



**IDENTIFIKASI LESI ATEROSKLEROSIS KORONER PADA
TIKUS WISTAR PUTIH YANG DIINDUKSI *Candida albicans* SUBKUTAN**

SKRIPSI

oleh

**Dewi Anggraini
NIM 121610101083**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**



**IDENTIFIKASI LESI ATEROSKLEROSIS KORONER PADA
TIKUS WISTAR PUTIH YANG DIINDUKSI *Candida albicans* SUBKUTAN**

SKRIPSI

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

Oleh

Dewi Anggraini
NIM 121610101083

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Mama dan Babe saya tercinta, Sri Dumiatin dan Abdul Kamid, yang telah memberikan segala yang terbaik dalam hidup saya;
2. Guru-guru saya sejak sekolah dasar sampai Perguruan Tinggi yang terhormat, yang telah memberikan ilmu dan membimbing dengan sebaik-baiknya, penuh ketulusan dan kesabaran;
3. Almamater Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
4. Bangsa Indonesia.

MOTTO

“Berusaha dan Berdoa”
(Anonim)*



*) Anonim

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Dewi Anggraini

NIM : 121610101083

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Identifikasi Lesi Aterosklerosis Koroner pada Tikus Wistar Putih yang Diinduksi *Candida albicans* Subkutan” 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, April 2016
Yang menyatakan,

Dewi Anggraini
NIM 121610101085

SKRIPSI

**IDENTIFIKASI LESI ATEROSKLEROSIS KORONER PADA
TIKUS WISTAR PUTIH YANG DIINDUKSI *Candida albicans* SUBKUTAN**

Oleh

Dewi Anggraini
NIM 121610101083

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : drg. Happy Harmono, M. Kes
Dosen Pembimbing Anggota : Dr. drg. IDA Susilawati, M. Kes

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Identifikasi Lesi Aterosklerosis Koroner pada Tikus Wistar Putih yang Diinduksi *Candida albicans* Subkutan” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember pada:

hari, tanggal :

tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Ketua, Tim Penguji Anggota,

drg. Leny Rokhma Dewi, Sp.PM
NIP. 760009241

drg. Ayu Mashartini P, Sp.PM
NIP. 198412212009122006

Utama,

Pendamping,

drg. Happy Harmono, M.Kes
NIP. 19670901997021001

Dr. drg. IDA Susilawati, M.Kes
NIP. 196109031986022001

Mengesahkan
Dekan,

drg. Rahardyan Parnaadji, M.Kes., Sp.Prost
NIP. 196901121996011001

RINGKASAN

Identifikasi Lesi Aterosklerosis Koroner pada Tikus Wistar Putih yang Diinduksi *Candida albicans* Subkutan; Dewi Anggraini, 121610101083; 2016: halaman; Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Aterosklerosis merupakan penebalan dinding pembuluh darah bagian dalam yang tidak merata karena inflamasi. Sampai saat ini faktor-faktor yang berperan dalam patogenesis aterosklerosis masih belum dapat dipastikan. Banyak dari pasien aterosklerosis tidak memiliki faktor resiko yang tinggi untuk menderita aterosklerosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi lesi aterosklerosis koroner pada hewan coba tikus Wistar putih setelah dipapar *Candida Albicans* secara subkutan. Inflamasi vaskuler merupakan proses awal terjadinya aterosklerosis yang paling mungkin. Penyebab dari inflamasi merupakan jejas yang memicu terbentuknya plak. Jejas ini dapat disebabkan oleh bakteri, virus maupun jamur. Salah satu jamur oportunistik yaitu *C. albicans* yang dapat masuk ke dalam pembuluh darah dan menginfeksi seluruh tubuh termasuk jantung.

Penelitian ini menggunakan 3 kelompok yang masing-masing berisi 4 sample. Kelompok satu merupakan kelompok kontrol, kelompok dua ialah kelompok *Candida* Subkutan 1 yang diinjeksi *C. Albicans* 10^{-10} CFU/ml secara subkutan pada tengkuk hewan coba, dan kelompok tiga *Candida* subkutan 2 ialah kelompok yang diinjeksi *C. albicans* 10^{-12} CFU/ml. Injeksi dilakukan pada hari ke-1, 4, 9, 16 dan 23 penelitian. Sample dieuthanasia pada minggu ke-5 penelitian. Arteri koroner tikus diambil dan disimpan dalam PBS+Formalin (9:1). Jaringan yang sudah siap (arteri koroner tikus) dilakukan pemrosesan jaringan menggunakan *frozen section*. Jaringan yang telah diproses selanjutnya dilakukan pengecatan menggunakan *picrosirius red* dan sudan IV. Pengamatan dilakukan di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x untuk melihat adanya dungkul, disintegrasi endotel, dan ketebalan dinding arteri koroner tikus pada preparat tersebut. Hasil data yang didapatkan ialah data kuantitatif dan data kualitatif. Data kuantitatif diuji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov,

kemudian diuji homogenitas dengan uji *Levene* dan dianalisis dengan uji beda parametrik Independent *One Way ANOVA*. Data kualitatif dianalisis dengan uji beda non parametrik *Kruskal-Wallis*, apabila terdapat perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

Hasil pengukuran ketebalan dinding arteri koroner menunjukkan bahwa kelompok Candida Subkutan 1 dan Candida Subkutan 2 memiliki dinding arteri koroner yang lebih tebal. Nilai rata-rata kelompok kontrol adalah 4,96 μm , sedangkan kelompok Candida Subkutan 1 adalah 14,80 μm dan kelompok Candida Subkutan 2 adalah 13,33 μm . Hasil uji normalitas dan uji homogenitas didapatkan data normal ($p > 0,05$) dan homogen ($p > 0,05$). Uji *OneWay-Annova* menunjukkan dinding arteri koroner kelompok Candida Subkutan 1 dan Candida Subkutan 2 lebih tebal secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok kontrol. Hasil uji validitas dan reliabilitas juga menunjukkan data hasil pengamatan valid dan reliable. Hasil penelitian morfologi lesi aterosklerosis koroner, yaitu pada kelompok Candida Subkutan 1 dan Candida Subkutan 2 secara signifikan ($p < 0,05$) lebih banyak dijumpai tanda histomorfologik lesi aterosklerosis dibanding kelompok kontrol. Tanda lesi aterosklerosis yang dijumpai yaitu ateroma atau dungkul. Ateroma ditandai dengan penonjolan dinding arteri (lapisan intima) ke arah luminal. Hasil pengamatan gambaran histologis disintegrasi endotel menunjukkan bahwa pada kelompok Candida Subkutan 1 dan Candida Subkutan 2 lebih banyak ditemui bentukan disintegrasi endotel akan tetapi tidak signifikan daripada kelompok kontrol, Sedangkan untuk kelompok kontrol dengan Candida Subkutan 1 dengan Candida Subkutan 2 juga tidak ada beda yang signifikan. Disintegrasi endotel ditandai dengan diskontinuitas atau terkelupasnya sel endotel arteri koroner (denudasi).

Ditemukan lesi aterosklerosis koroner pada hewan coba tikus Wistar putih yang di nduksi *C. albicans* subkutan.. Lesi aterosklerosis tersebut ditandai dengan terbentuknya ateroma atau dungkul pada lumen arteri, terjadinya disintegrasi pada endotel lumen arteri koroner, dan meningkatnya ketebalan dari dinding arteri koroner.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT. Atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Identifikasi Lesi Aterosklerosis Koroner pada Tikus Wistar Putih yang Diinduksi *Candida albicans* Subkutan”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata 1 (S1) pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Mama, babe, mas, mbak ntin, mbak pur, mbak tutik dan semua keluargaku yang tak kenal lelah serta tak lekang waktu memberi semangat dan kasih yang tak terhingga. Terima kasih atas segala doa, dukungan moril dan materiil serta segala dukungannya;
2. drg. Happy Harmono, M.Kes, selaku Dosen Pembimbing Utama, Dr. drg. IDA Susilawati, M.Kes, selaku Dosen Pembimbing Pendamping, yang telah memberikan ilmu, waktu, saran, motivasi, dan kesabaran dalam membimbing saya hingga skripsi ini selesai dengan baik pada waktu yang tepat;
3. drg. Lenny Rokhma Dewi, Sp.PM, selaku Dosen Penguji Ketua, dan drg. Ayu Mashartini, Sp.PM, selaku Dosen Penguji Anggota yang telah memberikan banyak masukan demi kesempurnaan penulisan skripsi ini;
4. drg. Ekiyantini dan drg. Supriyadi, M.Kes selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan, saran, dan motivasi;
5. Tim penelitian Skripsi Hore yang sudah banyak membantu, memberikan semangat, bekerja sama, serta berbagi demi mencapai kesuksesan penelitian ini;
6. Sahabat-sahabat saya Afrida Dwitika, Endy Norma, Dian Pramesti, Hito Yoshida, Riezka Gianina dan Winda Sari , yang banyak memberikan kasih sayang, perhatian, motivasi, hiburan, nasehat, dan dukungan lainnya;
7. Teman dikala senang dan duka, Anshar Razak, yang telah bersedia menjadi tutor dan pendengar yang baik;

8. Seluruh staff dan karyawan/karyawati Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember;
9. Saudara, sahabat dan teman seperjuangan saya Wulan Tri Maulinda, Annaasa Nur, Nazala Zetta, Fadhillah Kurniasari dan semua keluarga FKG 2012 See yang telah memberikan pengalaman belajar dan kebersamaan yang tak terlupakan;
10. Teman-teman KKN 150 Kecamatan Jenggawah, Mas Polem, Eva, Binti, Reni, Mira, Melynda, Yayan, Rudi, Suvia yang banyak memberikan bantuan.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna, maka saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan untuk membantu melengkapi skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, khususnya bagi kita dalam bidang kedokteran gigi.

Jember, April 2016

Penulis

DAFTAR ISI

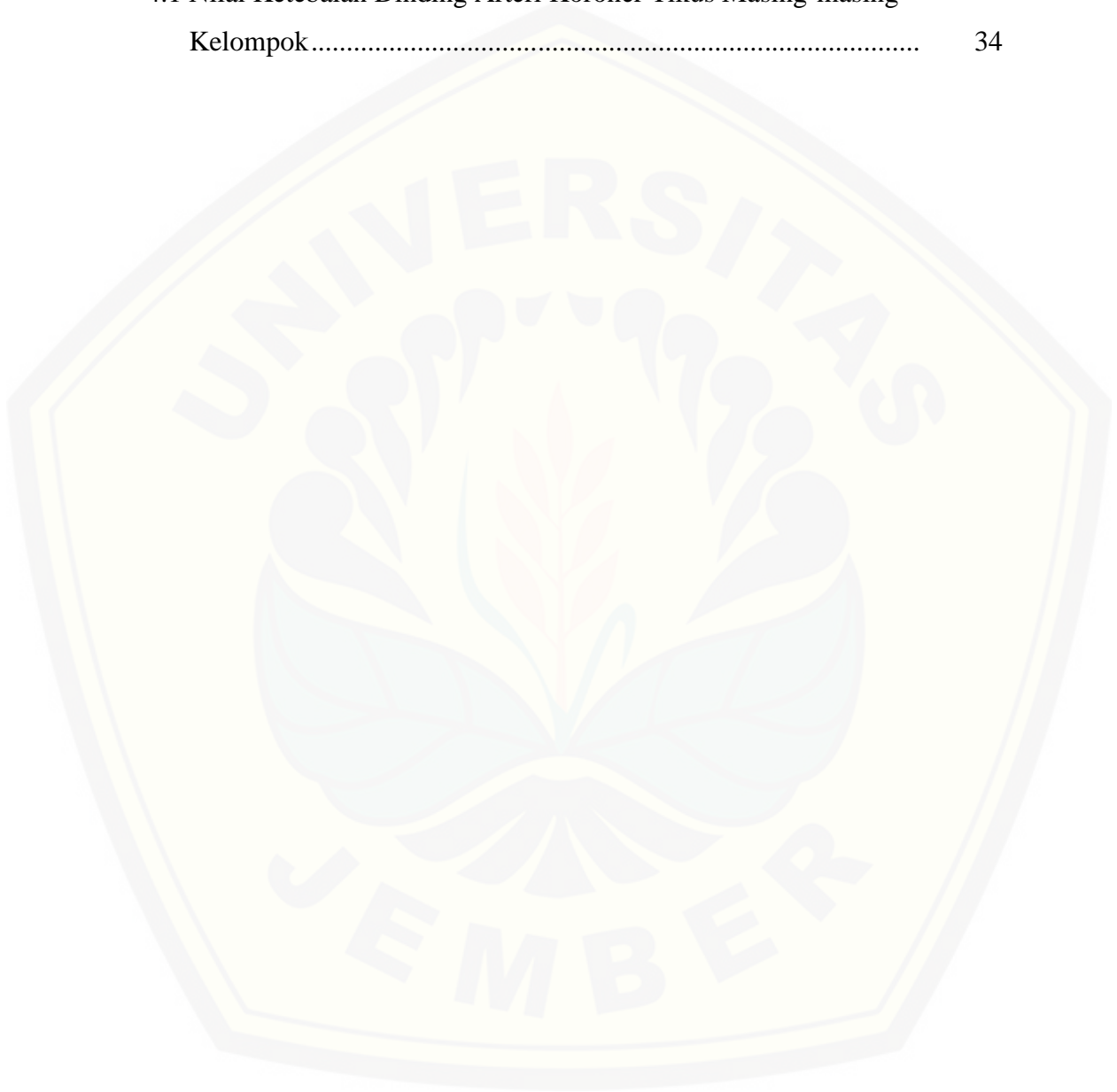
| | Halaman |
|--|---------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PERSEMBAHAN | ii |
| HALAMAN MOTTO | iii |
| HALAMAN PERNYATAAN | iv |
| HALAMAN PEMBIMBINGAN | v |
| HALAMAN PENGESAHAN | vi |
| RINGKASAN | vii |
| PRAKATA | ix |
| DAFTAR ISI | xi |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR GAMBAR | xv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvi |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 2 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 3 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| 2.1 Jantung | 4 |
| 2.1.1 Arteri Koroner | 5 |
| 2.2 <i>Candida albicans</i> | 7 |
| 2.2.1 Pengertian | 7 |
| 2.2.2 Patogenesis Candidiasis..... | 8 |
| 2.3 Aterosklerosis | 9 |
| 2.3.1 Pengertian | 9 |
| 2.3.2 Etiologi | 9 |

| | | |
|---------------|--|-----------|
| 2.3.3 | Patogenesis | 10 |
| 2.3.4 | Tipe-tipe Lesi Aterosklerosis..... | 12 |
| 2.4 | Hubungan <i>C. albicans</i> dengan Aterosklerosis | 14 |
| 2.5 | Tikus Wistar..... | 15 |
| 2.6 | Kerangka Konseptual | 16 |
| 2.6.1 | Keterangan Kerangka Konseptual | 17 |
| 2.7 | Hipotesis | 17 |
| BAB 3. | METODE PENELITIAN..... | 18 |
| 3.1 | Jenis Penelitian | 18 |
| 3.2 | Tempat dan Waktu Penelitian | 18 |
| 3.2.1 | Tempat Penelitian..... | 18 |
| 3.2.2 | Waktu Penelitian | 18 |
| 3.3 | Variabel Penelitian | 18 |
| 3.3.1 | Variabel Bebas..... | 18 |
| 3.3.2 | Variabel Terikat..... | 19 |
| 3.3.3 | Variabel Terkendali | 21 |
| 3.4 | Populasi dan Sampel Penelitian | 21 |
| 3.4.1 | Populasi Penelitian..... | 21 |
| 3.4.2 | Kriteria Inklusi, Eksklusi dan Drop Out | 21 |
| 3.4.3 | Besar Sampel | 22 |
| 3.5 | Alat dan Bahan Penelitian | 23 |
| 3.5.1 | Alat Penelitian | 23 |
| 3.5.2 | Bahan Penelitian | 24 |
| 3.6 | Prosedur Penelitian | 25 |
| 3.6.1 | Tahap Persiapan..... | 25 |
| 3.6.2 | Pembuatan suspensi <i>C. albicans</i> | 25 |
| 3.6.3 | Induksi <i>C. albicans</i> | 26 |
| 3.6.4 | Pengambilan Jantung dan Arteri Koroner | 26 |
| 3.6.5 | Pemrosesan Jaringan..... | 27 |

| | |
|---|-----------|
| 3.7 Tahap Pengamatan..... | 30 |
| 3.8 Analisis Data | 31 |
| 3.9 Alur Penelitian..... | 32 |
| BAB 4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | 33 |
| 4.1 Hasil Penelitian | 33 |
| 4.1.1 Kandidiasis Sistemik Hewan Coba | 33 |
| 4.1.2 Histometrik Lesi Aterosklerosis..... | 34 |
| 4.1.3 Histomorfologik Lesi Aterosklerosis | 36 |
| 4.2 Pembahasan | 39 |
| BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN | 43 |
| 5.1 Kesimpulan | 43 |
| 5.2 Saran | 43 |
| DAFTAR PUSTAKA | 44 |
| LAMPIRAN..... | 47 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| 4.1 Nilai Ketebalan Dinding Arteri Koroner Tikus Masing-masing Kelompok..... | 34 |
|---|----|



DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| 2.1 Permukaan Anterior Jantung dan Pembuluh Darah Besar..... | 5 |
| 2.2 Arteri Koroner..... | 6 |
| 2.3 Gambaran Histologis Arteri Koronaria..... | 7 |
| 2.4 Obstruksi pada Arteri Korona..... | 10 |
| 2.5 Perubahan Dinding Vaskular pada Aterosklerosis..... | 11 |
| 2.6 Disfungsi Endotel..... | 12 |
| 2.7 Disfungsi Endotel (lesi II)..... | 13 |
| 2.8 Disfungsi Endotel (lesi lanjutan)..... | 14 |
| 3.1 Jantung..... | 26 |
| 4.1 Gambaran Mikroskopis Hapusan Darah Tikus..... | 33 |
| 4.2 Gambar Ketebalan Rata-rata Arteri Koroner Tikus..... | 34 |
| 4.3 Ketebalan Dinding Arteri Koroner Tikus..... | 35 |
| 4.4 Ateroma Arteri Koroner Tikus..... | 36 |
| 4.5 Disintegrasi Endotel Arteri Koroner Tikus..... | 37 |
| 4.6 Leukosit pada Arteri Koroner Tikus..... | 38 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | | |
|-------------|---|----|
| Lampiran A. | Surat Keterangan Layak Etik Penelitian | 47 |
| Lampiran B. | Surat Ijin Penelitian..... | 49 |
| Lampiran C. | Surat Uji Identifikasi <i>C. albicans</i> | 52 |
| Lampiran D. | Alat dan Bahan Penelitian..... | 54 |
| Lampiran E. | Prosedur Penelitian..... | 57 |
| Lampiran F. | Tabel Berat Badan Tikus..... | 60 |
| Lampiran G. | Data Hasil Penelitian..... | 61 |
| Lampiran H. | Hasil Uji Statistik | 64 |
| Lampiran I. | Gambaran Lesi Aterosklerosis Koroner pada Tikus | 69 |
| Lampiran J. | Hapusan Darah Tikus | 75 |

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis adalah penyakit akibat respon peradangan pada pembuluh darah (arteri besar dan sedang), bersifat progresif, yang ditandai dengan deposit massa kolagen, kolesterol, produk buangan sel dan kalsium, disertai proliferasi miosit yang menimbulkan terbentuknya plak, penebalan dan pengerasan dinding arteri (Stary, 1995). Dampak aterosklerosis secara klinis dapat berupa penyakit kardiovaskular (Lalic dkk, 2013) dan menjadi penyakit nomor satu penyebab kematian di dunia (WHO, 2008). Sampai saat ini faktor-faktor yang berperan dalam patogenesis aterosklerosis masih belum dapat dipastikan.

