EFEK KOMBINASI CURCUMIN DAN JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) TERHADAP HISTOLOGI AORTA PADA TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*) YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA

Karya Tulis Ilmiah

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran

Program Studi Kedokteran
Program Sarjana

oleh
Renaldy Suprayoga Ramadhan
19711067

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023

COMBINED EFFECT OF CURCUMIN AND BLACK CUMIN (*NIGELLA SATIVA*) ON AORTIC HISTOLOGY IN RATS (RATTUS *NOVERGICUS*) INDUCED HYPERLIPIDEMIA

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



By:

Renaldy Suprayoga Ramadhan
19711067

FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023

HALAMAN PENGESAHAN

EFEK KOMBINASI CURCUMIN DAN JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) TERHADAP HISTOLOGI AORTA PADA TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*) YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA

Karya Tulis Ilmiah

Disusun dan diajukan

Renaldy Suprayoga Ramadhan
19711067

Telah diseminarkan tanggal 22 Mei 2023
dan disetujui oleh:

Penguji	Pembimbing
dr. Dwi Nur Ahsani, M. Sc	dr. Asri Hendrawati, M. Sc.
NIK 077110425	NIK 097110416

Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana

dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes
NIK 017110413

Disahkan
Dekan

Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes
NIK 017110409

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama	: Renaldy Suprayoga Ramadhan
NIM	: 19711067
Judul KTI	: EFEK KOMBINASI CURCUMIN DAN JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) TERHADAP HISTOLOGI AORTA PADA TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*) YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA
Dosen Pembimbing	: dr. Asri Hendrawati, M.Sc.

Dengan ini menyatakan bahwa **(pilihan diberi tanda √)** :

☐ **Memberi Ijin** kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupaseluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).

☑ **Memberi Ijin** kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupaAbstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimanamestinya.

Yogyakarta, 08 Juni 2023

Dosen Pembimbing	Yang Menyatakan
dr. Asri Hendrawati, M.Sc.	Renaldy Suprayoga Ramadhan
NIK. 097110416	NIM. 19711067

PERNYATAAN

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

Yogyakarta, 08 Juni 2023



Renaldy Suprayoga Ramadhan
NIM 19711067

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL (Bahasa Indonesia)……i
HALAMAN JUDUL (Bahasa Inggris)……ii
HALAMAN PENGESAHAN……iii
PERNYATAAN PUBLIKASI……iv
PERNYATAAN……v
DAFTAR ISI……vi
DAFTAR TABEL……viii
DAFTAR GAMBAR……ix
KATA PENGANTAR……x
INTISARI……xii
ABSTRACT……xiii
BAB I PENDAHULUAN……1
1.1. Latar Belakang……1
1.2. Rumusan Masalah……3
1.3. Tujuan Penelitian……4
1.4. Keaslian Penelitian……4
1.5. Manfaat Penelitian……4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA……6
2.1. Telaah Pustaka……6
2.1.1. Hiperlipidemia……6
2.1.2. Gambaran Histologis Penebalan dinding pada Aorta Abdominalis……7
2.1.3. Kurkumin……8
2.1.4. Jintan Hitam……10
2.2. Kerangka Teori……12
2.3. Kerangka Konsep Penelitian……12
2.4. Hipotesis……12
BAB III METODE PENELITIAN……13
3.1. Jenis dan Desain Penelitian……13
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian……13
3.3. Populasi Penelitian……13
3.4. Subjek Penelitian dan Estimasi Besar Sampel……13
3.5. Identifikasi Variabel Penelitian……14
3.6. Definisi Operasional……14
3.6.1. Kurkumin dan Jintan Hitam……14
3.6.2. Hiperlipidemia……15
3.6.3. Histologi Aorta……15
3.7. Instrumen Penelitian……15
3.7.1. Prosesing jaringan……15
3.7.2. Pengamatan……15
3.7.3. Alat dan bahan lain……16
3.8. Alur Penelitian……16
3.8.1. Pembuatan Sediaan Histopatologi Aorta……16
3.9. Analisis Data……16
3.10. Etika Penelitian……17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN……18
4.1. Hasil……18
4.2. Pembahasan……20
4.3. Keterbatasan Penelitian……22
BAB V SIMPULAN DAN SARAN……23

