



**EFEK ANGIOGENESIS LUMBROKINASE TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI JANTUNG TIKUS GALUR
WISTAR HIPERTENSI**

SKRIPSI

Oleh

Sharfina

NIM 112010101082

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2014**



**EFEK ANGIOGENESIS LUMBROKINASE TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI JANTUNG TIKUS GALUR
WISTAR HIPERTENSI**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

Sharfina

NIM 112010101082

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2014**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Kedua orang tuaku, Bapak Edy Susanto dan Ibu Rini Anggrahini;
2. Saudara perempuanku Aathifah;
3. Guru-guruku sejak taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi;
4. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain. Dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap.”

(Terjemahan QS. Al Insyirah : 6-8)^{*)}

^{*)} Departemen Agama Republik Indonesia. 2006. *Al Qur'an dan Terjemahannya*. Jakarta : Pustaka Agung Harapan.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Sharfina

NIM : 112010101082

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Efek Angiogenesis Lumbrokinase terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 31 Oktober 2014

Yang menyatakan,

Sharfina

NIM 112010101082

SKRIPSI

**EFEK ANGIOGENESIS LUMBROKINASE TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI JANTUNG TIKUS GALUR
WISTAR HIPERTENSI**

Oleh

Sharfina

NIM 112010101082

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Suryono, Sp.JP.FIHA

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Arief Suseno, SP.PD

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efek Angiogenesis Lumbrokinase terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi” ini telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada:

Hari , Tanggal : Jumat, 31 Oktober 2014

Tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji :

Penguji I,

Penguji II,

dr. Jane Kosasih, Sp.PA
NIP -

dr. Cholis Abrori, M.Kes, M.Pd.Ked.
NIP 197105211998031003

Penguji III,

Penguji IV,

dr. Suryono, Sp.JP.FIHA
NIP 196910112000031001

dr. Arief Suseno, Sp.PD
NIP -

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M.Kes
NIP 197002141999032001

RINGKASAN

Efek Angiogenesis Lumbrokinase terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi; Sharfina, 102010101082 2014; 76 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Salah satu masalah Penyakit Tidak Menular (PTM) yang menjadi masalah kesehatan serius saat ini adalah hipertensi yang disebut sebagai *the silent killer* dan prevalensinya yang terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun baik di Negara maju maupun Negara berkembang. Dalam keadaan hipertensi terjadi ketidaknormalan dari struktur pembuluh darah sehingga untuk memperbaikinya diperlukan stabilisasi homeostasis vaskular melalui proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis).

ACE Inhibitor telah terbukti dapat membantu proses perbaikan remodeling vaskular dengan pembentukan pembuluh darah baru. Akan tetapi, obat antihipertensi kadang dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, dapat dijadikan alternatif pengobatan yang berasal dari bahan alami. Salah satunya bersumber dari enzim saluran cerna *Lumbricus rubellus* yang disebut enzim Lumbrokinase. Enzim Lumbrokinase dikenal sebagai fibrinolitik dan trombolitik untuk pengobatan trombosis , serta dapat menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi akibat resiko hiperkoagulasi dan protombotik. Kandungan protein yang tinggi pada enzim ini juga diduga berperan seperti protein VEGF (*Vascular Growth Endothelial Factor*) pada proses angiogenesis yang diperlukan untuk stabilisasi homeostasis vaskular.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek angiogenesis dari Lumbrokinase sebagai antihipertensi yang dilihat dari perubahan histopatologi jantung dengan cara membandingkan jumlah pembuluh darah kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Jenis penelitian yang dilakukan dalam penelitian ini adalah *true experimental design*. Sampel yang digunakan adalah tikus putih galur Wistar jantan yang diinduksi hipertensi setelah itu diberikan terapi lumbrokinase. Dosis prednison yang digunakan sebagai induksi hipertensi dalam penelitian ini

adalah dosis 1,5 mg/KgBB/hari dan NaCl 2%. Dosis lumbrokinase yang digunakan sebagai terapi pada kelompok perlakuan adalah 0,5 gram/KgBB/hari.

Data yang diperoleh berupa jumlah pembuluh darah dengan pengamatan 3 lapang pandang pada gambaran histopatologi jantung serta hasil tekanan darah sistolik dan diastolik awal, setelah induksi hipertensi maupun setelah terapi. Kemudian dilakukan analisis statistika dengan uji T. Hasil pengamatan menunjukkan jumlah pembuluh darah pada gambaran histopatologi jantung kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrolnya. Hasil uji statistik dengan uji T, data memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Data tekanan darah menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik dan setelah diuji statistik data memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,005$), sedangkan tekanan darah diastolik tidak mengalami perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian terapi lumbrokinase dapat memberikan efek angiogenesis terhadap gambaran histopatologi jantung tikus galur Wistar yang dibuat hipertensi.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan judul “Efek Angiogenesis Lumbrakinase terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi” ini tanpa suatu hambatan yang berarti.