Banyak dari pasien aterosklerosis tidak memiliki faktor resiko yang tinggi untuk menderita aterosklerosis. Inflamasi vaskuler merupakan proses awal terjadinya aterosklerosis yang paling mungkin (Orford, 2005). Penyebab inflamasi terdiri dari bakteri, virus maupun jamur yang memicu terbentuknya plak pada pembuluh darah jantung. Salah satu jamur patogen oportunistik yaitu *Candida albicans* (*C. albicans*) yang dapat masuk ke dalam pembuluh darah dan menginfeksi seluruh tubuh termasuk jantung (Jawetz, 1996). Prevalensi penyakit dari *C. albicans* pada manusia sekitar 70-80% dari semua infeksi candida (Wolf, dkk. 2007) karena setiap manusia memiliki *C. albicans* sebagai jamur pathogen oportunistik dalam tubuh (Kumamoto dan Vines, 2004). *C. albicans* dapat menyebabkan lesi pada kulit, *gastric ulcer*, atau bahkan menjadi komplikasi kanker (Kusumaningtyas, 2004). *C. albicans* juga dapat masuk ke dalam pembuluh darah dan merusak sel endotelial pembuluh darah yang dapat menyebabkan aterosklerosis (Taheri-Sarvtin dkk., 2012).

Timbul pertanyaan apakah *C. albicans* yang masuk dalam aliran darah dapat menimbulkan jejas yang pada akhirnya dapat memicu terbentuknya plak aterosklerosis. Pada penelitian sebelumnya telah ditemukan adanya kemungkinan *C. albicans* dapat menginduksi peradangan pada endotel sehingga menyebabkan terbentuknya aterosklerosis (Maya dkk., 2014). Penelitian Sarvtin dkk (2014)

menemukan sebanyak 31,9% *C. albicans* pada pasien yang memiliki plak aterosklerosis dengan menggunakan metode PCR. Hasil dari penelitian tersebut maka dapat dimungkinkan *C. albicans* merupakan agen infeksius yang menyebabkan rusaknya dinding vaskuler dari arteri. Taheri-Sarvtin dan kawan kawan pada 2012 melakukan penelitian dengan membandingkan jumlah *C. albicans* pada pasien aterosklerosis koroner dengan pasien yang sehat. Dari hasil penelitian tersebut dapat diketahui bahwa *C. albicans* dalam pasien aterosklerosis koroner lebih banyak secara signifikan daripada pasien yang sehat.

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis meneliti keberadaan lesi aterosklerosis pada arteri koroner pada tikus Wistar putih yang diinduksi *C. albicans*. Induksi *C. albicans* dilakukan dengan injeksi cairan yang mengandung *C. albicans* secara subkutan. Paparan secara subkutan ini dapat menyebabkan infeksi pada organisme tersebut. Infeksi subkutan dapat menyebabkan *C. albicans* maupun toksin menembus endotel arteri dan menyebabkan jejas yang merupakan awal mula terbentuknya lesi aterosklerosis. Mengidentifikasi lesi aterosklerosis dapat mengetahui hubungan infeksi *C. albicans* dengan penyakit jantung koroner. Identifikasi dilakukan dengan mengamati preparat arteri koroner tikus Wistar putih dibawah mikroskop ada atau tidaknya ateroma (dungkul arteri koroner), ketebalan dinding arteri koroner, dan disintergrasi endotel pada tikus Wistar putih. Metode eksperimental laboratoris dipilih karena sampel, perlakuan dan pengaruh perlakuan dapat dikendalikan dan terukur.

1.2 Rumusan Masalah

Sampai saat ini hubungan antara aterosklerosis dengan infeksi *C. albicans* belum banyak diteliti. Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan permasalahan yaitu apakah ditemukan lesi aterosklerosis koroner pada hewan coba tikus Wistar putih yang diinduksi *C. albicans* secara subkutan.

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah ditemukan adanya lesi aterosklerosis koroner pada hewan coba tikus Wistar putih setelah dipapar *C. albicans* secara subkutan.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai salah satu kemungkinan penyebab lesi aterosklerosis.
2. Hasil dari penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan penelitian selanjutnya.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jantung

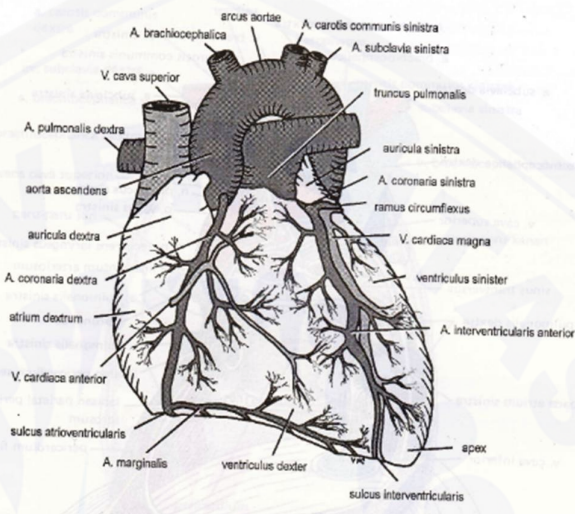
Jantung merupakan organ muskular berongga yang bentuknya mirip piramid dan terletak di dalam perikardium di mediastinum. Basis kordis dihubungkan dengan pembuluh darah besar, meskipun demikian tetap terletak bebas di dalam perikardium. Jantung memiliki tiga permukaan: *facies sternocostalis* (anterior), *facies diaphragmatica* (inferior), dan *basis cordis* (*facies posterior*). Jantung juga mempunyai apeks yang arahnya ke bawah, depan, dan kiri. (Snell, 2006)

Jantung dibagi oleh septa vertikal menjadi empat ruang: atrium dekstrum, atrium sinistrum, ventrikulus dekstrum, dan ventrikulus sinistrum. Atrium dekstrum terletak anterior terhadap atrium sinistrum dan ventrikulus dekstrum terletak anterior terhadap ventrikulus sinistrum. Dinding jantung tersusun atas otot jantung, miokardium, yang diluar terbungkus oleh perikardium serosum, yang disebut epikardium, dan di bagian dalam diliputi oleh selapis endotel, disebut endokardium. (Snell, 2006)

Jantung terdiri atas dua pompa yang terpisah, yaitu jantung kanan yang memompakan darah ke paru-paru, dan jantung kiri yang memompakan darah ke organ-organ perifer. Selanjutnya, setiap bagian jantung yang terpisah ini merupakan dua ruang pompa yang dapat berdenyut, yang terdiri dari satu atrium dan satu ventrikel. Setiap atrium adalah suatu pompa pendahulu yang lemah bagi ventrikel, yang membantu mengalirkan darah ke ventrikel. Ventrikel lalu menyediakan tenaga pemompa utama yang mendorong darah ke sirkulasi pulmonal melalui ventrikel kanan atau ke sirkulasi perifer melalui ventrikel kiri. (Guyton dan Hall, 2007)

Pembuluh darah yang mengalirkan darah dari jantung ke seluruh tubuh bermuatan darah yang banyak mengandung oksigen ialah arteri. Arteri memiliki ukuran-ukuran tertentu. Arteri yang memiliki diameter lebih kecil disebut arteriola. Untuk cabang-cabang kecil pembuluh darah yang mengalirkan darah ke

seluruh tubuh dengan ukuran yang paling kecil disebut kapiler. Pembuluh darah yang membawa darah kotor kembali ke jantung ialah vena. Pembuluh darah vena dengan ukuran lebih kecil disebut venula (Snell, 2006).



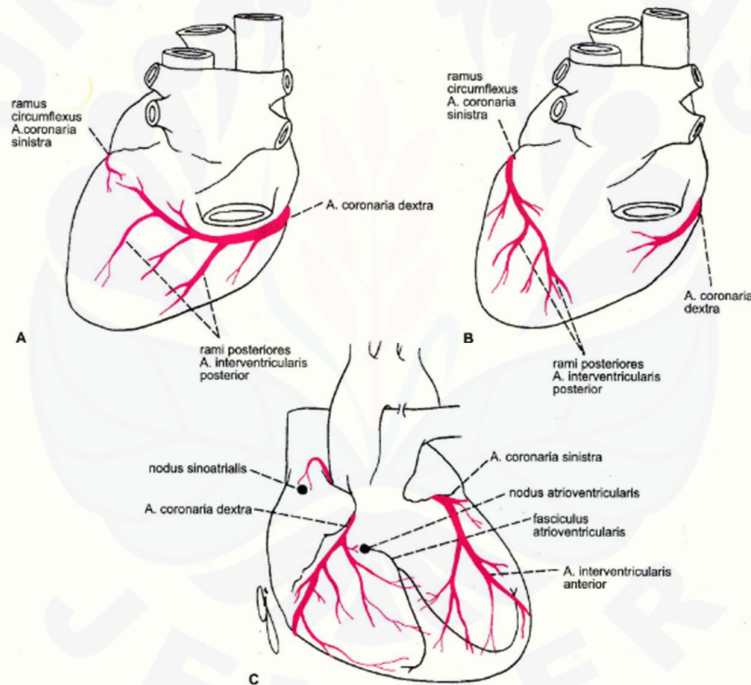
Gambar 2.1. Permukaan anterior jantung dan pembuluh darah besar
(Sumber : Snell, 2006)

2.1.1 Arteri Koroner

Arteri koroner adalah pembuluh darah dalam organ jantung yang berfungsi menyuplai makanan bagi sel-sel jantung. Arteri koroner kanan dan kiri yang mendistribusikan darah ke jaringan otot jantung, dapat digolongkan sebagai tipe muskuler dan mempunyai lumen yang relatif besar (Suryohudoyo, 2002). Arteri koronaria dibagi menjadi dua yaitu arteri koronaria dekstra dan arteri koronaria sinistra. Arteri koronaria dekstra berasal dari sinus aorta dekstra dan melintas dalam sulkus koronarius. Di dekat asalnya arteri koronaria dekstra melepaskan satu cabang yakni ramus nodi sinoatrialis yang mengantarkan darah ke nodus sinoatrialis. Arteri koronaria dekstra melintas ke tepi bawah jantung dan melepaskan cabang ramus marginalis dekstra yang melintas ke apeks cordis. Arteri koronaria dekstra akan memasuki sulkus interventrikularis posterior dan

melepaskan cabang ramus interventrikularis posterior yang mendarahi ventrikel (Moore, 2010).

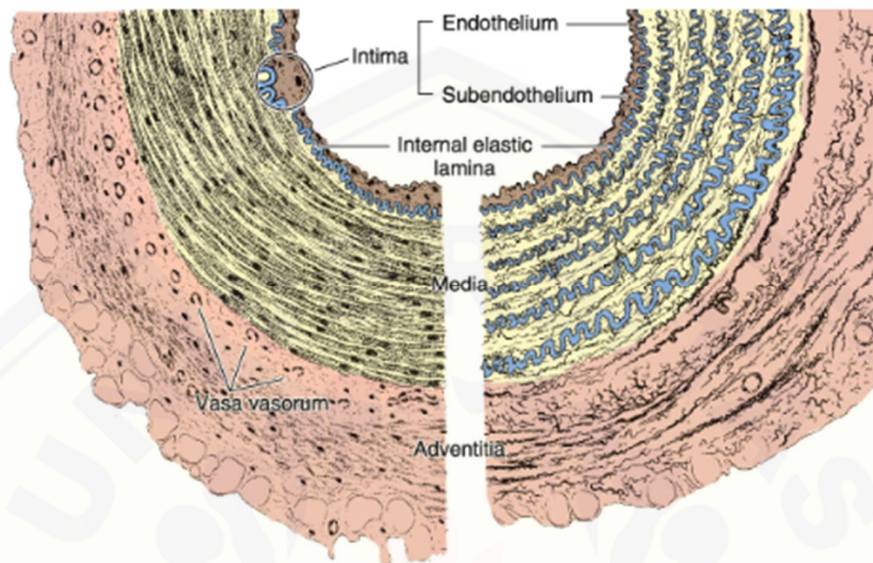
Arteri koronaria sinistra dilepaskan dari sinus aorta sinistra dan melintas diantara aurikula sinistra dan truncus pulmonalis untuk mencapai sulkus interventrikularis anterior. Kemudian arteri ini akan memberi cabang ke depan menjadi ramus interventrikularis anterior menuju apeks cordis. Cabang ini mengurusi perdarahan kedua ventrikel dan septum interventrikel. Arteri koronaria berlanjut kebelakang membentuk ramus sirkumfleksus yang kemudian memberi cabang menjadi ramus marginalis (Moore, 2010).



Gambar 2.2. Arteri Koroner (Sumber : Snell, 2006)

Pembuluh darah koronaria terdiri dari 3 jenis komponen struktural yaitu tunika intima, tunika media dan tunika adventitia. Tunika intima terdiri dari satu lapis sel endotel yang dibawahnya terdapat jaringan subendotel. Pada arteri, tunika intima dipisahkan dengan tunika media dengan lamina elastika internal.

Lamina ini terdiri dari elastin dan terdapat fenestra yang memperbolehkan diffusi dari nutrien dari pembuluh darah ke sel (Mescher, 2010).



Gambar 2.3. Gambaran Histologis Arteri Koronaria (Sumber : Mescher, 2010).

2.2 *C. albicans*

2.2.1 Pengertian

C. albicans secara morfologi mempunyai beberapa bentuk elemen jamur yaitu sel ragi (blastospora/ yeast), hifa dan bentuk intermedia/ pseudohifa. Sel ragi berbentuk bulat, lonjong atau bulat lonjong dengan ukuran $2-5 \mu \times 3-6 \mu$ hingga $2-5,5 \mu \times 5-28 \mu$. *C. albicans* memperbanyak diri dengan membentuk tunas yang akan terus memanjang membentuk hifa semu. Pertumbuhan optimum terjadi pada pH antara 2,5 – 7,5 dan temperatur berkisar $20^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$. *C. albicans* merupakan jamur yang pertumbuhannya cepat yaitu sekitar 48–72 jam. Kemampuan *C. albicans* tumbuh pada suhu 37°C merupakan karakteristik penting untuk identifikasi. Spesies yang patogen akan tumbuh secara mudah pada suhu $25^{\circ}\text{C} - 37^{\circ}\text{C}$, sedangkan spesies yang cenderung saprofit kemampuan tumbuhnya menurun pada temperatur yang semakin tinggi (Komariah, 2012).

Candida species adalah anggota flora normal selaput lendir, saluran nafas, saluran cerna, dan genital wanita. Pada tempat ini jamur dapat menjadi dominan dan dihubungkan dengan keadaan-keadaan pathogen. Spesies tersebut antara lain adalah *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida crusei*, dan *C. albicans*. Semua spesies itu dapat menyebabkan infeksi rongga mulut, tetapi yang tersering adalah *C. albicans* (Lewis, 1993).

2.2.2. Patogenesis Candidiasis

Tahap pertama dalam proses infeksi ke tubuh hewan atau manusia adalah perlekatan (adhesi). Kemampuan melekat pada sel inang merupakan tahap penting dalam kolonisasi dan penyerangan (invasi) ke sel inang. Bagian pertama dari *C. albicans* yang berinteraksi dengan sel inang adalah dinding sel. Dinding sel *C. albicans* terdiri dari enam lapisan dari luar ke dalam adalah fibrillar layer, mannoprotein, β -glucan, β -glucan-chitin, dan membran plasma. Perlekatan lapisan dinding sel dengan sel inang terjadi karena mekanisme kombinasi spesifik (interaksi antara ligand dan reseptor) dan non- spesifik (kutub elektrostatis dan ikatan van der Waals) yang kemudian menyebabkan serangan *C. albicans* ke berbagai jenis permukaan jaringan (Cotter dan Kavanagh, 2000).

Kandidiasis paling sering terjadi di rongga mulut atau *thrush*, yaitu di permukaan lidah, palatum dan mukosa bukal. *Candida* spp. menghasilkan enzim lipase, *hialuronidase* dan *chondroitin sulfatase* yang berperan dalam patogenesis kandidiasis oral namun patogenesisnya masih belum jelas. Selanjutnya organisme ini mengalami perubahan morfologi menjadi bentuk miselium dan mulai menginvasi jaringan tubuh inang di bawahnya dengan bantuan enzim SAP (*secreted aspartyl proteinase*) dan enzim fosfolipase sehingga menimbulkan kandidiasis yang bersifat lokal dan invasif, yang ditandai dengan pembentukan ulkus. Bila organisme ini terus menginvasi ke jaringan tubuh inang yang lain, maka timbul kandidiasis sistemik (Tyasrini, dkk. 2006).

2.3 Aterosklerosis

2.3.1 Pengertian

Aterosklerosis berasal dari kata *atero* yang dalam bahasa Yunani disebut *atera* yang artinya adalah suatu bentuk yang menunjukkan degenerasi lemak atau hubungan dengan atheroma. Sedangkan sklerosis dalam bahasa Yunani artinya adalah indurasi dan pengerasan, seperti pengerasan karena peradangan, pembentukan jaringan ikat yang meningkat (Dorland, 2006).

Aterosklerosis merupakan suatu kelainan yang terdiri atas pembentukan fibrolipid lokal di dalam bentuk plak-plak yang menonjol atau penebalan yang disebut ateroma yang terdapat di dalam tunika intima dan pada bagian dalam tunika media, ateroma kemudian berkembang, dan dapat mengalami berbagai komplikasi termasuk kalsifikasi, perdarahan, ulserasi dan trombosis (Daniels, 2008) (Sastroasmoro dan Mardiono, 1994).

2.3.2 Etiologi Aterosklerosis

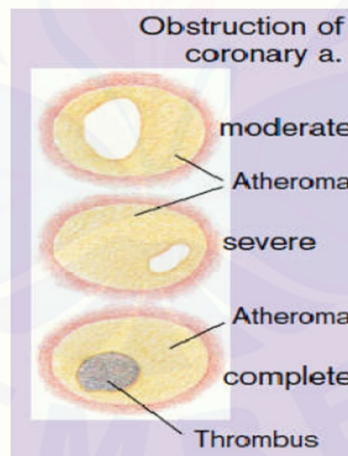
Etiologi dari aterosklerosis masih belum dapat diketahui, tetapi ada multi faktor yang terlibat berkontribusi dalam perkembangan plak aterosklerosis. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses ini dapat menghambat atau mempercepat aterosklerosis. Faktor risiko yang paling umum adalah riwayat keluarga, hiperlipidemia, diabetes mellitus, merokok, hipertensi, dan kekurangan makanan antioksidan (Ladich, 2015).

Aterosklerosis juga digolongkan sebagai penyakit penuaan, sehingga bertambahnya usia merupakan faktor risiko independen untuk perkembangan aterosklerosis. Aterosklerosis ini juga terkait dengan penuaan biologis dini, plak aterosklerotik menunjukkan penuaan seluler ditandai dengan turunnya proliferasi sel, arteri menjadi ireversibel dan apoptosis, kerusakan DNA yang tinggi, modifikasi epigenetik, pemendekan telomere dan disfungsi (Wang dan Bennet, 2012).

2.3.3 Patogenesis Aterosklerosis

Aterosklerosis terjadi pada arteri termasuk aorta dan a. koronaria, femoralis, iliaka, karotis intera, dan serebral. Penyempitan yang diakibatkan oleh aterosklerosis pada a.koronaria dapat bersifat fokal dan cenderung terjadi pada percabangan arteria, penyempitan tidak mengganggu aliran darah kecuali bila telah melebihi 70% dari lumen arteria (Daniels, 2008).

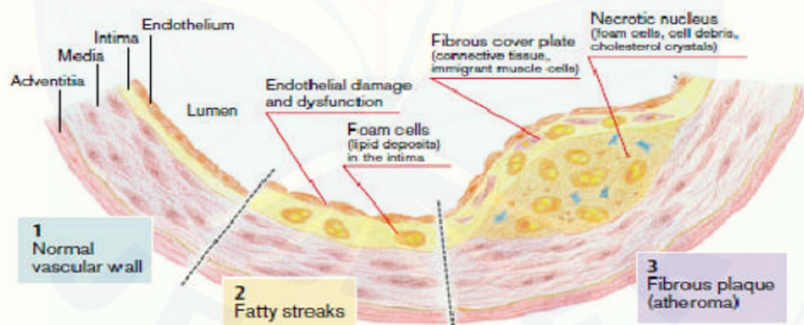
Aliran darah miokardium berasal dari dua a. koronaria yang berasal dari aorta, biasanya a. koronaria kanan memperdarahi sebagian besar ventrikel kanan, dan a. Koronaria kiri sebagian besar memperdarahi ventrikel kiri. Saat aktivitas fisik atau stres, kebutuhan oksigen pada mikardium akan meningkat. Untuk memenuhi kebutuhannya maka perfusi dari a. koronaria dapat ditingkatkan sampai 5 kali dari pefusi saat istirahat keadaan ini disebut *coronary reserve*. Karakteristik dari penyakit jantung koroner adalah penurunan dari coronary reserve dengan penyebab utama penyempitan a. koronaria akibat aterosklerosis (Sastroasmoro dan Mardiono, 1994).