5.1. Simpulan 23
5.2. Saran..... 23
DAFTAR PUSTAKA..... 24
LAMPIRAN 28

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ketebalan tunika intima pada berbagai kelompok 18

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Histopatologis aorta tikus wistar 7
Gambar 2. Kerangka teori..... 12
Gambar 3. Kerangka konsep penelitian 12
Gambar 4. Garis pengukuran ketebalan tunika intima dan media 15
Gambar 5. Alur Penelitian..... 16
Gambar 6. Gambaran histologi aorta ……... 18

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya, penulis masih diberikan kesempatan untuk menyelesaikan skripsi dengan judul, **EFEK KOMBINASI CURCUMIN DAN JINTAN HITAM (NIGELLA SATIVA)TERHADAP HISTOLOGI AORTA PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA** yang menjadi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Shalawat serta salam tidak lupa kami haturkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang menjadi suri tauladan bagi kita semua, yang kita semua nantikan syafa'atnya di hari kiamat kelak.

Penulis menyadari sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini tanpa bantuan, bimbingan, dukungan, motivasi, dan doa dari berbagai pihak secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Asri Hendrawati, M.Sc. selaku dosen pembimbing kami yang telah membimbing, memberikan masukan dan saran, perhatian, serta motivasi kepada penulis agar dapat memprioritaskan tugas akhir dan menulis karya tulis ilmiah yang baik.
2. dr. dr. Dwi Nur Ahsani, M.Sc. selaku dosen penguji kami yang telah memberikan masukan dan arahan kepada penulis sejak seminar proposal hingga seminar hasil dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
3. Keluarga penulis yang paling tersayang, kedua orang tua dan kakak penulis. Ayah Kabul Suprayitno, Ibu Ninik Dyaswati, Kakak Karolina Dyahayu, dan Kakak Dwiki Wahyu yang selalu membersamai penulis sejak masuk ke Fakultas Kedokteran dan tidak pernah berhenti memberikan kasih sayang, doa, dukungan, perhatian, motivasi untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
4. Keluarga Al Barkah, yaitu Nazril, Erico, Taufiq, Barik, Haidar, Ilham, Surya, Novan, Ajib, Rudy, Naim, dan Hassan dan lainnya yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu. Terima kasih banyak sudah menemani penulis dalam keadaan senang maupun sedih, memberikan semnagat, dorongan, doa, dan mengingatkan penulis ketika mulai salah arah baik dalam hal perkuliahan maupun kehidupan sehari-hari penulis.
5. Anggota tim penelitian wisuda Juli (Taufiq, Barik, Sajjad, Surya, Novan, Ajib, Adi, Erico, dan Haidar) terima kasih telah memberikan pengalaman yang berkesan dalam pelaksanaan penelitian tikus yang sebenarnya banyak sekali lika liku yang kita lalui, tetapi berkat rahmat Allah SWT kita mampu melalui itu semua.
6. Tidak lupa, terima kasih kepada diri saya sendiri Renaldy Suprayoga Ramadhan, terima kasih karena sudah berusaha berjuang dan berusaha keras untuk masa depan yang lebih baik. Semoga apa yang kamu alami saat ini tidak akan pernah kamu lupakan dan memberikan manfaat sebanyak-banyaknya kepada orang sekitarmu.

Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini, sehingga penulis sangat menerima saran dan kritik agar penulisan karya tulis ilmiah ini dapat memberikan manfaat terutama bagi perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.
Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, 22 Mei 2023



Renaldy Suprayoga Ramadhan
19711067

EFEK KOMBINASI CURCUMIN DAN JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) TERHADAP HISTOLOGI AORTA PADA TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*) YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA

Renaldy Suprayoga Ramadhan[1], Asri Hendrawati[2]
[1]Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia
[2]Departemen Biokimia Universitas Islam Indonesia
E-mail: 119711067@students.uii.ac.id

