotein-A1</i>
Apo A-IV	: <i>Apoprotein-IV</i>
Apo B-48	: <i>Apoprotein B-48</i>
Apo B-100	: <i>Apoprotein B-100</i>
Apo C	: <i>Apoprotein C</i>
Apo E	: <i>Apoprotein E</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
CETP	: <i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i>
CREB`	: <i>CAMP Response Element Binding</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPP-IV	: <i>Dipeptidyl Peptidase-IV</i>
EDS	: <i>Ekstrak Daun Sirsak</i>
GCU	: <i>Glucose, Cholesterol, Uric Acid</i>
GLUT-2	: <i>Glucose transporters-2</i>
GLUT-4	: <i>Glucose transporters-4</i>
GLUT-5	: <i>Glucose transporters-5</i>
GSH	: <i>Glutathion Sulph Hydril/ Glutathion</i>
GSH-px	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
H&E	: <i>Hematoxylin & Eosin</i>
HMG-KoA	: <i>Hydroxymethylglutaryl-KoA</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
IL-1b	: <i>Interleukin 1b</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
K1	: <i>Kelompok Normal</i>
K2	: <i>Kelompok Negatif</i>
K3	: <i>Kelompok Positif 1 diberikan simvastatin</i>
K4	: <i>Kelompok Positif 2 diberikan metformin</i>
K5	: <i>Perlakuan 1 diberikan latihan fisik</i>
K6	: <i>Perlakuan 2 diberikan ekstrak daun sirsak</i>
K7	: <i>Perlakuan 3 diberikan kombinasi latihan fisik dan ekstrak daun</i>

	sirsak
LCAT	: <i>Lecithin Cholesterol Acyl Transferase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LDLr	: <i>Low Density Lipoprotein receptor</i>
LXR	: <i>Liver X Receptor</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i>
MUFA	: <i>Multi Unsaturated Fatty Acid</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
NFkB	: <i>Nuclear Factor k-B</i>
NGSP	: <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
OGG1	: <i>Oxoguanine DNA Glycosylase</i>
PCSK9	: <i>Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9</i>
PERKONI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PERKI	: <i>Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia</i>
PUFA	: <i>Poli Unsaturated Fatty Acid</i>
PPARs	: <i>Peroxisomal Proliferator Activator Receptors</i>
RNS	: <i>Residual Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SGLT-2	: <i>Sodium Glucose Cotransport</i>
SLE	: <i>Soursop Leaves Extract</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
SREBP	: <i>Sterol Regulatory Element Binding Protein</i>
SR-B1	: <i>Scavenger receptor class B type 1</i>
TG	: <i>Trigliserid</i>
TGF1	: <i>Transforming Growth Factor Type 1</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
Th2	: <i>T helper 2</i>
Th2	: <i>T helper 3</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Hasil Output SPSS.	83
Lampiran 2	Hasil Pengukuran	95
Lampiran 3	Surat Persetujuan Etik	98
Lampiran 4	Sertifikat Pengujian	99
Lampiran 5	Dokumentasi Penelitian	100