Gambar 2.4. Obstruksi pada arteri korona
(Sumber : Dikutip dari: Silberznagl S, 2000)

Terdapat berbagai hipotesis tentang patogenesis terjadinya aterosklerosis antara lain teori infiltrasi lemak, kerusakan endotel, monoklonal, serta *clonal*

senescence (Sastroasmoro dan Mardiono, 1994). Dewasa ini teori *response to injury hypothesis* paling banyak diterima. Endotel yang intak (utuh) berfungsi sebagai barrier yang bersifat permieabel dan mempunyai sifat thromboresistant sehingga akan menjamin aliran darah koroner berjalan lancar. Beberapa faktor seperti hiperkolesterolemia, meningkatnya shear stress, merokok, diabetes, toxin, immunologis, virus, bahan bersifat oksidan dapat merusak dinding endotel (endhotel injury) sehingga terjadi gangguan fungsi (endhotelial dysfunction). Dengan terganggunya fungsi endotel maka fungsi barrier serta sifat thromboresistant terganggu dan memudahkan masuk lipoprotein (LDL teroksidasi) ke dinding arteri maupun makrofag. Interaksi antara endotelial injury dengan platelet, monosit dan jaringan ikat terutama kolagen menyebabkan terjadi penempelan platelet dan agregasi trombosit. Dengan adanya kontak antara aliran darah dengan lapisan di bawah endotel akan merangsang terjadinya proliferasi dan migrasi dari sel otot polos yang dirangsang oleh pelepasan *growth factor*. Keadaan ini juga dipermudah karena pada keadaan disfungsi endotel, prostasiklin sebagai vasodilator dan thrombus resistant menurun (Joewono, 2003).



Gambar 2.5. Perubahan dinding vaskular pada aterosklerosis

(Sumber : Dikutip dari: Silbernagl S, 2000)

Abnormalitas yang paling dini terjadi pada aterosklerosis adalah *fatty streak* yaitu akumulasi dari lemak yang berisi makrofag pada tunika intima. Lesi ini datar dan tidak merusak lumen dari arteri. Perjalanan penyakit dari lesi ini sesuai dengan meningkatnya penebalan dari plak. Hal ini disebabkan akumulasi

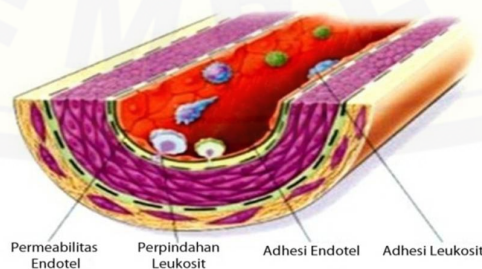
yang berkelanjutan dari lipid dan proliferasi dari makrofag dan sel otot polos. Pada lesi ini *smooth muscle type cells* membentuk *fibrous cap* diatas deposisi dari jaringan nekrotik, kristal kolesterol, dan pada akhirnya kalsifikasi pada dinding arteri. Lesi yang menebal ini yang menyebabkan infark miokardium akibat peningkatan ukuran dan obstruksi dari lumen arteri atau akibat ruptur, yang menyebabkan pelepasan substansi trombogenik dari daerah nekrotik. Dari beberapa penelitian menunjukkan plak fibrosis pada otot polos cenderung berkembang pada daerah dimana *fatty streaks* terbentuk saat kanak-kanak. Plak secara umum cenderung berkembang pada a. koroner terlebih dahulu sebelum timbul pada arteri serebral (Morrison dkk, 2007).

2.3.4 Tipe-tipe Lesi Aterosklerosis

Lesi aterosklerotik, terutama terjadi pada arteri elastis berukuran sedang dan besar serta arteri muskularis, dapat menimbulkan iskemi jantung, otak atau ekstremitas yang menyebabkan terjadinya infark. *The American Heart Association Commitee on Vascular Lesion* menentukan klasifikasi perkembangan lesi ini menjadi 6 (enam) fase. Sistem klasifikasi ini berkaitan dengan fase klinis dari pembentukan lesi aterosklerosis (Ross, 2004).

a. Lesi Atesklerosis tipe I

Lesi aterosklerosis tipe I atau *Initial lesion* memperlihatkan perubahan dini yang pertama kali bisa dideteksi secara mikroskopik. Pengamatan dengan menggunakan mikroskop memperlihatkan adanya penambahan sejumlah sel busa pada lapisan tunika intima dan penebalan adaptif tunika intima, terutama di regio yang mudah terkena (Ross, 2004).

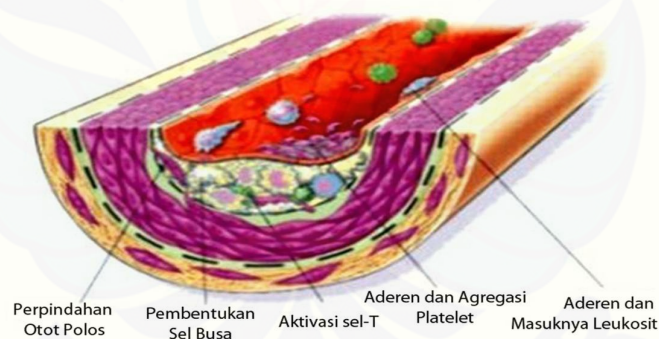


Gambar 2.6. Disfungsi endotel (lesi inisial) pada aterosklerosis

(Sumber: Ross, 2004)

b. Lesi Aterosklerosis tipe II

Lesi tipe II (garis lemak) berupa garis-garis, bercak atau bintik berwarna kuning di permukaan tunika intima. Secara histologis, lesi aterosklerosis tipe II terdiri atas miosit berisi butiran lemak, sel limfosit T, sel busa berlapis, sejumlah besar makrofag tanpa butiran lemak, dan sel mast di permukaan tunika intima, disertai butiran heterogen lipid ekstrasel. Garis lemak mulanya terdiri atas monosit makrofag, dan limfosit T yang mengandung sel busa yang bergabung dengan sejumlah sel miosit. Tahapan pembentukan garis lemak (Gambar 2.14) meliputi; (1) migrasi miosit yang distimulasi oleh *Platelet Derivied Grow Factor*, *Fibroblast Grow Factor 2* dan TGF, (2) aktivasi sel T yang diperantai oleh TNF-, IL-2 dan *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*, (3) pembentukan sel busa yang diperantai oleh LDL-oks, TNF- α , *Macrophage Colony Stimulating Factor*, IL-1, (4) adhesi dan agregasi platelet yang dirancang oleh integrin, trombosan A2, P-selektin, fibrin, faktor jaringan dan faktor lain (Ross, 2004).



Gambar 2.7. Disfungsi endotel (lesi II) pada aterosklerosis

(Sumber: Ross, 2004)

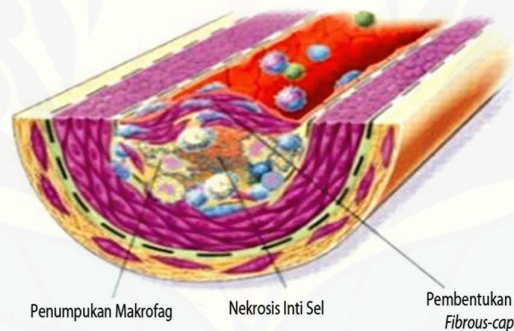
c. Lesi Aterosklerosis tipe III

Lesi tipe III disebut juga lesi intermedia atau lesi transisional atau lesi *preateroma*. Lesi ini merupakan jembatan morfologis dan kimiawi antara lesi tipe II dan lesi tipe lanjut (tipe IV). Lesi ini memiliki gambaran histopatologis yang khas, yaitu adanya timbunan dan partikel lipid ekstrasel yang identik dengan lesi tipe II. Pada lapisan miosit mengalami penebalan adaptif tunika intima. Timbunan

lipid yang lebih banyak dan tebal terletak tepat di bawah lapisan makrofag dan sel busa, menggantikan serabut proteoglikan intersel dan matriks, serta mendorong dan memisahkan miosit (Ross, 2004).

d. Lesi Aterosklerosis tipe lanjut (IV, V dan VI)

Lesi lanjut (tipe IV, V, VI) menunjukkan adanya lipid ekstrasel yang besar untuk merusak tunika intima, serta terdapat mekanisme trombotik yang lebih menonjol dalam mempercepat terjadinya aterosklerosis. Pada Lesi tingkat akhir (lesi tipe VI) deposit lipid telah memodifikasi jaringan sampai ke tunika media dan adventitia. Lesi ini juga membentuk sumbatan fibrosa yang memisahkan lesi dengan lumen arteri. Sumbatan fibrosa menutupi leukosit, lipid, dan debris yang membentuk inti nekrosis (Ross, 2004).



Gambar 2.8. Disfungsi endotel (lesi lanjutan) pada aterosklerosis
(Sumber: Ross, 2004)

2.4 Hubungan *C. albicans* dengan Aterosklerosis

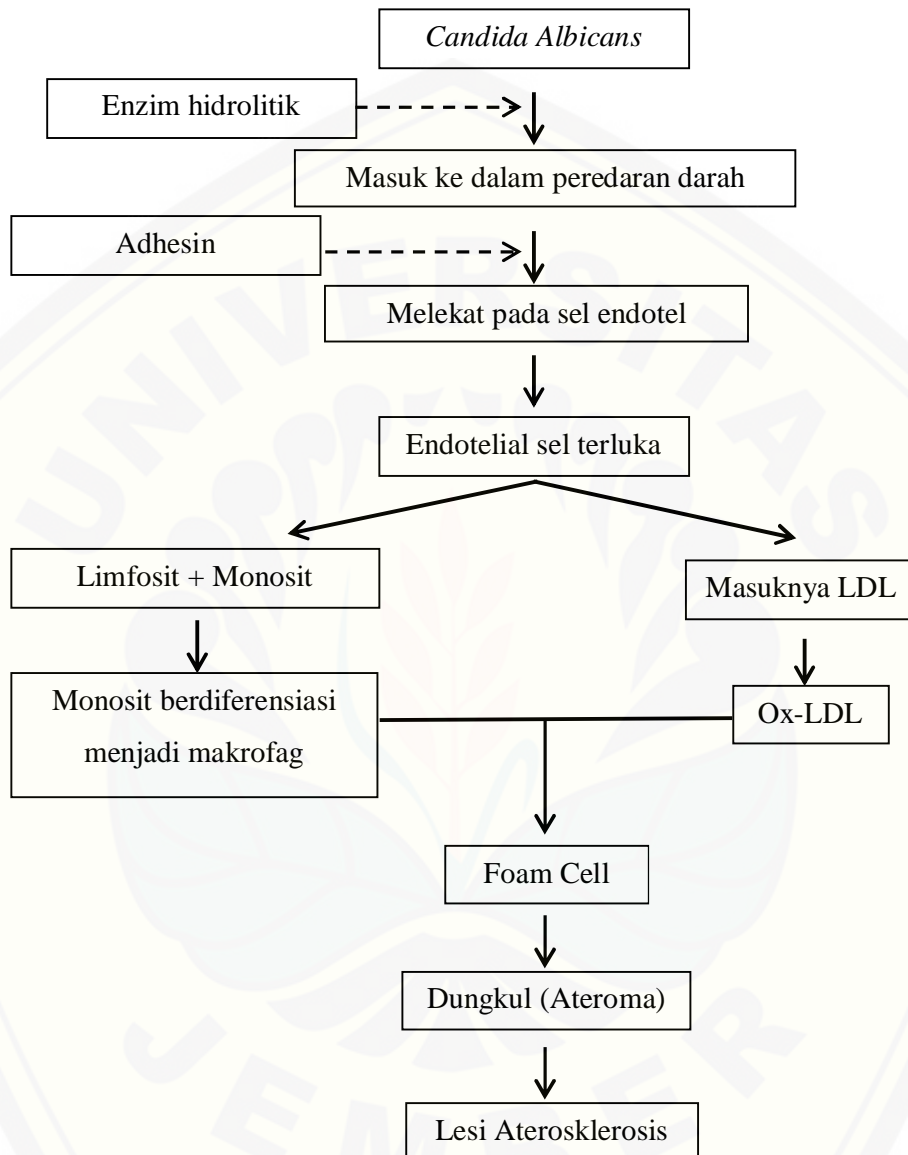
C. albicans merupakan organisme normal komensal di dalam rongga mulut, saluran pencernaan dan vagina. Dalam kondisi tertentu *C. albicans* dapat menyebabkan penyakit pada rongga mulut, saluran pencernaan, vagina, bahkan sistemik kandidiasis (Grubb, 2008). Prevalensi *C. albicans* pada manusia sangat tinggi karena setiap manusia memiliki *C. albicans* sebagai jamur oportunistik dalam tubuh (Kumamoto dan Vinces, 2004).

Inflamasi vaskuler merupakan proses awal terjadinya aterosklerosis yang paling mungkin (Orford, 2005). Penyebab dari inflamasi merupakan jejas yang memicu terbentuknya plak aterosklerosis. Jejas ini dapat disebabkan oleh bakteri, virus maupun jamur (Jawetz, 1996). *C. albicans* dapat masuk ke dalam pembuluh darah dan merusak sel endotelial pembuluh darah yang dapat menyebabkan terbentuknya plak aterosklerosis (Taheeri-Sarvtin dkk., 2012).

2.5 Tikus Wistar

Tikus putih telah digunakan secara ekstensif sebagai hewan coba untuk mempelajari keadaan biologi dan patologi dari jaringan rongga mulut. Spesies ini telah berguna dalam penelitian kedokteran gigi untuk menjelaskan informasi biologi yang berharga, untuk membuktikan pengertian dari mekanisme dasar proses penyakit. Disamping itu juga sebagai fasilitas untuk eksperimen secara klinik dan epidemiologi yang dimaksudkan untuk memberikan informasi yang dapat diaplikasikan secara langsung pada manusia (Baker, 1976).

2.6 Kerangka Konseptual Penelitian



Keterangan :

—→ : Proses terjadinya lesi aterosklerosis

- - - → : Substrat yang dikeluarkan *C. albicans*

Ox-LDL : LDL yang berikatan dengan oksigen reaktif yang berubah menjadi LDL teroksidasi.

2.6.1 Keterangan Kerangka Konseptual

C. albicans mengeluarkan enzim hidrolitik yang dapat menembus epitel pembuluh darah, sehingga *C. albicans* dapat masuk ke dalam peredaran darah. *C. albicans* mengeluarkan adesin yang melekatkan *C. albicans* pada sel endotel pembuluh darah. *C. albicans* yang merupakan spesies dimorfik bertumbuh dari bentuk spora ke bentuk hifa. Bentuk hifa dari *C. albicans* ini menyebabkan terjadinya perlukaan pada endotel pembuluh darah dan menyebabkan denudasi atau pengelupasan endotel pembuluh darah. Perlukaan pada endotel menginduksi leukosit terutama neutrofil keluar dari aliran darah menuju daerah yang terluka dan berakumulasi disana. Akibat dari pajanan mikroba asing dalam jangka lama (24-48 jam setelah neutrofil bekerja) monosit terinduksi menuju daerah yang terluka dan bertransformasi menjadi makrofag.

Mediator kimiawi inflamasi menyebabkan terbentuk oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*). ROS ini akan berikatan dengan *Low Density Lipoprotein (LDL)* dengan bantuan *scavenger reseptor* sehingga menjadi LDL yang teroksidasi (*ox-LDL*). Monosit yang telah berdeferensiasi menjadi makrofag memfagosit *ox-LDL* dan berubah menjadi sel busa. Penimbunan *ox-LDL* dan makrofag ini menyebabkan adanya penebalan pada lapisan intima yang disebut *atheroma*. Timbunan ini akan semakin lebar dan mempersempit pembuluh darah. Hal ini memicu adanya apoptosis dan menimbulkan lesi aterosklerosis.

2.7 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian di atas maka dapat diperoleh hipotesa dari penelitian ini yaitu ditemukan lesi aterosklerosis pada arteri koroner tikus wistar putih yang di induksi *Candida albicans* secara subkutan.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian jenis *eksperimental laboratoris*. Penelitian ini berupa perlakuan atau intervensi terhadap suatu variabel sehingga diharapkan terjadi pengaruh terhadap variabel yang lain dengan rancangan penelitian *The PostTest Only Control Group Design*, yaitu dengan melakukan pengukuran atau observasi setelah perlakuan diberikan (Notoatmojo, 2005).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Tempat pelaksanaan penelitian untuk perlakuan tikus Wistar putih di Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Peremajaan dan pembuatan suspensi jamur *C. albicans* dilaksanakan di Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Penatalaksanaan proses frozen section pada jaringan dilaksanakan di Bagian Histologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Pengamatan hasil penelitian dilaksanakan di Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

3.2.2 Waktu Penelitian

Waktu pelaksanaan penelitian adalah bulan Oktober – Desember 2015.

3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah model tikus sistemik candidiasis.

a. Definisi Operasional

Sistemik *candidiasis* pada penelitian ini adalah infeksi jamur secara sistemik yang disimulasikan pada tikus.

b. Parameter

Tikus wistar putih mengalami infeksi *C. albicans* secara sistemik. Dapat dilihat dari hasil hapusan darah tikus.

c. Metode

Model tikus sistemik *candidiasis* dibuat dengan menginjeksikan 0,4 ml *C. albicans* hidup dengan konsentrasi 10^{-10} cells/ml dan 10^{-12} cells/ml pada hari ke 1,4,9,16 dan 23 secara subkutan pada tengkuk hewan coba. Frekuensi injeksi bakteri tersebut untuk membentuk infeksi kronis pada hewan coba. Besaran *C. albicans* yang diinjeksikan pada hewan coba merupakan ekstrapolasi dari penelitian Bibiana dan kawan-kawan pada tahun 2013.

Penentuan hari injeksi berdasarkan usia matang tikus 6 bulan sedangkan untuk manusia 19 tahun (Ducommun, 2007). Konversi dari usia tikus dengan manusia didapatkan yaitu 1 hari tikus sama dengan 39 hari manusia.

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histomorfometrik yaitu morfologi arteri koroner.

a. Gambaran morfologi ada / tidaknya lesi aterosklerosis

1. Definisi operasional

Morfologi lesi aterosklerosis adalah bentukan tonjol (dangkal) pada sisi dalam (luminal) dari arteri. Arteri yang sehat memiliki bentukan dalam bulat, ketebalan dinding rata, dan tidak ada dangkul, sedangkan arteri yang mengalami aterosklerosis bentukannya tidak rata, terdapat penebalan dinding, ditemui adanya dangkul.

2. Parameter

Morfologi yang diamati adalah ada / tidaknya dangkul arteri (lesi aterosklerosis) pada setiap spesimen arteri. Tanda lesi awal terbentuknya aterosklerosis ialah ditemukannya dangkul pada arteri.

3. Metoda analisis

Morfologi ada / tidaknya tungkul diamati pada preparat histologis arteri koroner yang telah dilakukan pengecatan dengan *Picrosirius Red* menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x.

b. Ukuran Ketebalan Dinding Arteri Koroner (Histometrik)

1. Definisi Operasional

Ukuran ketebalan dinding arteri koroner adalah hasil pengukuran ketebalan lapisan intima-media dinding arteri koroner pada potongan melintang jantung.

2. Parameter

Ukuran ketebalan dinding arteri koroner dalam mikrometer (μm).

3. Metode Analisis

Jantung yang mengandung arteri koroner dipotong melintang. Potongan selanjutnya dilakukan pengecatan Picrosirius Red. Ketebalan dinding arteri koroner diukur dengan aplikasi Image Raster dari tunika intima sampai tunika media (intima-media thickness). Pengukuran ketebalan arteri koroner dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x dan optilab. Pengukuran dilakukan oleh 3 orang pengamat.

c. Disintegrasi endotel

1. Definisi Operasional

Gambaran disintegrasi atau terkelupasnya (denudasi) sel endotel dari membran basal pada dinding arteri koroner.

2. Parameter

Ada/tidaknya gambaran disintegrasi atau terkelupasnya sel endotel.