INTISARI

Latar Belakang: Hiperlipidemia berpotensi tinggi untuk terbentuk plak aterosklerosis. Plak aterosklerosis secara histologi dapat diamati dengan penebalan dinding pembuluh darah pada tunika intima dan media. Obat standar yang biasa diberikan adalah golongan statin yang masih memiliki efek samping apabila dikonsumsi dalam jangka Panjang, sehingga diperlukan obat alternatif berupa kurkumin dan jintan hitam yang memiliki kandungan antioksidan
Metode Penelitian: Metode studi eksperimental murni menggunakan rancangan penelitian *Randomized post test only control group design.* Dua puluh empat ekor tikus putih galur *Rattus Novergicus* dibagi menjadi enam kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (pakan standar, tanpa intervensi), kelompok kontrol positif (pakan standar+diet hiperlipidemia kuning telur puyuh 2ml/hari), perlakuan 1 (diet hiperlipidemia kuning telur puyuh 2ml/hari+simvastatin 0,18mg/200gBB/hari), perlakuan 2 (diet hiperlipidemia kuning telur puyuh 2ml/hari+kurkumin 200mg/200grBB), perlakuan 3 (diet hiperlipidemia kuning telur puyuh 2ml/hari+jintan hitam 21,6mg/kgBB), perlakuan 4 (diet hiperlipidemia kuning telur puyuh 2ml/hari + kurkumin 200mg/200grB + jintan hitam 21,6mg/kgBB). Pembuluh darah aorta abdominalis diamati dengan mikroskop optilab dengan perbesaran 400x pada 8 lapang pandang. Pengukuran ketebalan menggunakan *software Image RA*. Ketebalan tunika intima aorta abdominalis selanjutnya dianalisis dengan uji *one way ANOVA* dan *post hoc Bonferroni.*
Hasil: Pengamatan secara histologi mendapatkan hasil dengan tingkat penebalan tunika intima dan media terendah pada kelompok perlakuan 4 dengan pemberian kombinasi antara kurkumin 200mg/200grB + jintan hitam 21,6mg/kgBB. Akan tetapi, secara statistik tidak menunjukkan hasil yang signifikan.
Kesimpulan: Kombinasi kurkumin dan jintan hitam tidak memberikan efek yang signifikan terhadap ketebalan tunika intima dan media aorta abdominalis dibandingkan tanpa kombinasi.
Kata Kunci: Hiperlipidemia, Kurkumin, Jintan Hitam, Aterosklerosis

EFFECTS OF CURCUMIN AND BLACK CUMIN (NIGELLA SATIVA) COMBINATION ON AORTIC HISTOLOGY IN HYPERLIPIDEMIA-INDUCED RATS (RATTUS NOVERGICUS)

Renaldy Suprayoga Ramadhan[1], Asri Hendrawati[2]
[1]Student of Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia
[2]Department of Biochemistry, Universitas Islam Indonesia
Email: [1]19711067@students.uii.ac.id

ABSTRACT

Background: Hyperlipidemia has a high potential for atherosclerosis plaques to form. Atherosclerotic plaques histologically can be observed by thickening of the vascular walls in the tunica intima and media. Standard drugs commonly given are statin classes that still have side effects when consumed in the long term, so alternative drugs are needed in the form of curcumin and black cumin which contain antioxidants
Research Method: Pure experimental study method using *Randomized post test only control group design.* Twenty-four white rats of *the Rattus Novergicus* strain were divided into six groups, namely negative control group (standard feed, without intervention), positive control group (standard feed + quail egg yolk hyperlipidemia diet 2ml / day), treatment 1 (quail egg yolk hyperlipidemia diet 2ml / day + simvastatin 0.18mg / 200gBB / day), treatment 2 (quail egg yolk hyperlipidemia diet 2ml / day + curcumin 200mg / 200grBB), treatment 3 (quail egg yolk hyperlipidemia diet 2ml/day + black cumin 21.6mg/kgBB), treatment 4 (quail egg yolk hyperlipidemia diet 2ml/day + curcumin 200mg/200grB + black cumin 21.6mg/kgBB). Abdominal aortic blood vessels are observed with an optilab microscope with a magnification of 400x at 8 field of view. Thickness measurement using *Image RA software*. The thickness of the tunica intima of the abdominal aorta was further analyzed by *one way ANOVA* and *post hoc Bonferroni tests.*
Results: Histologic observations obtained results with the lowest level of tunica intima thickening and media in treatment group 4 with a combination of curcumin 200mg/200grB + black cumin 21.6mg/kgBB. However, it does not show statistically significant results.
Conclusion: The combination of curcumin and black cumin did not have a significant effect on the thickness of the tunica intima and abdominal aortic media compared to no combination.
Keywords: hyperlipidemia, curcumin, black cumin, atherosclerosis