Karya tulis ini terselesaikan tak lepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr. Enny Suswati, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
3. dr. Suryono, Sp.JP selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Arief Suseno, Sp.PD selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini dan selama perkuliahan;
4. dr. Jane Kosasih, Sp.PA dan dr. Cholis Abrori, M.Kes, M.Pd.Ked sebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Mbak Dini, Mbak Indri, Mas Agus yang telah memberikan bantuan dalam penelitian ini;
6. Bapak Edy Susanto dan Ibu Rini Anggrahini, orang tua tersayang yang telah memberi kasih sayang, doa, bimbingan, dukungan, dan pengorbanan;
7. Aathifah, adikku tersayang yang telah memberikan doa dan kasih sayangnya kepada saya;
8. Rekan kerjaku, Dyah Fitri Aprilina, Cynthia Damayanti, dan Nastiti Putri Ariani atas bantuan, dukungan, dan motivasinya selama penelitian;
9. Sahabat dan motivatorku, Saefudin Adi Raharja, Rina Nur Anisa, Siti Fatimah, Dea Resita Azharini, Robitha Kartika Sari, Luky Mustika Dewi, Dyah Putri H. atas bantuan dan kesabaran mendengarkan setiap keluh kesah dan memberikanku semangat selama belajar di Fakultas Kedokteran Universitas Jember;

10. Seluruh angkatan 2011 (CARDIO) yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Kedokteran;
11. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis mengharap kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat.

Jember, 31 Oktober 2013

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN BIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Hipertensi	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Klasifikasi	5
2.1.3 Patofisiologi.....	6
2.1.4 Gejala Klinis	8
2.1.5 Diagnosis	9
2.1.6 Komplikasi.....	10
2.1.7 Penatalaksanaan	11
2.2 Cacing Tanah Lumbricus Rubelus.....	12
2.2.1 Taksonomi	12

2.2.2 Morfologi.....	13
2.2.3 Distribusi dan Habitat.....	13
2.2.4 Kandungan Kimia dan Manfaat.....	14
2.2.5 Farmakokinetik Lumbrokinase.....	15
2.2.6 Farmakodinamik Lumbrokinase.....	16
2.3 Angiogenesis.....	17
2.4 Kerangka Konseptual.....	21
2.5 Hipotesis Penelitian.....	22
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	23
3.1 Jenis Penelitian.....	23
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	23
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	23
3.4 Variabel Penelitian.....	24
3.5 Definisi Operasional.....	24
3.5.1 Lumbrokinase.....	24
3.5.2 Induksi Hipertensi.....	24
3.5.3 Tekanan Darah Hewan Coba.....	24
3.5.4 Histopatologi Jantung.....	25
3.6 Rancangan Penelitian.....	25
3.7 Alat dan Bahan.....	26
3.7.1 Alat Penelitian.....	26
3.7.2 Bahan Penelitian.....	26
3.8 Prosedur Penelitian.....	26
3.8.1 Adaptasi Hewan Coba.....	26
3.8.2 Pembagian Kelompok Hewan Coba.....	27
3.8.3 Pengukuran Tekanan Darah.....	27
3.8.4 Induksi Hipertensi.....	27
3.8.5 Pemberian Terapi Lumbrokinase.....	27
3.8.6 Pemeriksaan Histopatologi Jantung.....	27
3.9 Analisa Data.....	28
3.10 Alur Penelitian.....	29

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
4.1 Hasil Penelitian.....	30
4.1.1 Hasil Pengukuran Tekanan Darah	30
4.1.2 Gambaran Histopatologi Jantung.....	33
4.2 Analisis Data	
4.2.1 Analisis Data Tekanan Darah	37
4.2.2 Analisis Data Jumlah Pembuluh Darah.....	38
4.3 Pembahasan.....	38
4.3.1 Tekanan Darah.....	39
4.3.2 Gambaran Histopatologi Jantung.....	40
BAB 5. PENUTUP	
5.1 Kesimpulan.....	42
5.2 Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	43
LAMPIRAN.....	47

DAFTAR TABEL

2.1 Klasifikasi hipertensi menurut WHO – ISH 2003	5
2.2 Klasifikasi hipertensi menurut JNC 8	5
3.1 Pembagian kelompok hewan coba	27
4.1 Rata-rata tekanan darah sistolik	30
4.2 Rata-rata tekanan darah diastolik	30
4.3 Hasil penghitungan jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.....	36

DAFTAR GAMBAR

2.1 <i>Lumbricus rubellus</i>	12
2.2 Skema endotel dan proteksi trombosis serta mekanisme kerja lumbrokinase sebagai fibrinolitik	17
2.3 Proses Angiogenesis	20
2.4 Kerangka konseptual penelitian	21
3.1 Skema rancangan penelitian.....	25
3.2 Skema alur penelitian.....	29
4.1 Grafik tekanan darah sistolik kelompok kontrol dan kelompok perlakuan	31
4.2 Grafik tekanan darah diastolik kelompok kontrol dan kelompok perlakuan	31
4.3 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 1 pada kelompok kontrol	33
4.4 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 2 pada kelompok kontrol	34
4.5 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 3 pada kelompok kontrol.....	34
4.6 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 1 pada kelompok perlakuan.....	35
4.7 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 2 pada kelompok perlakuan.....	35
4.8 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 3 pada kelompok perlakuan.....	36
4.5 Diagram batang perbandingan jumlah pembuluh darah baru pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.....	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A. Ethical Clearance	47
Lampiran B. Data Tekanan Darah Kelompok Kontrol.....	49
Lampiran C. Data Tekanan Darah Kelompok Perlakuan	51
Lampiran D. Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi.....	53
Lampiran E. Data Jumlah Pembuluh Darah	60
Lampiran F. Analisis Data Tekanan Darah.....	61
Lampiran G. Analisis Data Jumlah Pembuluh Darah	73
Lampiran H. Dokumentasi Penelitian	75