3. Metode pengukuran

Pengamatan lapisan sel endotel arteri koroner pada sediaan preparat dengan counter stain Hematoksilin dilakukan di bawah mikroskop cahaya, perbesaran 1000x dengan visualisasi menggunakan optilab. Pengamatan dilakukan oleh 3 orang pengamat. Pada arteri yang diamati, jika ditemui adanya disintegrasi endotel diberi skor 1, sedangkan jika tidak ditemui adanya disintegrasi

endotel diberi skor 0. Selanjutnya dilakukan penghitungan presentase disintegrasi endotel arteri pada masing-masing kelompok sehingga didapatkan data kualitatif.

3.3.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah:

- a. Minuman dan makanan standar tikus yang seragam
- b. Cara pemeliharaan tikus wistar putih (kandang)
- c. Dosis dan teknik induksi *C. albicans*

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus putih galur wistar jantan yang sesuai dengan kriteria inklusi, eksklusi dan drop out.

3.4.2 Kriteria Inklusi, Eksklusi dan Drop Out

a. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi adalah tikus yang digunakan dalam penelitian (*Rattus norvegicus*), jenis kelamin jantan, berat badan tikus 100-150 gram, umur 3-4 bulan, pakan yang seragam, yaitu diet normokolesterol standart berupa pakan pelet dan minum secara ad libitum, dan kondisi sehat ditandai dengan nafsu makan baik dan perilaku normal.

b. Kriteria Eksklusi

Kriteria Eksklusi adalah tikus yang mati selama penelitian, penurunan berat badan secara drastis, diare ditandai dengan feces yang tidak berbentuk, kelainan fisik dan tikus yang agresif.

c. Drop Out

Hewan coba dinyatakan drop out apabila memenuhi kriteria eksklusi dan diganti dengan tikus lain sesuai kriteria inklusi sehingga didapat jumlah tikus sesuai perhitungan besar sampel.

3.4.3 Besar Sampel

Besar sampel penelitian yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 4 ekor tikus tiap kelompok perlakuan. Adapun besar sampel didapat dari perhitungan rumus sebagai berikut (Daniel, 2005).

$$n \geq \frac{Z^2 \times \sigma^2}{d^2}$$

Keterangan :

n : besar sample tiap kelompok

Z : nilai Z pada tingkat kesalahan tertentu, jika $\alpha = 0,05$ maka $Z = 1,96$

σ : standar deviasi sampel

d : kesalahan yang masih dapat di toleransi

Dengan asumsi bahwa kesalahan yang masih dapat di terima (σ) sama besar dengan (d) maka :

$$n \geq \frac{Z^2 \times \sigma^2}{d^2}$$

$$n \geq 3,84$$

$$n \geq (1,96^2)$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan rumus di atas, jumlah sampel minimum yang harus digunakan adalah 4 sampel untuk masing-masing kelompok. Pada penelitian ini menggunakan 12 ekor tikus sebagai sampel yang terbagi secara acak dalam 3 kelompok.

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat Penelitian

1. Tabung reaksi
2. Autoclave (Memmert, Jerman)
3. Rak tabung
4. Petridis tidak bersekat
5. Vibrator / vortex (Labinco, Belanda)
6. Densichek
7. Pipet mikro (Hummapete, Jerman)
8. Inkubator (Daihan Labtech, India)
9. Kandang hewan coba
10. Wadah pakan
11. Wadah minum
12. Timbangan neraca
13. Jarum insulin 26G (Terumo, Jepang)
14. Syringe kecil kapasitas 1ml (Terumo, Jepang)
15. Papan wax
16. Jarum
17. Pinset anatomis
18. Pinset chirurgis
19. Gunting
20. Scalpel
21. Masker
22. Sarung tangan
23. Wadah untuk membersihkan organ
24. Mesin cryostate (Leica, Jerman)
25. Object glass (Citoplus, China)
26. Cover glass
27. Rak pengecatan
28. Timbangan digital (Snug-300, China)
29. Kompor listrik (Maspion, Indonesia)

30. Kertas saring
31. Mikroskop cahaya (Olympus, Jepang)
32. Optilab (OptiLab Advance, Indonesia)
33. Rat Dental Chair

3.5.2 Bahan Penelitian

1. *Saboraud dectrose agar*
2. NaCl fisiologis 0,85%
3. Tikus wistar jantan
4. *Candida albican (tipe ATCC 10231)*
5. Pakan standar (Turbo, Indonesia)
6. Air minum (Aqua, Indonesia)
7. Kloroform.
8. Formalin 10%
9. Larutan PBS (BioWORLD, USA)
10. Sukrose 30%
11. *Tissue tex*
12. Alumunium foil
13. *poly l.lysin*
14. Aquades
15. Larutan *picrosirius red* (ScyTek, USA)
16. Larutan asam (asam asetat)
17. Etanol 100%
18. *Xylane* (Merck, Jerman)
19. *Propylane glycol absolute* (Gama Scientific Biolab, Indonesia)
20. *Propylane glycol 85%* (gama Scientific Biolab, Indonesia)
21. Larutan *Oil Red O* (Sigma-Aldrich, USA)
22. *Mayer's Hematoxylin* (Merck, Jerman)
23. *Glycerin jelly* (Merck, Jerman)
24. Canada balsam (Merck, Jerman)
25. Minyak imersi (Olympus Corp., Jepang)

26. Kapas steril

27. Spritus.

3.6 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian ini merupakan ekstrapolasi dari penelitian Nafillah pada tahun 2015.

3.6.1 Tahap Persiapan dan Pembagian Kelompok Hewan coba

Penelitian ini akan dilakukan pada hewan coba tikus dengan kriteria yang telah ditentukan. Hewan coba diadaptasikan terhadap lingkungan kandang selama seminggu sebelum diberi perlakuan. Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok secara acak, yaitu :

1) Kelompok I (4 ekor) merupakan kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan.

2) Kelompok II (4 ekor) merupakan kelompok model *candidiasis* yang diberi perlakuan injeksi subkutan 0,4 ml *C. albicans* hidup dengan konsentrasi 10^{-10} CFU/ml secara subkutan pada tengkuk hewan coba. Frekuensi injeksi jamur tersebut untuk membentuk infeksi kronis pada hewan coba.

3) Kelompok III (4 ekor) merupakan kelompok model *candidiasis* yang diberi perlakuan injeksi subkutan 0,4 ml *C. albicans* hidup dengan konsentrasi 10^{-12} CFU/ml secara subkutan pada tengkuk hewan coba. Frekuensi injeksi jamur tersebut untuk membentuk infeksi kronis pada hewan coba.

3.6.2 Pembuatan Suspensi *C. albicans*

C. albicans yang dipakai diambil dari stok *C. albicans* dengan cara sebagai berikut :

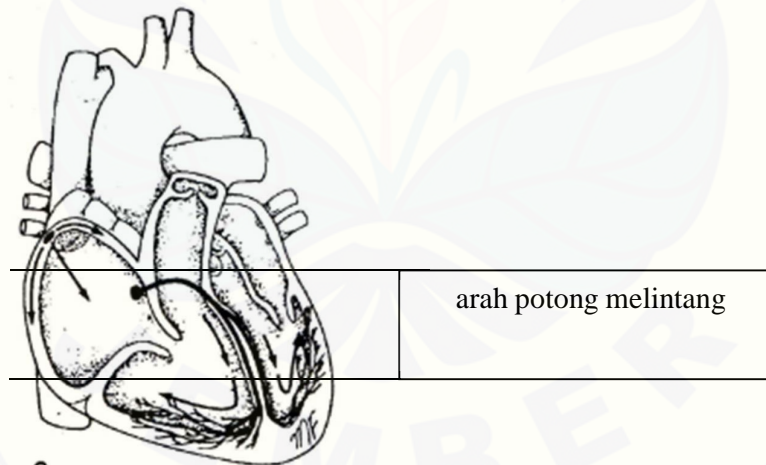
C. albicans diambil menggunakan ose kemudian ditanam ke dalam Sabouraud' dextrose agar, inkubasi selama 48 jam, dengan suhu 37°. Kemudian membuat suspensi *C. albicans* dengan cara dilarutkan dalam Nacl fisiologis 0,85 %, 20 ml. Kekeruhan suspensi *C. albicans* disesuaikan dengan standar larutan 108 Mc Farland untuk memperoleh suspensi fungi yang mengandung 108 CFU/ml (Sugianitri, 2011).

3.6.3 Induksi *C. albicans*

C. albicans diinjeksikan untuk menciptakan infeksi kronis berupa *candidiasis* sistemik pada hewan coba. Sebanyak 0,4ml suspensi *C. albicans* hidup dengan konsentrasi 10^{-10} CFU/ml pada kelompok perlakuan kedua dan konsentrasi 10^{-12} CFU/ml disuntikkan pada daerah subkutan pada tengkuk hewan coba. Injeksi *C. albicans* diberikan pada hari ke 1,4,9,16 dan 23. Besaran *C. albicans* yang diinjeksikan pada hewan coba merupakan ekstrapolasi dari penelitian Bibiana dan kawan-kawan pada tahun 2013.

3.6.4 Pengambilan jantung dan arteri koroner

Setelah hewan coba didekapitasi, dilakukan pembedahan pada dada tikus untuk pengambilan jantung yang berisi arteri koroner. Jantung dipotong secara melintang dan diambil bagian tengah. Kemudian difiksasi pada campuran formalin 10% dan PBS (1:9) sebelum dilakukan *processing* jaringan. Fiksasi dilakukan sebagai pengawet jaringan sampai *processing* jaringan dilakukan.



Gambar 3.1. Jantung (Sumber : Snell, 2006)

3.6.5 Pemrosesan Jaringan

1. Pematangan Jaringan

Jantung yang mengandung a. koroner difiksasi pada campuran formalin 10% dan PBS (1:9) dan siap untuk dilakukan pematangan jaringan menggunakan metode Potongan Beku (*Frozen Section*).

Teknis dari prosedur *Frozen Section* ini adalah Cryosection dimana menggunakan suatu alat cryostat yang merupakan mikrotom pada pesawat pembeku. Proses pematangan menghasilkan 4 potong arteri yang diletakkan pada 2 gelas objek. Dalam metode *Frozen Section* tidak memerlukan proses dehidrasi, clearing agent dan pada beberapa kasus tanpa media embedding. Tahapan *Frozen Section* adalah sebagai berikut.

1. Jaringan jantung ditriming setebal 1/3 koronal jantung kemudian dimasukkan dalam botol yang berisi sukrose 30% dan disimpan ke dalam kulkas kurang lebih 3 hari. Untuk persiapan trimming dengan *Cryostat*.
2. Jaringan jantung diambil dari kulkas, dipel dengan kertas saring kemudian ditetesi dengan tissue tex dan didiamkan.
3. Selama menunggu persiapan jaringan, disiapkan mikrotom *frozen section* (*Cryotom*) dan mesin *frozen section* (*Cryostat*). Langkah persiapan *cryostat* adalah sebagai berikut :
 - a. Pastikan kabel terpasang pada arus listrik
 - b. Tekan On
 - c. Selanjutnya tekan tombol start
 - d. Mesin otomatis menyesuaikan pada suhu mencapai -25°C
 - e. Untuk mencapai -25°C membutuhkan waktu 2 jam
4. Jaringan jantung yang telah siap, diembedding dengan *tissue tex* pada cetakan yang telah diberi aluminium foil.
5. Dimasukkan dalam *frezer* -80°C dan tunggu sampai membeku kurang lebih 10 menit
6. Setelah membeku, ambil dan pasang pada *block holder* yang telah ditetesi *tissue tex*, tunggu membeku dan jaringan siap dipotong.

7. *Block holder* dipasang pada tempatnya kemudian ketebalan potongan diset pada 10 μm .
8. Setelah didapatkan potongan, potongan ditempelkan pada *objek glass* yang telah diolesi polyelisin.
9. Jaringan diangin-anginkan dan siap diwarnai.
10. Jika hasil potongan tidak segera diwarnai, disimpan dulu dalam kotak dan disimpan pada suhu -80°C .

2. Pengecatan Jaringan

a. Pengecatan dengan *Picrosirius Red*

Pada proses melihat adanya histomorfologi arteri koroner (dungkul/ateroma) penelitian ini digunakan pengecatan *Picrosirius Red*. Teknik pengecatan yang dilakukan adalah sesuai dengan standar protokol pengecatan *Picrosirius Red*.

Metode pengecatan *Picrosirius Red* sebagai berikut :

1. Preparat direndam dalam aquades selama 15 menit
2. Preparat diwarnai dengan larutan *Picrosirius Red* pekat selama 60 menit (pastikan jaringan terendam seluruhnya).
3. Preparat dicelupkan sebanyak 2 kali ke dalam 2 larutan asam (asam asetat) yang berbeda masing-masing selama 3 menit.
4. Bilas dengan alkohol absolut dalam wadah.
5. Preparat direndam sebanyak 2 kali ke dalam alkohol absolut yang berbeda selama masing-masing tiga menit.
6. Bersihkan *object glass* di sekitar jaringan dengan tissue.
7. *Mounting* menggunakan cairan canada balsem (*entellan*) lalu ditutup dengan cover glass.

b. Pengecatan dengan Sudan IV

Untuk melihat disintegrasi endotel pada dinding arteri koroner digunakan pengecatan Sudan IV. Prosedur pengecatan dengan menggunakan larutan Sudan IV, yaitu :

1. Keluarkan preparat jaringan dari lemari es, biarkan dalam suhu ruang selama 30-60 menit.
2. Fiksasi jaringan dengan meneteskan preparat jaringan dengan PBS dan biarkan selama 3 menit, lalu meneteskan dengan PBS + formalin 10% dan biarkan selama 3 menit, lalu meneteskan preparat dengan PBS dan biarkan selama 3 menit, terakhir keringkan selama 30-60 menit.
3. Bilas dengan aquades.
4. Tetesi preparat jaringan 2 kali dengan propylene glycol 100% , masing-masing biarkan selama 5 menit.
5. Teteskan larutan Sudan IV secukupnya di atas preparat jaringan dan biarkan selama 7 menit.
6. Tetesi preparat jaringan dengan propylene glycol 85% selama 3 menit.
7. Bilas dengan aquades.
8. Lakukan pengecatan Mayer's Hematoxilin selama 30 detik.
9. Bilas di air mengalir hingga bersih.
10. Bilas preparat jaringan dengan aquades.
11. Mounting menggunakan gliserin jelly lalu ditutup dengan cover glass.

3.7 Tahap Pengamatan

Pengamatan gambaran histomorfometrik arteri koroner dilakukan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x. Diambil 2 arteri dari satu preparat sehingga ada 8 arteri dari 4 preparat sebagai sampel penelitian pada setiap kelompok. Pengamatan dilakukan oleh tiga observer. Pengamatan morfologi lesi aterosklerosis dilakukan pada tiap-tiap arteri dengan menentukan ada/tidaknya tungkai yang terbentuk. Arteri yang terdapat tungkai terlihat adanya bentukan menonjol ke dalam pada lapisan intima sehingga membuat permukaan arteri tidak rata. Pada arteri yang diamati, jika ditemui adanya tungkai diberi skor 1, sedangkan jika tidak ditemui adanya tungkai diberi skor 0. Selanjutnya dilakukan penghitungan presentase tungkai arteri pada masing-masing kelompok sehingga didapatkan data kualitatif.

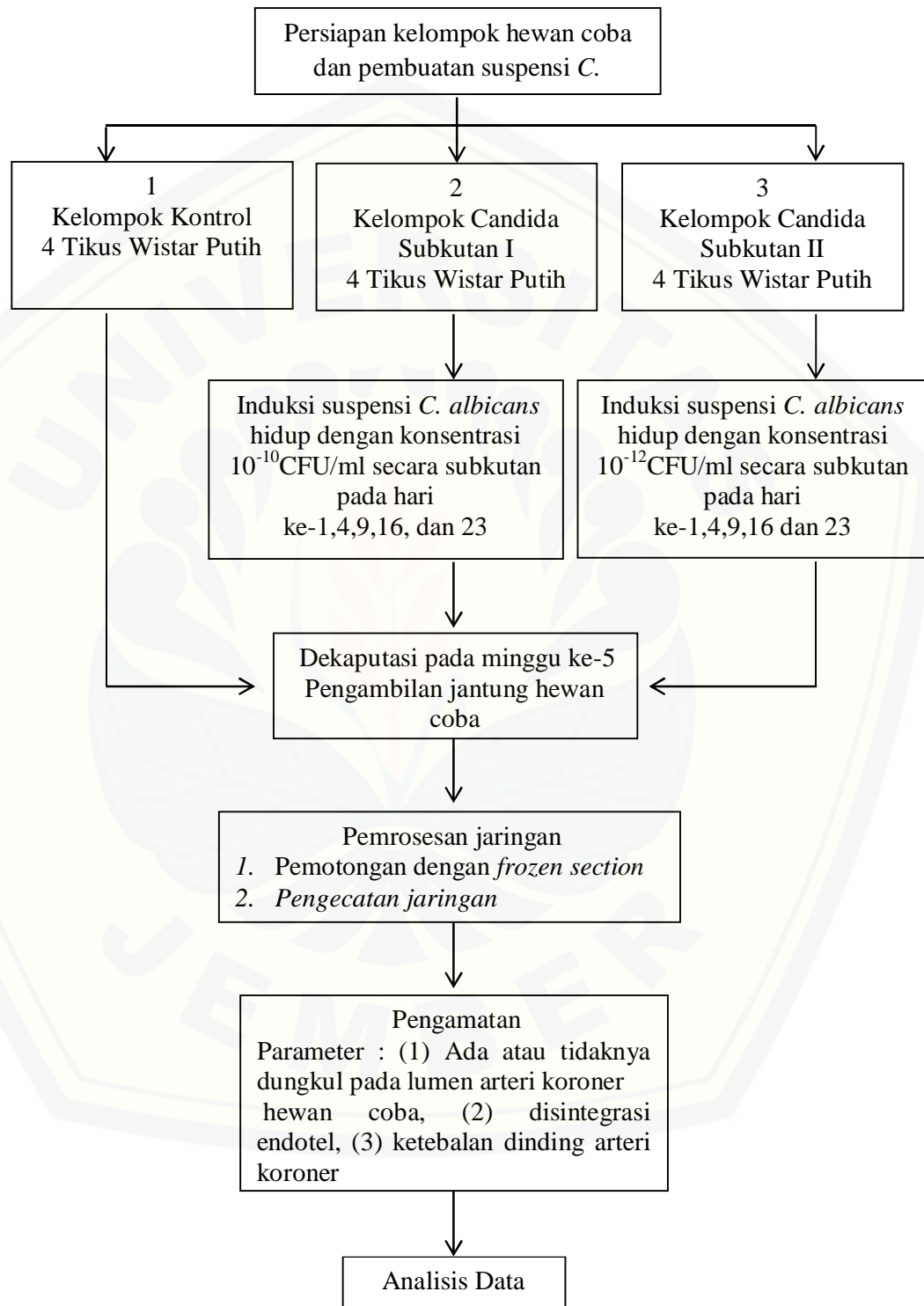
Pengukuran ketebalan dinding arteri koroner menggunakan aplikasi Image Raster dalam mikrometer (μm). Pengukuran dilakukan di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x dan optilab. Ketebalan dinding arteri koroner diukur dari lapisan intima sampai lapisan media. Diambil 2 arteri dari satu preparat sehingga ada 8 arteri dari 4 preparat sebagai sampel penelitian pada setiap kelompok. Selanjutnya dilakukan penghitungan nilai rata-rata ketebalan dinding arteri koroner sehingga didapatkan data kuantitatif.

Pengamatan disintegrasi endotel pada dinding arteri koroner dilakukan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x dan optilab. Diambil 2 arteri dari satu preparat sehingga ada 8 arteri dari 4 preparat sebagai sampel penelitian dengan pengecatan Sudan IV. Pengamatan dilakukan oleh 3 pengamat, dengan mengamati apakah terlihat disintegrasi (diskontinuitas atau denudasi) endotel pada dinding arteri.

3.8 Analisis Data

Penelitian ini menghasilkan data kualitatif berupa hasil identifikasi adanya tungkuk dan disintegrasi endotel serta data kuantitatif berupa hasil pengukuran ketebalan dinding arteri koroner. Data kualitatif dianalisis dengan uji beda non parametrik *Kruskal-Wallis*. Analisa data ini digunakan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan hasil perlakuan dari 3 kelompok. Apabila terdapat perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji data *Mann-Whitney* untuk mengetahui kelompok sampel yang memberikan nilai signifikan. Data kuantitatif diuji normalitas dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*, kemudian diuji homogenitas dengan uji Levene dan dianalisis dengan uji beda parametrik *Independent One Way ANOVA*.

3.9 Alur Penelitian



BAB 5: KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Induksi *C. albicans* pada hewan coba tikus Wistar Putih secara subkutan dapat menyebabkan terbentuknya lesi aterosklerosis koroner. Lesi aterosklerosis tersebut ditandai dengan terbentuknya ateroma atau dungkul pada lumen arteri, terjadinya disintegrasi pada endotel lumen arteri koroner, dan meningkatnya ketebalan dari dinding arteri koroner.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan ialah pada penelitian yang selanjutnya :

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai pemberian dosis *C. albicans* pada hewan coba.
2. Penelitian lanjutan berupa penelitian mikrobiologi lanjutan untuk melihat trace dari *C. albicans*.
3. Perlu dilakukan penelitian dengan menghitung jenis-jenis leukosit pada hapusan darah tikus.

DAFTAR PUSTAKA

- Agus, S., Yanti, R. 2010. *Penyakit Periodontal dan Penyakit Jantung Koroner (Aterosklerosis)*. Bandung : UNPAD
- Baker, H. J, Lindsey, R. dan Weishbroth, S. H. 1976. *The Laboratory Rat Vol 1 Biology and Disease*. San Diego: Academic Press
- Bibiana, V., dkk. 2013. *Animal Model of Systemic Candidiasis Designed for Pharmacokinetic Studies*. Latin America Journal of Pharmacy
- Cotter G and Kavanagh K. 2000. Adhernce mechanisms of *C. albicans*. Br J Biomed Sci.57(3): 24-9.
- Daniel, W. 2005. *Biostatic a Foundation for Analysis in The Health Science 6th edition*. Canada : John Wiley and Sons, Inc.
- Daniels, S. R. 2008. *Coronaria Risk Factors in Children. Dalam : Allen, H. D, Driscoll, D. J, Robert, E, Feltas, T. P. Penyunting. Moss & Adams Heart disease in infant and adolescent . Edisi 7*. Philadelphia: Lipincott Williams.
- Dorland, W. A. 2006. *Kamus Kedokteran Dorland. Edisi 29*. Jakarta: EGC.
- Ducommun, D. 2007. The Rat Fan Club. Available at www.ratbehaviour.org/age.shtml . May 23th, 2016.
- Guyton, Arthur C. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran / Arthur C. Guyton John E. Hall. Edisi 11*. Jakarta: EGC.
- Grubb, S., dkk. 2008. *Candida albicans-Endhotelial Cell Interaction: a Key Step in The Pathogenesis of Systemic Candidiasis. American Society for Microbiology*.
- Jawetz, E. dkk. 1996. *Mikrobiologi Untuk Profesi Kesehatan*. Jakarta: Gramedia.
- Joewono, Boedi Soesetyo., dkk. 2003. *Ilmu Penyakit Jantung*. Surabaya: Airlangga University Press.
- KOmariah, Ridhawati. 2012. *Kolonisasi Candida dalam Rongga Mulut*. Majalah Kedokteran FK UKI 2012 Vol XXVIII No.1.
- Kumamoto, C. A dan Vincses, M. D. 2004. *Alternative Candida albicans lifestyles: growth on the surfaces. Annu Rev Microbiol*.
- Kusumaningtyas, E. *Mekanisme Infeksi Candida albicans pada Permukaan Sel. Lokakarya Nasional Penyakit Zoonosy*.
- Ladich, Elena R. 2015. *Atherosclerosis Pathology. Anatomic Cardiovascular Pathology: CVPPath Institute, Inc*

- Lalic, J., dkk. 2013 *Medication Adherence in Outpatients with Arterial Hypertension*. Acta Facultatis Medicae Naissensis.
- Lewis, M. A. O. dan Lamey, B. P. J. 1993. *Clinical Oral Medicine*. Great Britain: Bath Press.
- Majid, Abdul. 2007. *Penyakit Jantung Koroner: Patofisiologi, Pencegahan, dan Pengobatan Terkini*. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Maya, J., dkk. 2014. *Correlation of Atherogenesis with an Infection of Candida albicans*. NCBI. US National Library of Medicine National Institutes of Health.
- 44
- Mealey BL, Perry RK. 2006. *Periodontal Medicine : Impact of periodontal infection on systemic health*. Philadelphia: WB Saunder Company.
- Mescher, A. L. 2010. *Junquiera's Basic Histology Text & Atlas*. Edisi 12. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Moore, K. L. 2010. *Clinically Oriented Anatomy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Morisson, A. C. dkk. 2007. *Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: The atherosclerosis risk in communities study*. *Am J Epidemiol*.
- Nafillah, Roza. 2015. *Deteksi Lesi Aterosklerosis Koroner pada Model Tikus Periodontitis*. Universitas Jember.
- Najjar, S. S., Scuteri, A., Lakatta, E. G. 2005. *Arterial Aging: Is It an Immutable Cardiovascular Risk Factor*. Dallas: Hypertension.
- Notoatmojo, S. 2005. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Orford, J. L. 2005. *Atherosclerosis*. Clinical and Research Fellow in Cardiovascular Disease, Department of Internal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical.
- Robbins, Stanley L., Ramzi S. Cotran, Vinay Kumar. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins. Ed.7*. Jakarta: EGC.
- Ross, R. 2004. *Atherosclerosis and Inflammatory Disease*. New England: Med.
- Ross LF, Mealey BL. 2004. *Periodontics: Medicine, Surgery, and Implants*. Saint Louise: Elsevier Mobs.
- Sastroasmoro, S dan Madiyono, B. 1994. *Buku ajar kardiologi anak*. Jakarta: IDAI.

- Sibernagl, S dan Lang. F. 2000. *Colour atlas of pathophysiology*. Edisi 1. Stuttgart. Thieme
- Snell, R. 2006. *Anatomi Klinik. Edisi 6*. Jakarta: EGC
- Sтары, H.C., dkk. 1995. *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. USA; American Heart Association
- Sugianitri, N. K. 2011. *Ekstrak Biji Buah Pinang (Areca catechu L.) dapat Menghambat Pertumbuhan Koloni Candida albicans secara In Vitro pada Resin Akrilik Heat Cured*. Tesis. Program Pascasarjana Program Studi Ilmu Biomedik Universitas Udayana, Bali.
- Suryohudoyo, P. 2002. *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekular*. Jakarta: CV Sagung Seto.
- Taheri-Sarvtin, Mehdi., dkk. 2012. *Comparisan of Oral Candida Flora in Patients with Coronary Atherosclerosis and Healthy People*. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences.
- Taheri-Sarvtin, Mehdi, dkk. 2014. *Evaluation of Candidal Colonization and Specific Humoral Responses Against Candida albicans in Patients with Psoriasis*. International Journal of Dermatology.
- Tyasnini, E., Triswaty, W., Susantina. 2006. Hubungan antara Sifat dan Metabolit Candida spp. Dengan Patogenesis Kandidiasis. Universitas Kristen Maranatha
- Wang, Julie C dan Bennett, Martin. 2012. *Aging and Atherosclerosis: Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence*. American Heart Association.
- World Health Organisation. 2008. *World Health Statistics*.
- Wolf K, Richard AJ, Dick S. 2007. *Candidiasis. Dalam : Fitzpatrick. Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. Ed 5th*. New york. McGraw Hill Company.

LAMPIRAN A. Surat Keterangan Layak Etik Penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS JEMBER
KOMISI ETIK PENELITIAN
Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877
Jember 68121 Email : fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK*ETHICAL APPROVA*

Nomor : 766/H25.1.11/KE/2015

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

IDENTIFIKASI LESI ATEROSKLEROSIS KORONER PADA TIKUS WISTAR PUTIH YANG DIPAPAR *Candida Albican* SECARA SUBKUTAN

Nama Peneliti Utama : Dewi Anggraini (Nim :121610101083)
Name of the principal investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.



2015

Dr. Rini Lyantri, Sp.PK

Tanggapan Anggota Komisi Etik

Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lain.

Saran Komisi Etik :

- Pemilihan, perawatan, perlakuan, pengorbanan dan pemusnahan hewan coba mengacu pada Pedoman Etik Penelitian Kesehatan.
- Mohon diperhatikan kontrol kualitas pemeriksaan di laboratorium mikrobiologi
- Mohon diperhatikan pembuangan limbah mikrobiologi agar tidak mencemari lingkungan.
- Mohon diperhatikan kontrol kualitas pembuatan sediaan histopatologi organ agar didapatkan sediaan histopatologi yang memenuhi syarat pembacaan
- Pembacaan sediaan histopatologi dilakukan oleh seseorang yang kompeten serta minimal dilakukan oleh 2 orang.
- Pemeriksaan dan pembacaan sediaan histopatologi menggunakan metode blinding.

Jember, 11 Februari 2016



(dr. Kim Bayanti, Sp.PK)

LAMPIRAN B. Surat Ijin Penelitian



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
Jl. Kalimantan No. 37 Jember ☎(0331) 333536, Fak. 331991

Nomor : 936/UN25.8/TL/2015
Perihal : Ijin Penelitian

Kepada Yth.
Ka. Bag.BIOMEDIK FKG Universitas Jember
di
Jember

Dalam rangka pengumpulan data penelitian guna penyusunan Skripsi maka, dengan hormat kami mohon bantuan dan kesediaannya untuk memberikan ijin penelitian bagi mahasiswa di bawah ini :

1. Nama : Dewi Anggraini
2. NIM : 121610101083
3. Tahun Akademik : 2015/2016
4. Fakultas : Kedokteran Gigi Universitas Jember
5. Alamat : Puri Bunga Nirwana Cluster Pondok Indah F-10 Jember
6. Judul Penelitian : Identifikasi Lesi Ateroklerosis Koroner Pada Tikus Wistar Putih Yang Diinduksi Candida Albicans Secara Subkutan
7. Lokasi Penelitian : Lab. Mikrobiologi FKG Universitas Jember
8. Data/alat yang dipinjam : Mikroskop, tabung reaksi
9. Waktu : Juni 2015 s/d Selesai
10. Tujuan Penelitian : Untuk Mengetahui Identifikasi Lesi Ateroklerosis Koroner Pada Tikus Wistar Putih Yang Diinduksi Candida Albicans Secara Subkutan
11. Dosen Pembimbing : 1. drg. Happy Harmono, M.Kes
2. drg. Erna Sulistyani, M.Kes

Demikian atas perkenan dan kerjasama yang baik disampaikan terima kasih.

Jember, 10 DEC 2015

an. Dekan
Pembantu Dekan I



Dr. drg. Lisa Susilawati, M.Kes
NIP. 196109031986022001



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
Jl. Kalimantan No. 37 Jember ☎ (0331) 333536, Fak. 331991

Nomor : 25/UN25.8/TL/2015
Perihal : Ijin Penelitian

Kepada Yth.
Ka. Bag. BIOMEDIK FKG Universitas Jember
di
Jember

Dalam rangka pengumpulan data penelitian guna penyusunan Skripsi maka, dengan hormat kami mohon bantuan dan kesediaannya untuk memberikan ijin penelitian bagi mahasiswa di bawah ini :

1. Nama : Dewi Anggraini
2. NIM : 1216101083
3. Tahun Akademik : 2015/2016
4. Fakultas : Kedokteran Gigi Universitas Jember
5. Alamat : Puri Bunga Nirwana Cluster Pondok Indah F-10 Jember
6. Judul Penelitian : Identifikasi Lesi Ateroklerosis Koroner Pada Tikus Wistar Putih Yang Diinduksi Candida Albicans Secara Subkutan
7. Lokasi Penelitian : Lab. Fisiologi FKG Universitas Jember
8. Data/alat yang dipinjam : -
9. Waktu : Juni 2015 s/d Selesai
10. Tujuan Penelitian : Untuk Mengetahui Identifikasi Lesi Ateroklerosis Koroner Pada Tikus Wistar Putih Yang Diinduksi Candida Albicans Secara Subkutan
11. Dosen Pembimbing : 1. drg. Happy Harmono, M.Kes
2. drg. Erna Sulistyani, M.Kes

Demikian atas perkenan dan kerjasama yang baik disampaikan terima kasih.

Jember, 10 DEC 2015

an. Dekan
Bertugas Dekan I



Dinda D.A. Susilawati, M.Kes
NIP. 196409031986022001



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
Jl. Kalimantan No. 37 Jember ☎ (0331) 333536, Fak. 331991

Nomor : AS2A/UN25.8/TL/2015
Perihal : Ijin Penelitian

Kepada Yth.
Ka. Bag. BIOMEDIK FKG Universitas Jember
di
Jember

Dalam rangka pengumpulan data penelitian guna penyusunan Skripsi maka, dengan hormat kami mohon bantuan dan kesediaannya untuk memberikan ijin penelitian bagi mahasiswa di bawah ini :

1. Nama : Dewi Anggraini
2. NIM : 121610101083
3. Tahun Akademik : 2015/2016
4. Fakultas : Kedokteran Gigi Universitas Jember
5. Alamat : Puri Bunga Nirwana Cluster Pondok Indah F-10 Jember
6. Judul Penelitian : Identifikasi Lesi Ateroklerosis Koroner Pada Tikus Wistar Putih Yang Diinduksi Candida Albicans Secara Subkutan
7. Lokasi Penelitian : Lab. Histologi FKG Universitas Jember
8. Data/alat yang dipinjam : Mikroskop
9. Waktu : Juni 2015 s/d Selesai
10. Tujuan Penelitian : Untuk Mengetahui Identifikasi Lesi Ateroklerosis Koroner Pada Tikus Wistar Putih Yang Diinduksi Candida Albicans Secara Subkutan
11. Dosen Pembimbing : 1. drg. Happy Harmono, M.Kes
2. drg. Erna Sulistyani, M.Kes

Demikian atas perkenan dan kerjasama yang baik disampaikan terima kasih.

Jember, 10 DEC 2015
an. Dekan
Pembantu Dekan I



Dr. drg. IDA Susilawati, M.Kes
NIP. 196109031986022001/

LAMPIRAN C. Surat Uji Identifikasi *C. albicans*

**LABORATORIUM BIOMEDIK DAN BIOLOGI MULUT
UNIVERSITAS HANG TUAH SURABAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

Jalan Arif Rahman Hakim 150 Surabaya-Jawa Timur-60111
Tlp. (031) 5912191, 5945864 Ext (219/220) – Fax. (031) 5912191
Email : biomedbiomulfguht@gmail.com

SERTIFIKAT HASIL UJI**Pengujian Mikrobiologi**

1. Contoh Uji : Stok Strain Universitas Hang Tuah Surabaya
2. Asal Contoh Uji : Stok Strain Dari Balai Laboratorium Kesehatan Daerah Istimewa Yogyakarta
3. Penguji : Carissa Endianasari, S.ST
4. Tanggal Pengujian : 4 s/d 8 Mei 2015
5. Permintaan : drg. Erna Sulistyani, M.Kes (Fak. Kedokteran Gigi Universitas Jember)

Uraian

| No | Parameter | Satuan | Hasil Uji | Metode Uji |
|----|------------------------------------|--------|---|--|
| 1 | <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | Tabung | Koloni Berwarna Hijau Pada Inokulasi Chrom Agar | Uji Isolasi dan Identifikasi Pada Media Chrom Agar |

Catatan :

1. Hasil uji ini hanya berlaku untuk contoh yang diuji

Surabaya, 12 Mei 2015

Mengetahui,
Kepala Laboratorium Biologi Mulut
Fakultas Kedokteran Gigi



LABORATORIUM BIOMEDIK DAN BIOLOGI MULUT
UNIVERSITAS HANG TUAH SURABAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
Jalan Arif Rahman Hakim 150 Surabaya-Jawa Timur-60111
Tlp. (031) 5912191, 5945864 Ext (219/220) – Fax. (031) 5912191

Syamsulina Revianti, drg., M.Kes
NIP. 19760416 200501 2001



Excellent Quality for Blue Ocean Campus
Sertifikasi no. 23308 (R3 2011-2016)
Sertifikasi no. 131002 (PA 2-2007)



LABORATORIUM MIKROBIOLOGI
BAGIAN BIOMEDIK KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER

SURAT KETERANGAN
No.084/MIKRO/SKET/2015

Sehubungan dengan keperluan identifikasi mikroorganisme, maka kami menerangkan bahwa mahasiswa berikut :

Nama : DEWI ANGGRAINI
Nim : 121610101083
Fakultas : Kedokteran Gigi
Keperluan : Identifikasi Bakteri (uji *germ tube*)

Telah melakukan uji identifikasi terhadap isolat *Candida albicans*; hasil uji identifikasi dengan menggunakan uji *germ tube* dan diamati mikroskopis menunjukkan positif *Candida albicans*

Jember, 7 Desember 2015,

Mengetahui,

Ketua Bagian Biomedik Kedokteran Gigi

Penanggung Jawab Laboratorium Mikrobiologi

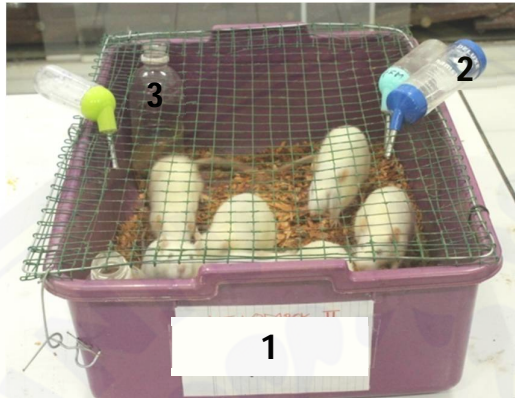
(Prof. DR. drg. I. D. A. Ratna Dewanti, M.Si)
NIP. 196705021997022001

(drg. Pujiana Endah Lestari, M. Kes)
NIP. 197608092005012002

LAMPIRAN D. Alat dan Bahan Penelitian

D.1 Alat Penelitian

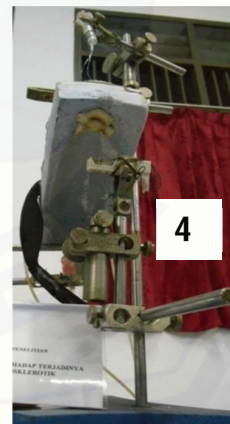
a. Alat Pemeliharaan Hewan Coba



Keterangan :

1. Kandang
2. Tempat Makan
3. Tempat Minum
4. Timbangan Neraca

a. b Alat Perlakuan Hewan Coba



Keterangan :

1. Korek Api
2. Bunsen
3. Syringe 1 cc
4. *Rat Dental Chair* (Agus. M, 2012)

c. Alat Pembedahan Hewan Coba



Keterangan :

- | | |
|------------------|-------------------|
| 1. Papan Fiksasi | 4. Pinset Anatomi |
| 2. Jarum Pentul | 5. Scalpel |
| 3. Gunting Bedah | 6. Blade Scalpel |

d. Alat Pemrosesan Jaringan dan Pengecatan



Keterangan :

1. Mesin *Cryosection*
2. *Autoclave*
3. *Histological Basket*
4. Rak Pengecatan

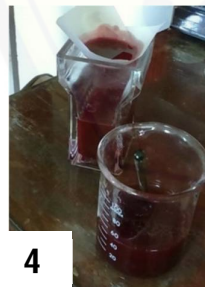
b. Alat untuk Pengamatan



Keterangan :

1. Optilab
2. Mikroskop Cahaya

D.2 Bahan Penelitian



Keterangan

1. Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*)
2. Suspensi *C. albicans* ATCC 10231
3. Bahan Pengecatan Picrosirius Red
4. Bahan Pengecatan Oil Red O
5. Larutan PBS
6. Entellan/ *Canada Balsem*

LAMPIRAN E. Prosedur Penelitian

E.1 Uji Identifikasi *C. albicans*1.1 Proses uji identifikasi *C. albicans* dengan uji *Germ Tube*E. 2 Pembuatan Suspensi *C. albicans* konsentrasi 10^{-10} dan 10^{-12} cells/ml2.1 Proses pembuatan suspensi *C. albicans* konsentrasi 10^{-10} dan 10^{-12} cells/ml dengan metode pengenceran

E.3 Proses Perlakuan



3.1 Tahap persiapan

3.2 Injeksi *C. albicans* subkutan pada tengkuk tikus

E.4 Proses Pembedahan Hewan Coba



4.1 Persiapan alat dan bahan yang akan digunakan untuk proses dekaputasi hewan coba



4.2 Anestesi inhalasi

4.3 Pembedahan dada hewan coba untuk pengambilan jantung

E.5 Proses Pengecatan Jaringan

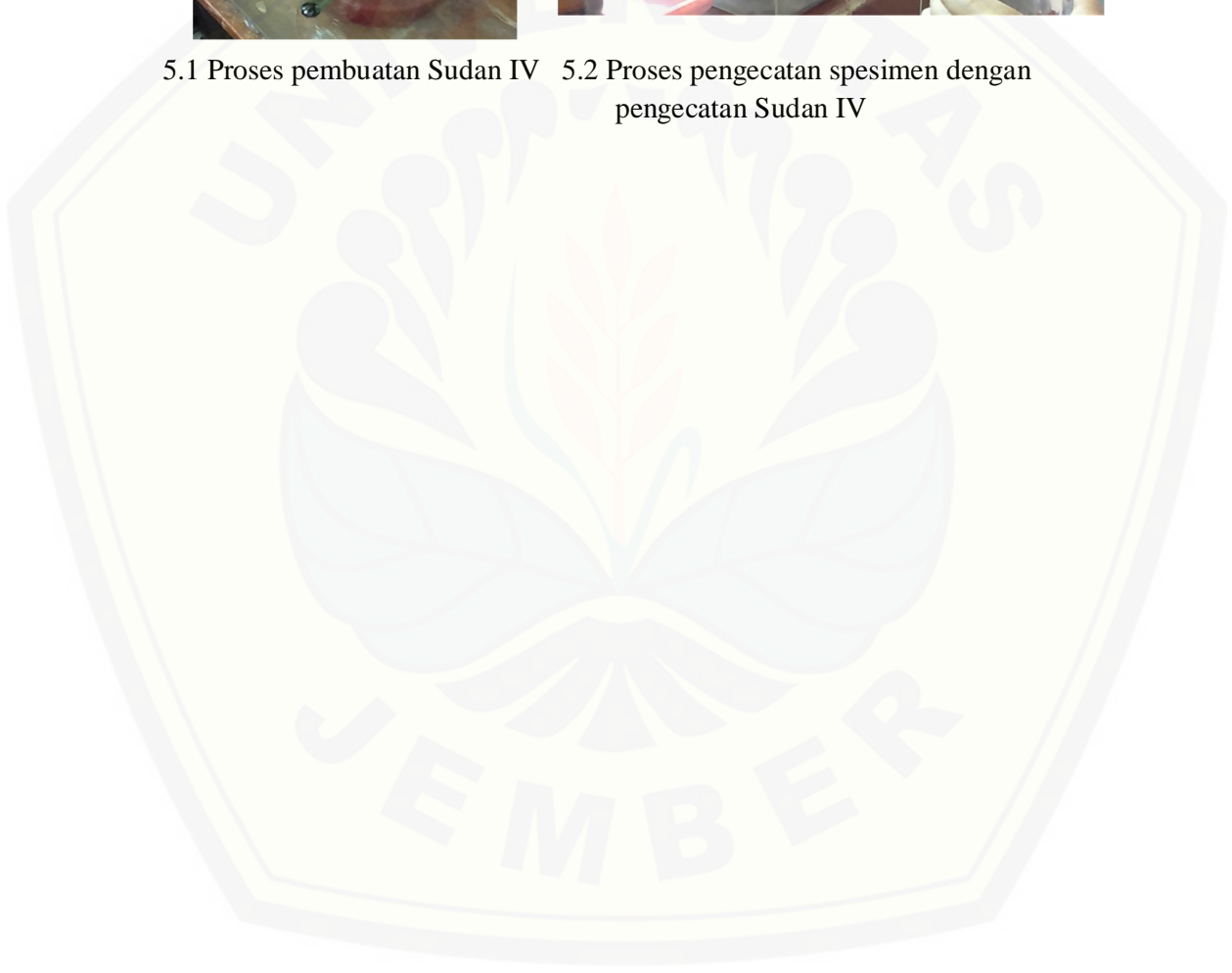
5.1 Persiapan pengecatan spesimen dengan pengecatan *Picrosirius Red*



5.1 Proses pembuatan Sudan IV



5.2 Proses pengecatan spesimen dengan pengecatan Sudan IV



LAMPIRAN F. Tabel Berat Badan Tikus

| Kelompok | Tikus | Berat Badan (gr) | | | |
|----------|-------|------------------|----------|----------|----------|
| | | Minggu 1 | Minggu 2 | Minggu 3 | Minggu 4 |
| Kontrol | 1 | | 140 | 132 | 119 |
| | 2 | | 157 | 173 | 193 |
| | 3 | | 175 | 189 | 203 |
| | 4 | | 190 | 200 | 224 |
| | 5 | | 164 | 178 | 197 |
| | 6 | | 134 | 147 | 157 |
| CS1 | 1 | 102 | 110 | 124 | 142 |
| | 2 | 121 | 155 | 160 | 170 |
| | 3 | 136 | 163 | 173 | 184 |
| | 4 | 96 | 140 | 150 | 169 |
| | 5 | 107 | 138 | 148 | 159 |
| | 6 | 150 | 182 | 194 | 201 |
| CS2 | 1 | 146 | 195 | 210 | 224 |
| | 2 | 135 | 155 | 165 | 181 |
| | 3 | 112 | 134 | 140 | 146 |
| | 4 | 108 | 145 | 169 | 182 |
| | 5 | 116 | 152 | 168 | 174 |
| | 6 | 109 | 150 | 168 | 174 |

Ket : CS1 = Kelompok Candida subkutan 1

CS2 = Kelompok Candida Subkutan 2

LAMPIRAN G. Data Hasil Penelitian

G1. Ateroma

| Kelompok | | Pengamat 1 | Pengamat 2 | Pengamat 3 | Hasil |
|----------|----|------------|------------|------------|-------|
| Kontrol | 1a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 2a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2b | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3b | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4b | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CS1 | 1a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 1b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 2a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 2b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 3a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 3b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 4a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 4b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| CS2 | 1a | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | 1b | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | 2a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 2b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 3a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 3b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 4a | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | 4b | 0 | 0 | 0 | 0 |

Ket : CS1 = Kelompok Candida subkutan 1

CS2 = Kelompok Candida Subkutan 2

G.2 Ketebalan Dinding Arteri Koroner Tikus

| Kelompok | | Pengamat 1 | Pengamat 2 | Pengamat 3 | Rata-rata | Rata-rata Total |
|----------|----|---------------|---------------|---------------|-----------|--------------------|
| Kontrol | 1a | 8,4 | 7,5 | 4,6 | 6,83 | 4,96 |
| | 1b | 7,3 | 5,0 | 4,6 | 5,63 | |
| | 2a | 5,9 | 5,6 | 4,1 | 5,20 | |
| | 2b | 5,4 | 7,9 | 4,8 | 6,03 | |
| | 3a | 4,8 | 4,5 | 2,7 | 4,00 | |
| | 3b | 4,8 | 4,8 | 3,5 | 4,36 | |
| | 4a | 2,6 | 3,2 | 3,3 | 3,03 | |
| | 4b | 5,4 | 4,6 | 3,8 | 4,60 | |
| CS1 | 1a | 12,3 | 9,2 | 12,7 | 11,40 | 14,80 |
| | 1b | 13,2 | 15,4 | 15,5 | 14,70 | |
| | 2a | 12,1 | 12,8 | 12,1 | 12,30 | |
| | 2b | 19,3 | 23,3 | 15,3 | 19,30 | |
| | 3a | 13,3 | 14,3 | 13,5 | 13,70 | |
| | 3b | 16,6 | 15,6 | 15,9 | 16,03 | |
| | 4a | 13,7 | 14,3 | 25,9 | 17,96 | |
| | 4b | 14,7 | 12,0 | 12,5 | 13,06 | |
| CS2 | 1a | 12,6 | 10,6 | 11,8 | 11,60 | 13,33 |
| | 1b | 11,3 | 13,6 | 11,6 | 12,16 | |
| | 2a | 14,8 | 17,3 | 16,2 | 16,10 | |
| | 2b | 12,4 | 10,2 | 9,3 | 10,63 | |
| | 3a | 13,2 | 16,2 | 16,2 | 15,20 | |
| | 3b | 10,2 | 8,3 | 12,0 | 10,16 | |
| | 4a | 18,6 | 18,7 | 18,2 | 18,50 | |
| | 4b | 12,6 | 12,9 | 12,3 | 12,30 | |

Ket : CS1 = Kelompok Candida subkutan 1

CS2 = Kelompok Candida Subkutan 2

G3. Disintegrasi Endotel

| Kelompok | | Pengamat 1 | Pengamat 2 | Pengamat 3 | Hasil |
|----------|----|------------|------------|------------|-------|
| Kontrol | 1a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1b | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2b | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 4a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| CS1 | 1a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 1b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 2a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 2b | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 4a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 4b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| CS2 | 1a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 1b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 2a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2b | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 3b | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 4a | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 4b | 1 | 1 | 1 | 1 |

Ket : CS1 = Kelompok Candida subkutan 1

CS2 = Kelompok Candida Subkutan 2

LAMPIRAN H. Hasil Uji Statistik

A. Validitas

Correlations

| | | Pengamat1 | Pengamat2 | Pengamat3 |
|-----------|---------------------|-----------|-----------|-----------|
| Pengamat1 | Pearson Correlation | 1 | ,917** | ,837** |
| | Sig. (2-tailed) | | ,000 | ,000 |
| | N | 24 | 24 | 24 |
| Pengamat2 | Pearson Correlation | ,917** | 1 | ,913** |
| | Sig. (2-tailed) | ,000 | | ,000 |
| | N | 24 | 24 | 24 |
| Pengamat3 | Pearson Correlation | ,837** | ,913** | 1 |
| | Sig. (2-tailed) | ,000 | ,000 | |
| | N | 24 | 24 | 24 |

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

B. Realibilitas

Case Processing Summary

| | | N | % |
|-------|-----------------------|----|-------|
| Cases | Valid | 24 | 100,0 |
| | Excluded ^a | 0 | ,0 |
| | Total | 24 | 100,0 |

a. Listwise deletion based on all variables in the procedure.

Reliability Statistics

| Cronbach's Alpha | N of Items |
|------------------|------------|
| ,960 | 3 |

Item-Total Statistics

| | Scale Mean if Item Deleted | Scale Variance if Item Deleted | Corrected Item-Total Correlation | Cronbach's Alpha if Item Deleted |
|-----------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Pengamat1 | 1,29 | ,911 | ,897 | ,954 |
| Pengamat2 | 1,25 | ,891 | ,955 | ,911 |
| Pengamat3 | 1,21 | ,955 | ,893 | ,956 |

C. Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | Unstandardized Residual |
|----------------------------------|----------------|-------------------------|
| N | | 24 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | ,0000000 |
| | Std. Deviation | ,42027424 |
| Most Extreme Differences | Absolute | ,189 |
| | Positive | ,146 |
| | Negative | -,189 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | ,925 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | ,359 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

D. Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Dungkul

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 6,874 | 2 | 21 | ,005 |

E. One-Way Anova

Descriptives

KetebalanDinding

| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | Confidence Interval for Mean | | Lower Bound | Upper Bound | Minimum | Maximum | Variance |
|---------------|----|------|----------------|------------|------------------------------|--------|-------------|-------------|---------|---------|----------|
| | | | | | | | | | | | |
| Kontrol | 8 | 9600 | ,21211 | 2854 | 3,9467 | 5,9733 | 3,03 | 6,83 | | | |
| CS1 | 8 | 8063 | ,77246 | 8021 | 2,4884 | 7,1241 | 11,40 | 19,30 | | | |
| CS2 | 8 | 3313 | ,94377 | 4078 | 0,8702 | 5,7923 | 10,16 | 18,50 | | | |
| Total | 24 | 0325 | ,00416 | 2147 | 8,9194 | 3,1456 | 3,03 | 19,30 | | | |
| Mod Fixed Eff | | | ,43731 | 9751 | 9,9979 | 2,0671 | | | | | |
| Random | | | | 6596 | 2,1593 | 4,2243 | | | | | ,45779 |

ANOVA

KetebalanDinding

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 451,206 | 2 | 225,603 | 37,977 | ,000 |
| Within Groups | 124,750 | 21 | 5,940 | | |
| Total | 575,956 | 23 | | | |

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KetebalanDinding

LSD

| (I) Kelompok | (J) Kelompok | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|--------------|--------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Kontrol | CS1 | -9,84625* | 1,21866 | ,000 | -12,3806 | -7,3119 |
| | CS2 | -8,37125* | 1,21866 | ,000 | -10,9056 | -5,8369 |
| CS1 | Kontrol | 9,84625* | 1,21866 | ,000 | 7,3119 | 12,3806 |
| | CS2 | 1,47500 | 1,21866 | ,240 | -1,0593 | 4,0093 |
| CS2 | Kontrol | 8,37125* | 1,21866 | ,000 | 5,8369 | 10,9056 |
| | CS1 | -1,47500 | 1,21866 | ,240 | -4,0093 | 1,0593 |

*. The mean difference is significant at the .05 level.

F. Kruskal-Wallis

Ranks

| | Kelompok | N | Mean Rank |
|---------|----------|----|-----------|
| Dungkul | Kontrol | 8 | 7,00 |
| | CS1 | 8 | 17,50 |
| | CS2 | 8 | 13,00 |
| | Total | 24 | |

Test Statistics^{a,b}

| | Dungkul |
|-------------|---------|
| Chi-Square | 12,157 |
| df | 2 |
| Asymp. Sig. | ,002 |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

G. Mann-whitney

Ranks

| | Kelompok | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|---------|----------|----|-----------|--------------|
| Dungkul | Kontrol | 8 | 5,00 | 40,00 |
| | CS1 | 8 | 12,00 | 96,00 |
| | Total | 16 | | |

Test Statistics^b

| | Dungkul |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 4,000 |
| Wilcoxon W | 40,000 |
| Z | -3,416 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,001 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,002 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

| | Kelompok | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|---------|----------|----|-----------|--------------|
| Dungkul | Kontrol | 8 | 6,50 | 52,00 |
| | CS2 | 8 | 10,50 | 84,00 |
| | Total | 16 | | |

Test Statistics^b

| | Dungkul |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 16,000 |
| Wilcoxon W | 52,000 |
| Z | -2,000 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,046 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,105 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

| | Kelompok | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|---------|----------|----|-----------|--------------|
| Dungkul | CS1 | 8 | 10,00 | 80,00 |
| | CS2 | 8 | 7,00 | 56,00 |
| | Total | 16 | | |

Test Statistics^b

| | Dungkul |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 20,000 |
| Wilcoxon W | 56,000 |
| Z | -1,861 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,063 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,234 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

H. Kruskal-wallis

Ranks

| | Kelompok | N | Mean Rank |
|---------------------|----------|----|-----------|
| DisintegrasiEndotel | Kontrol | 8 | 8,50 |
| | CS1 | 8 | 14,50 |
| | CS2 | 8 | 14,50 |
| | Total | 24 | |

Test Statistics^{a,b}

| | Disintegrasi Endotel |
|-------------|----------------------|
| Chi-Square | 5,257 |
| df | 2 |
| Asymp. Sig. | ,072 |

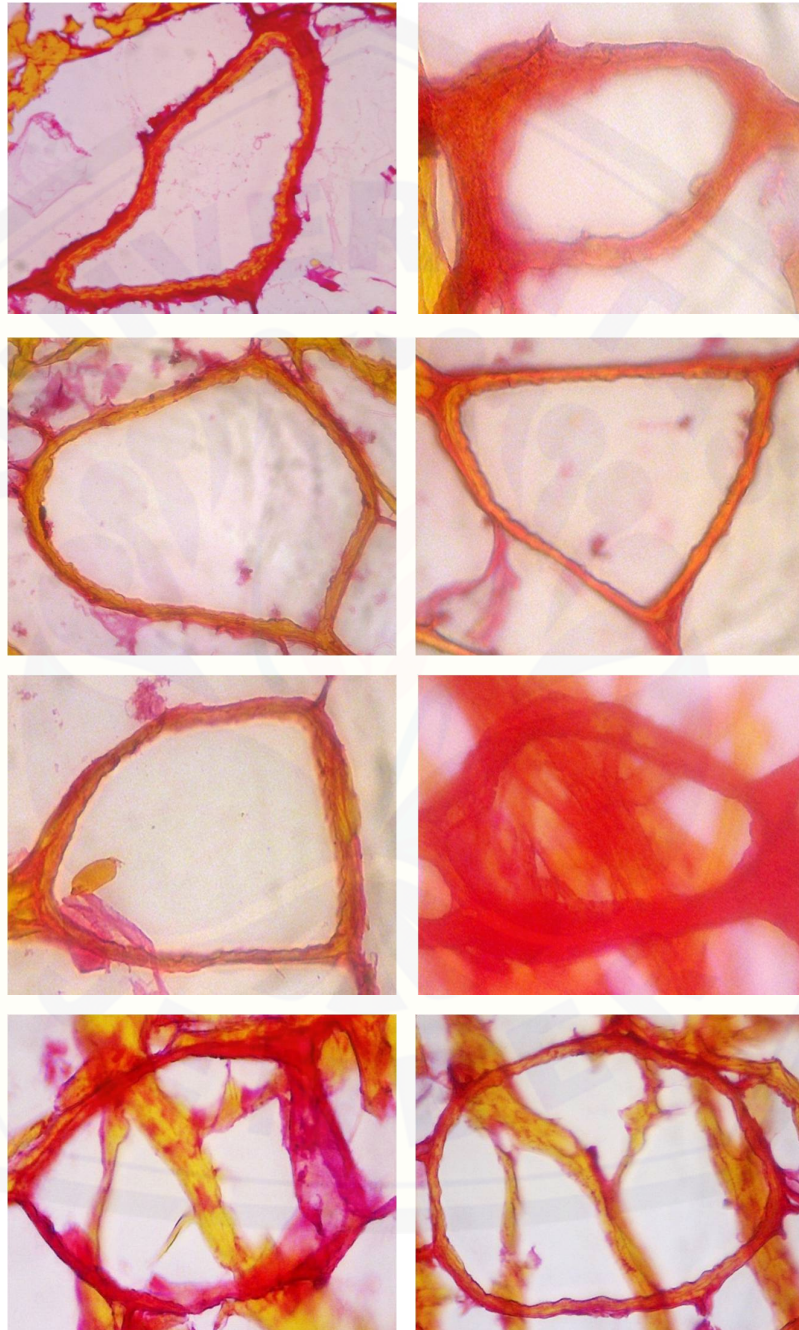
a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

LAMPIRAN I. Gambaran Lesi Aterosklerosis Koroner pada Tikus

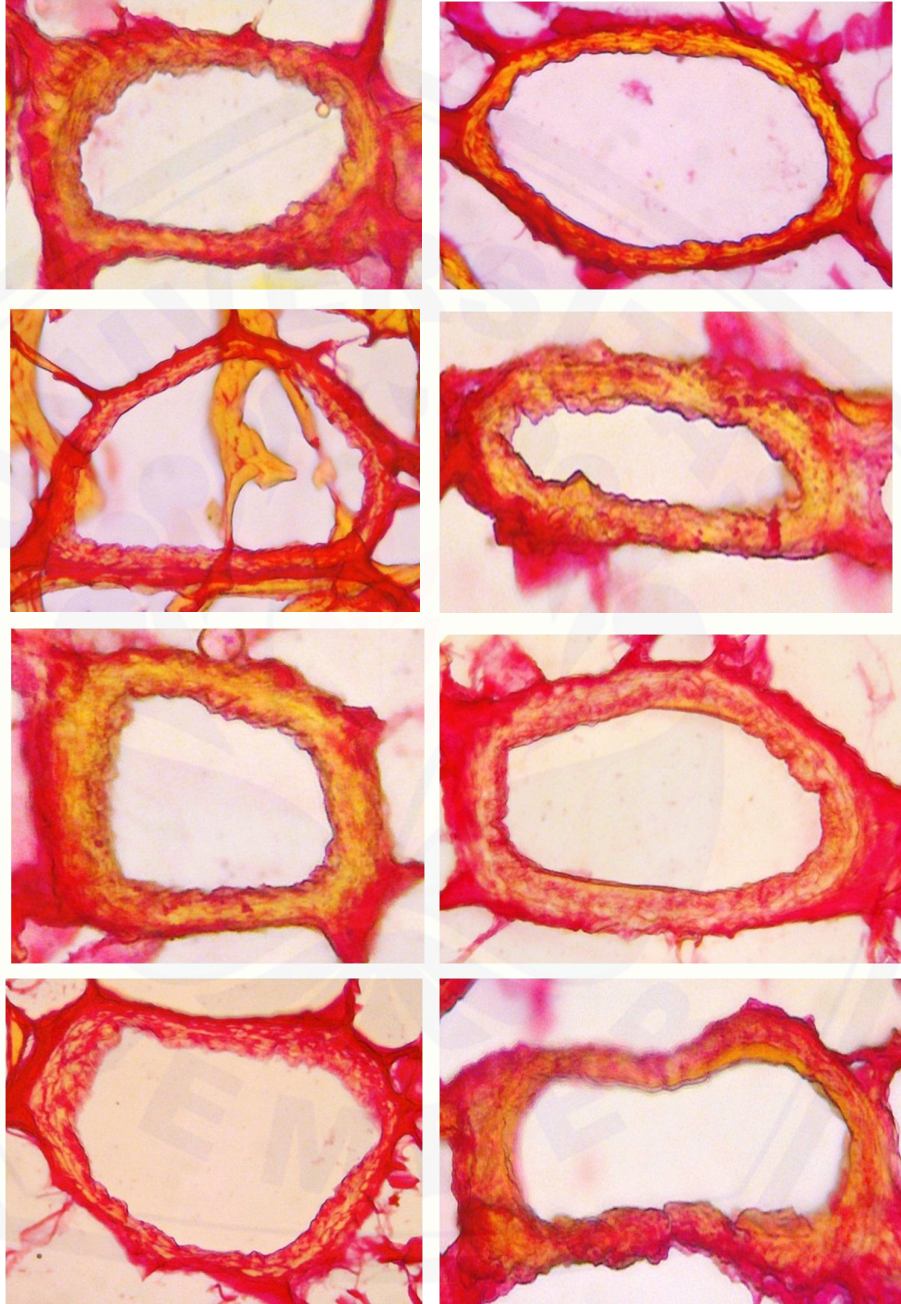
b. Pengecatan *Picrosirius Red* (perbesaran 400x)

I.1 Kontrol



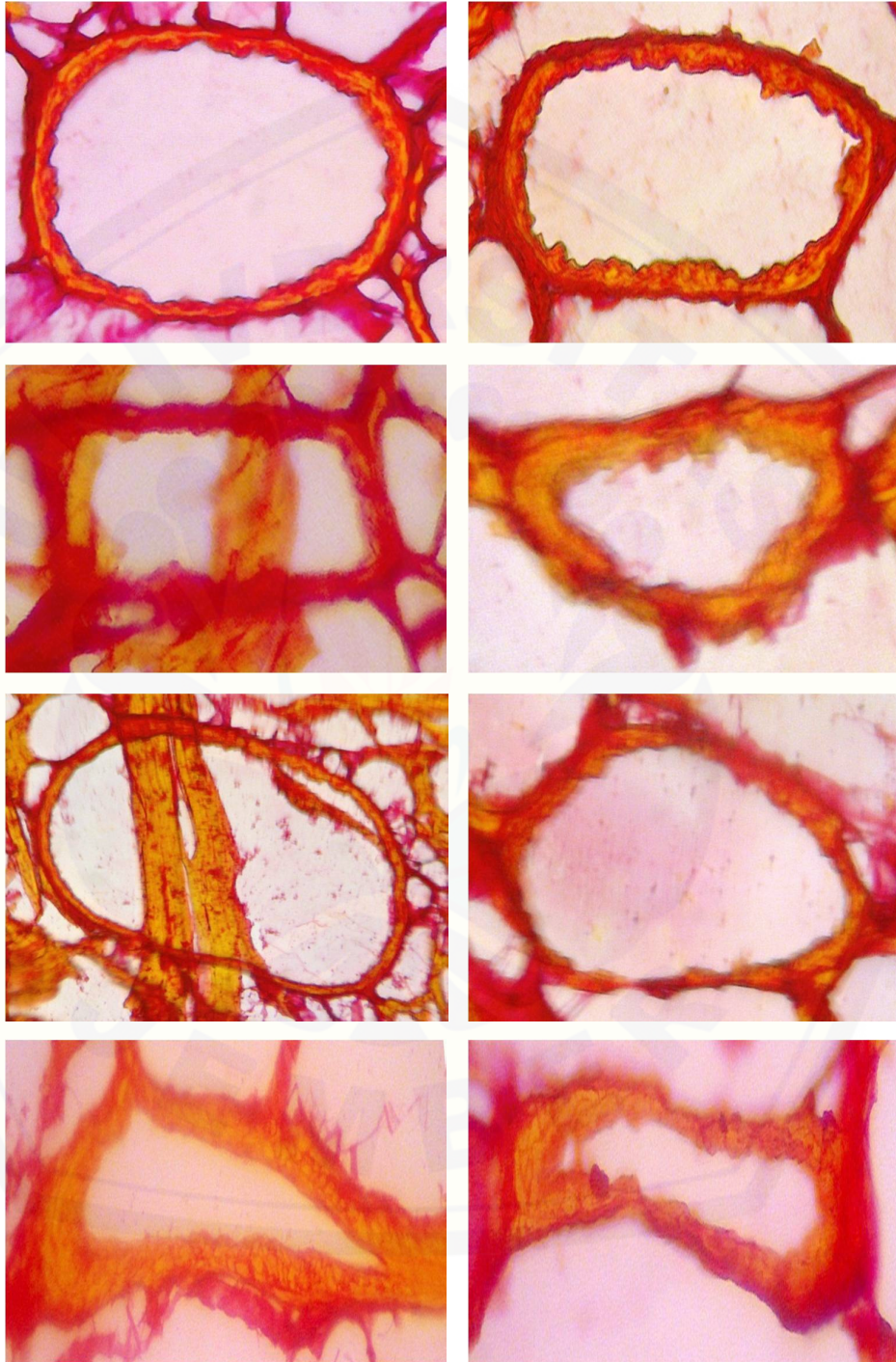
Gambar I.1 Ateroma dan ketebalan dinding koroner tikus wistar putih, dengan pengecatan Picrosirius Red. Kelompok kontrol permukaan luminal arteri rata dan halus. Arteri terlihat normal tidak terjadi penebalan.

I.2 Candida Subkutan 1



Gambar I.2 Ateroma dan ketebalan dinding arteri koroner tikus wistar putih, dengan pengecatan Picrosirius Red. Kelompok CandidaSubkutan 1 permukaan luminal arteri tidak rata. Telah terjadi penebalan pada dinding arteri koroner tikus.

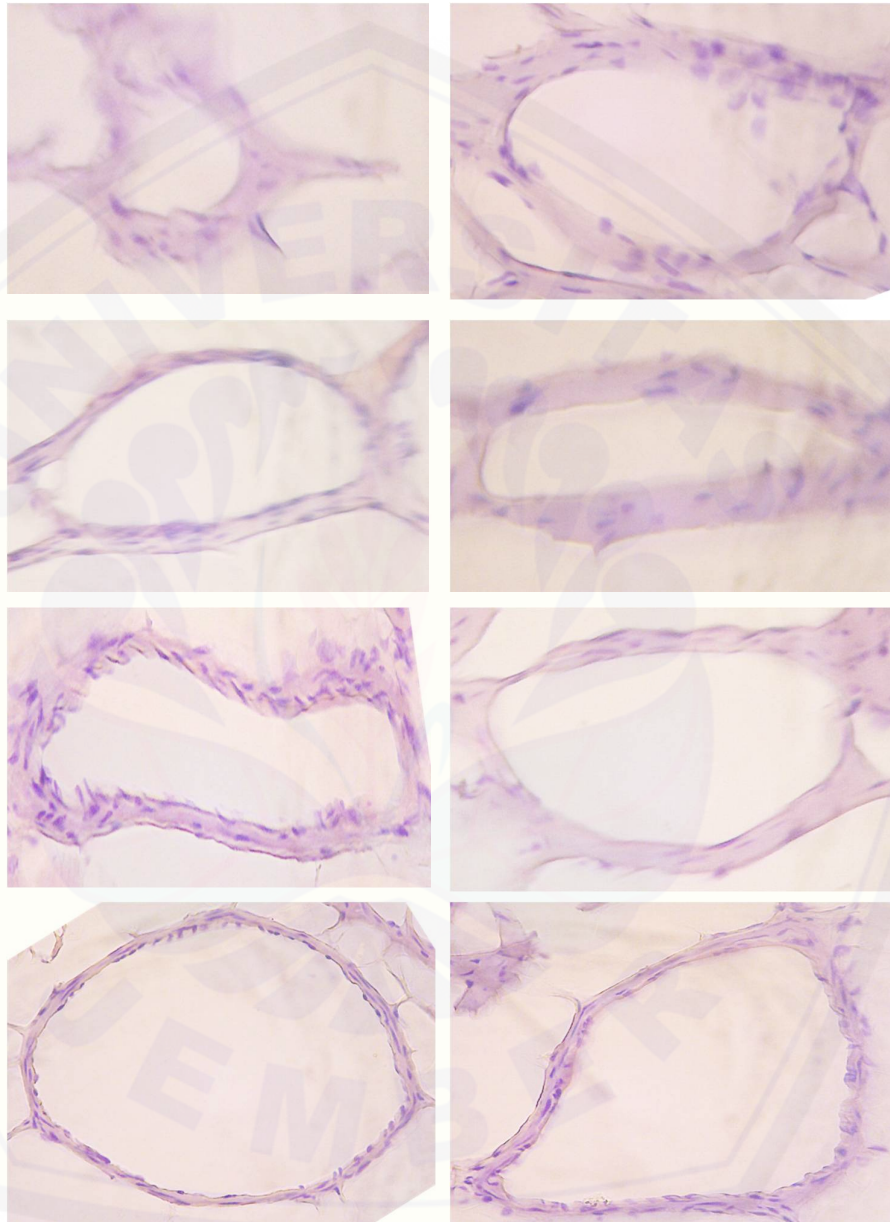
I.3 Candida Subkutan 2



Gambar I.3 Ateroma koroner tikus wistar putih, dengan pengecatan Picrosirius Red. Kelompok CandidaSubkutan 2 permukaan luminal arteri tidak rata. Telah terjadi penebalan pada dinding arteri koroner tikus.

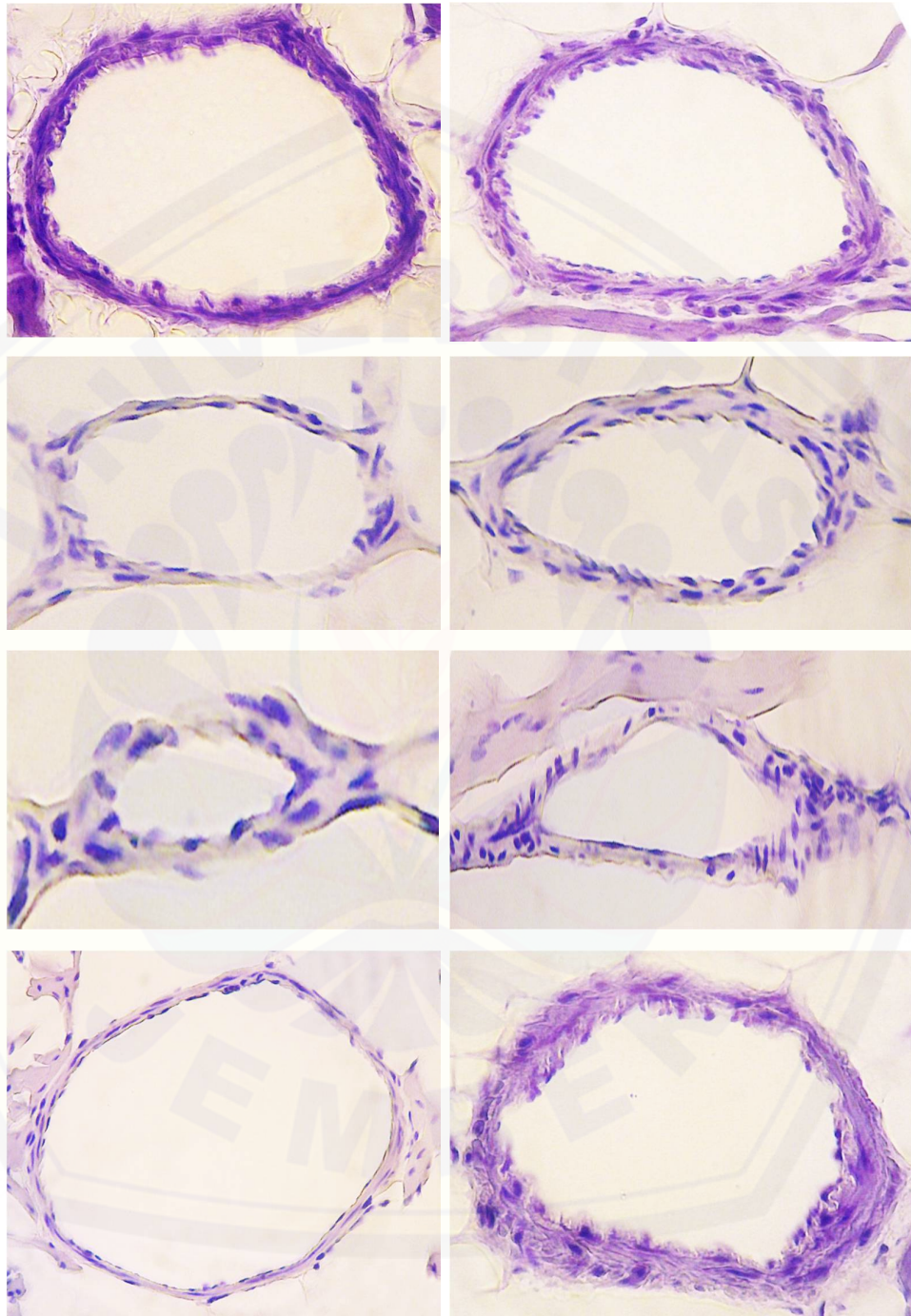
c. Pengecatan Sudan IV (Perbesaran 400x)

I.4 Kontrol



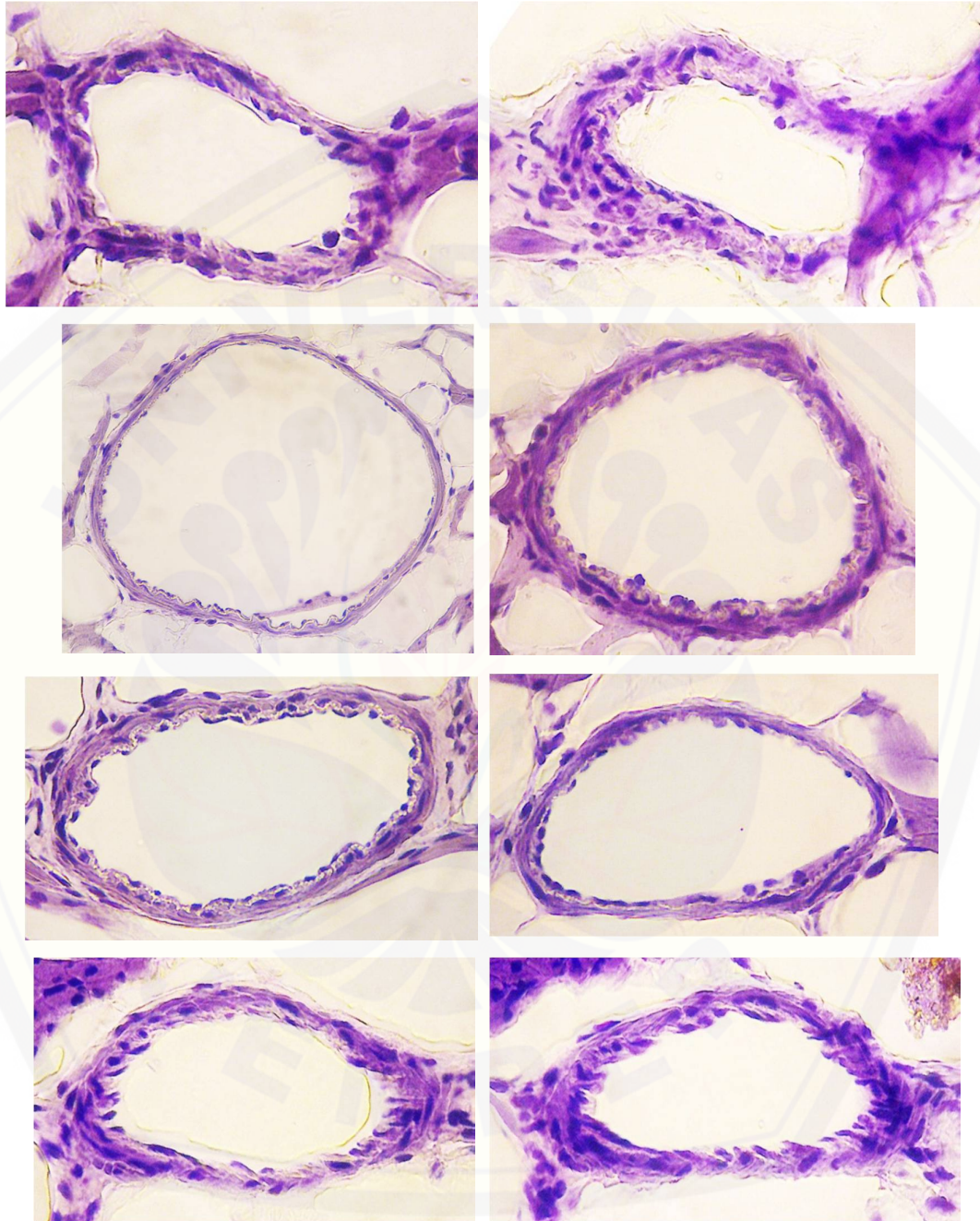
Gambar I.4 Disintegrasi endotel arteri koroner tikus wistar putih, dengan pengecatan sudan IV. Kelompok kontrol tidak tampak adanya disintegrasi pada endotel arteri koroner tikus.

I.5 Candida Subkutan 1



Gambar I.5 Disintegrasi endotel arteri koroner tikus wistar putih, dengan pengecatan sudan IV. Kelompok Candida Subkutan 1 tampak adanya disintegrasi pada endotel arteri koroner tikus.

I.6 Candida Subkutan 2

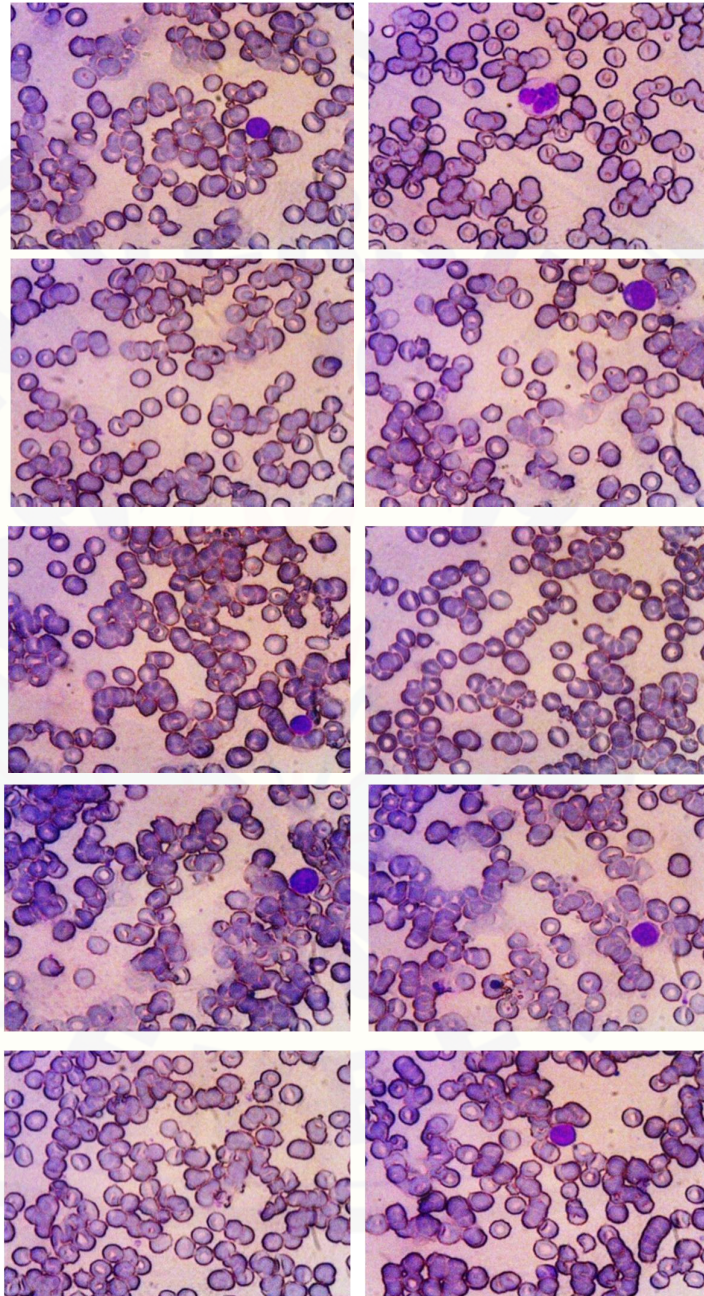


Gambar I.6 Disintegrasi endotel arteri koroner tikus wistar putih, dengan pengecatan sudan IV. Kelompok Candida Subkutan 2 tampak adanya disintegrasi pada endotel arteri koroner tikus.

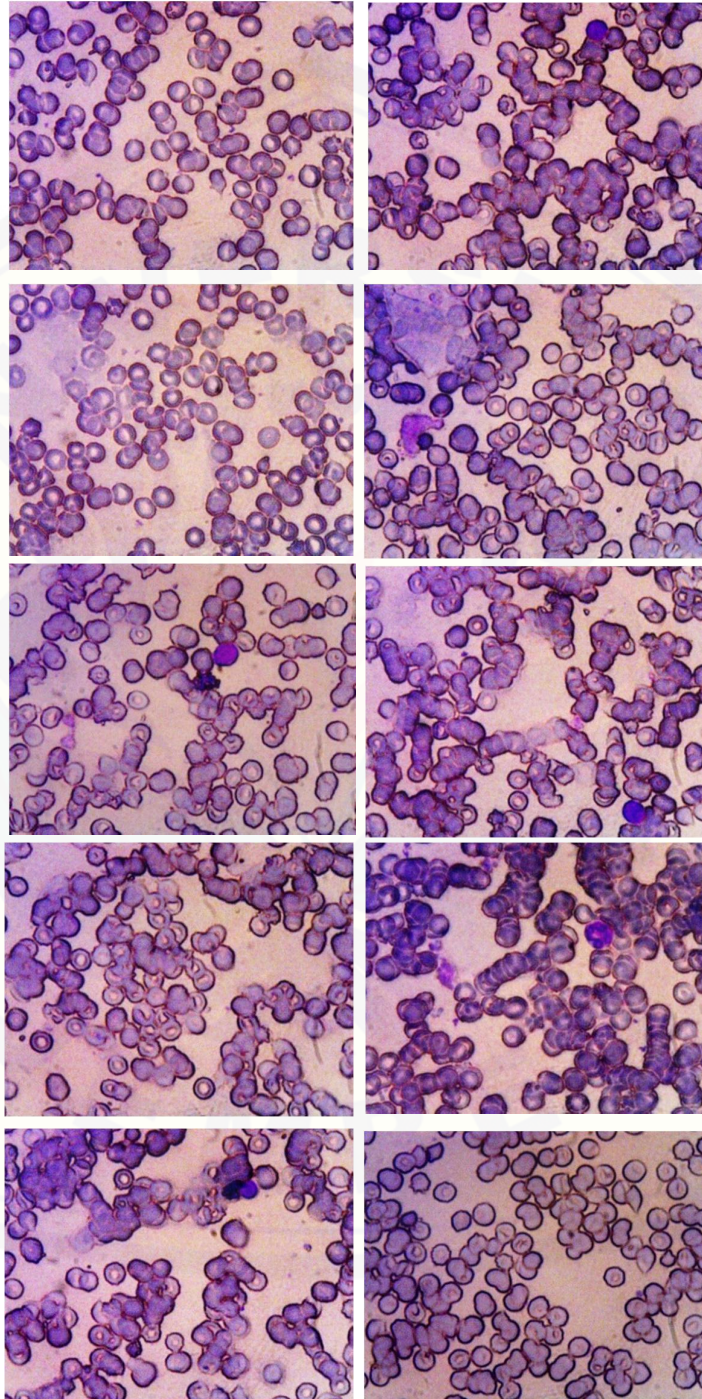
LAMPIRAN J. Hapusan Darah Tikus

a. Gambar Hasil Hapusan Darah (Perbesaran 1000x)

J.1 Kontrol

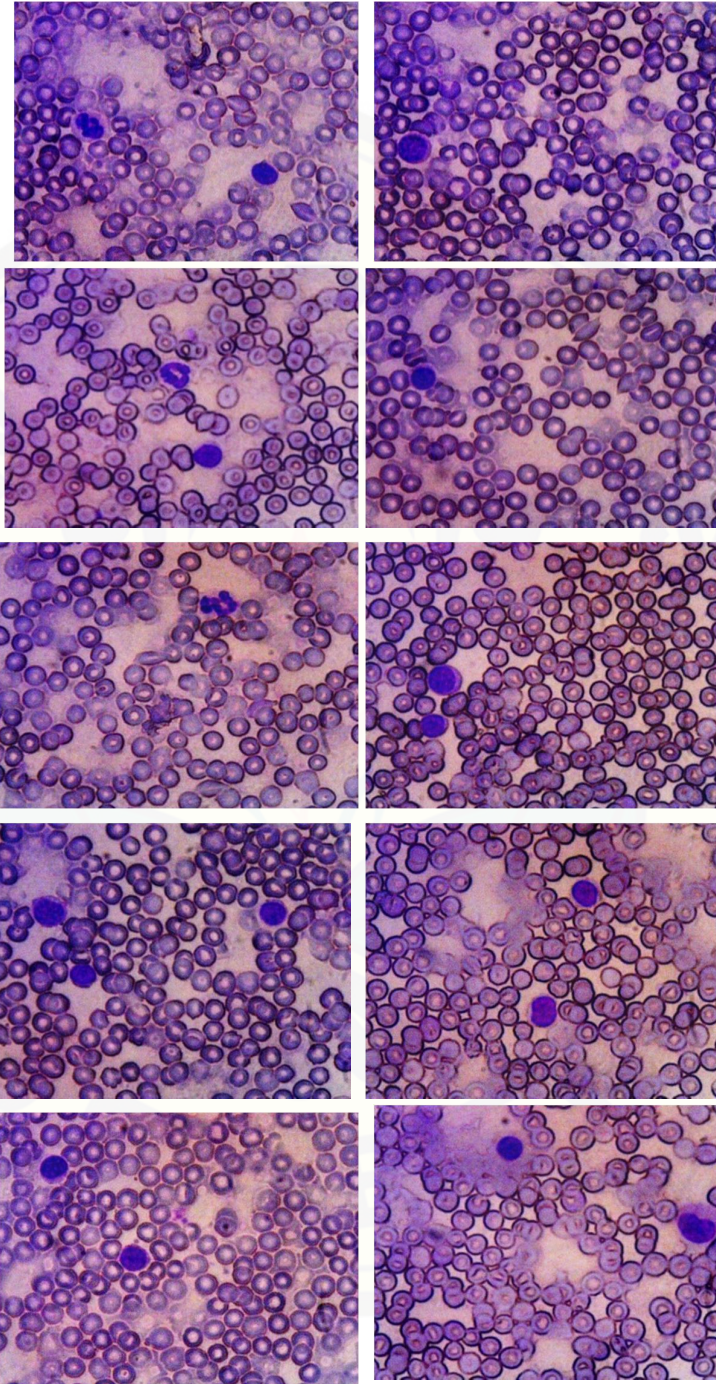


Gambar J.1 Hasil hapusan darah tikus wistar putih. Kelompok kontrol memiliki jumlah leukosit yang sedikit.

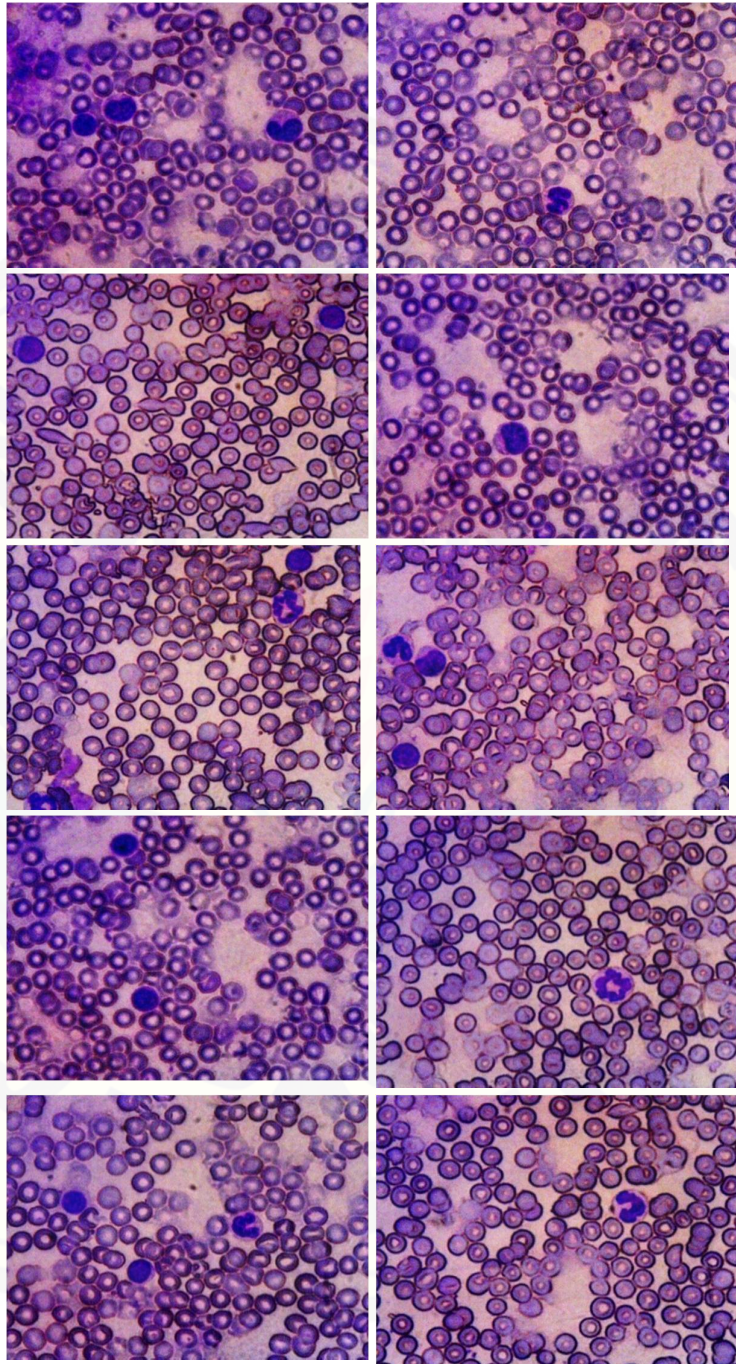


Gambar J.1 Hasil hapusan darah tikus wistar putih. Kelompok kontrol memiliki jumlah leukosit yang sedikit.

J.2 Candida Subkutan 1

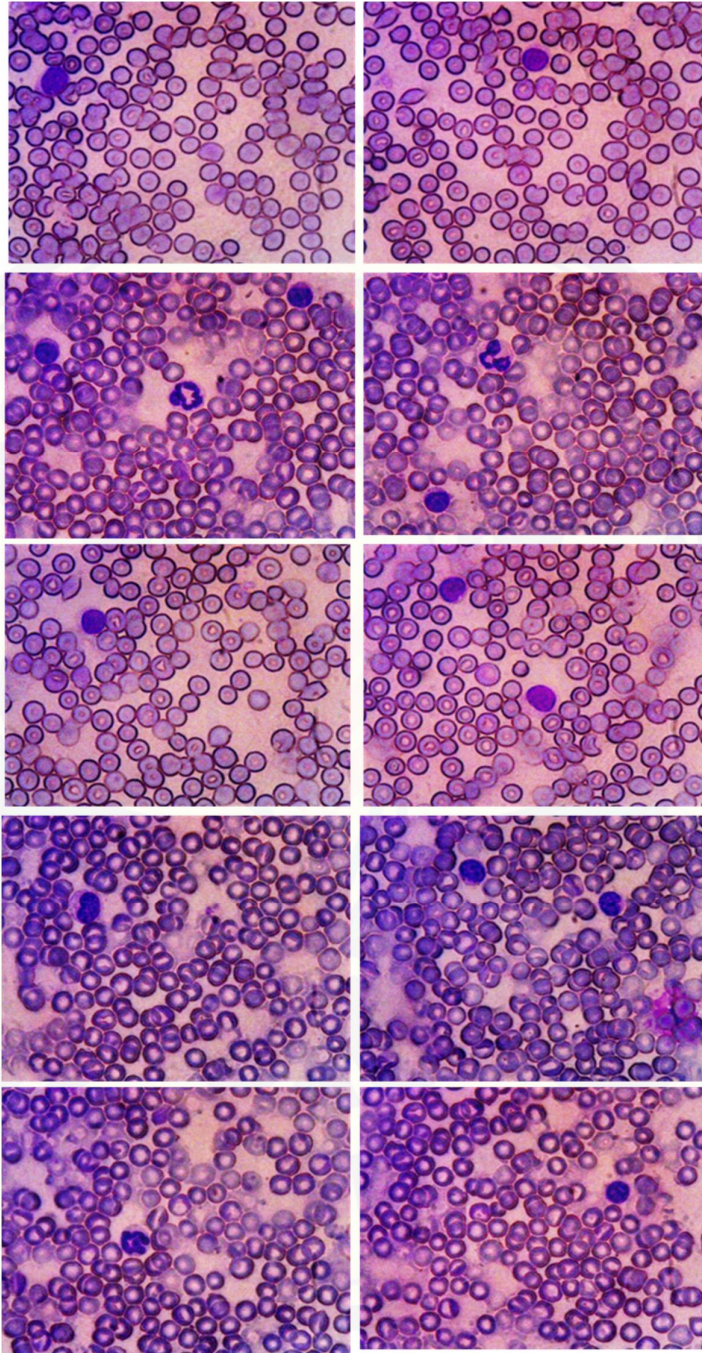


Gambar J.2 Hasil hapusan darah tikus wistar putih. Kelompok Candida Subkutan 1 memiliki jumlah leukosit lebih banyak dari kelompok kontrol.

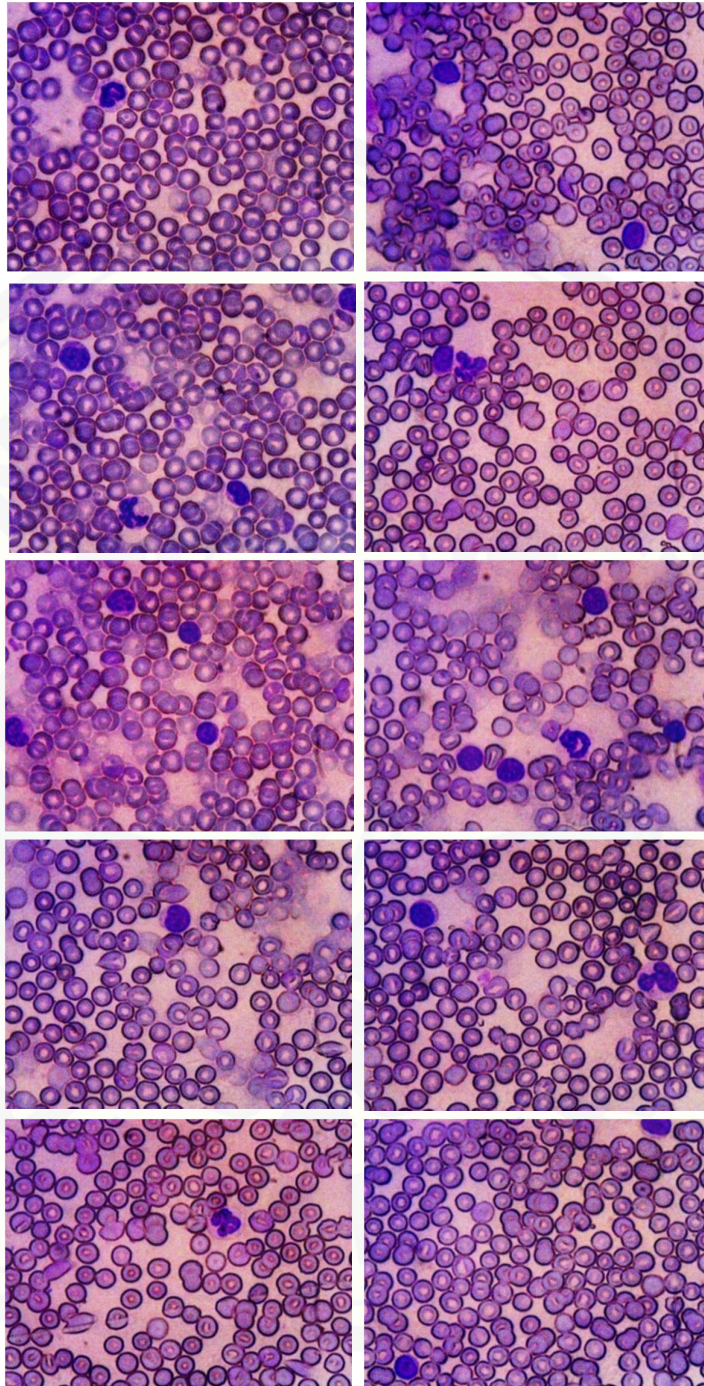


Gambar J.2 Hasil hapusan darah tikus wistar putih. Kelompok Candida Subkutan 1 memiliki jumlah leukosit lebih banyak dari kelompok kontrol.

J.3 Candida Subkutan 2



Gambar J.3 Hasil hapusan darah tikus wistar putih. Kelompok Candida Subkutan 2 memiliki jumlah leukosit lebih banyak dari kelompok kontrol.



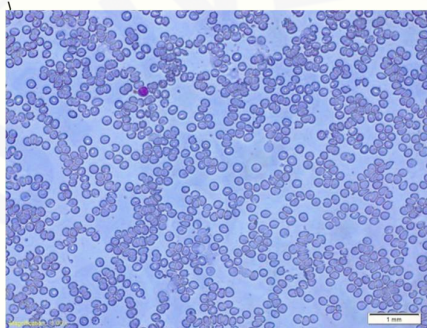
Gambar J.3 Hasil hapusan darah tikus wistar putih. Kelompok Candida Subkutan 2 memiliki jumlah leukosit lebih banyak dari kelompok kontrol.

b. Hasil Hitung Acak Leukosit Hapusan Darah Tikus

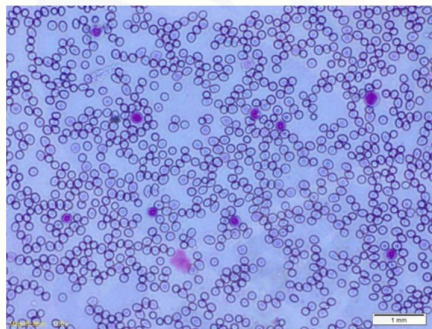
| Kelompok | Jumlah Leukosit |
|--------------------|-----------------|
| Kontrol | 13 sel |
| Candida Subkutan 1 | 37 sel |
| Candida Subkutan 2 | 38 sel |

d. Hapusan darah (400x)

1. Kontrol



2. Candida Subkutan 1



3. Candida Subkutan 2