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperlipidemia merupakan suatu kelainan metabolisme lemak yang ditandai dengan peningkatan kadar lipid dalam plasma darah. Fraksi lipid yang mengalami perubahan, yaitu *Low Density Lipoprotein* (LDL) atau biasa disebut "kolesterol jahat" dengan peningkatan kadar >160 mg/dl. LDL memiliki peran dalam mendistribusikan lipid ke jaringan perifer. Oleh karena itu, kadar LDL yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan risiko plak aterosklerosis. Salah satu penyebab terjadinya peningkatan LDL adalah konsumsi kolesterol dan lemak jenuh yang banyak (misalnya yang terdapat pada kuning telur, lemak hewan, dan mentega) tidak disertai dengan olahraga dapat meningkatkan kadar lipid dalam plasma darah. Kuning telur mengandung banyak asam lemak. Asam lemak tersebut mampu meningkatkan kadar LDL dalam darah. Prevalensi penyakit hiperlipidemia masih tergolong tinggi di Indonesia. Menurut Riskesdas (2018), penduduk Indonesia berusia 15 tahun ke atas menderita gangguan kolesterol sebesar 35,9% (Kumar et al., 2013; Thendry et al., 2015; PERKENI, 2019).

Penyakit hiperlipidemia dan gangguan kolesterol merupakan faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis pada endotel pembuluh darah aorta tanpa adanya faktor risiko yang lain. Aterosklerosis adalah kondisi dimana dinding arteri mengalami penebalan dan kehilangan elastisitasnya. Aterosklerosis biasanya terdiri dari massa lipid yang lunak (terutama kolesterol) yang ditutupi oleh jaringan ikat fibrosa. Plak aterosklerosis secara mekanik dapat menyumbat lumen pembuluh darah dan rentan terhadap pembentukan aneurisma yang mana mudah mengalami ruptur. Secara fisiologis endotel vaskuler akan mensekresikan Nitrogen Monoksida sebagai anti-aterogenik yang berperan dalam pencegahan terbentuknya plak aterosklerosis pada endotel vaskuler. Akan tetapi, seiring penuaan dan gaya hidup peran *Nitrogen Monoksida* dalam menjaga keseimbangan endotel dapat terganggu, hal itu diperparah dengan adanya *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang bersifat aterogenik. LDL yang telah merusak endotel oleh karena sifatnya yang oksidatif membuat permeabilitas endotel menjadi lebih tinggi. Akibatnya akumulasi lipid pada dinding pembuluh darah akan mudah terjadi. (Kumar et al., 2013; Thendry et al., 2015).

Penatalaksanaan lini pertama untuk menurunkan kadar kolesterol sebagai pencegahan penyakit hiperlipidemia dapat menggunakan obat golongan statin, yaitu simvastatin. Mekanisme obat golongan statin dalam menurunkan kadar kolesterol melalui mekanisme inhibisi enzim *HMG-CoA reductase* sehingga tidak terbentuk kolesterol dalam hati. Akan tetapi, simvastatin memiliki efek samping yaitu, melisiskan sel otot apabila digunakan dalam jangka panjang. Selain itu, efek lainnya dari penggunaan simvastatin adalah dapat meningkatkan risiko kanker, stroke hemoragik, dan gangguan kognitif. Oleh karena itu, diperlukan tatalaksana alternatif hiperlipidemia selain obat golongan statin, salah satunya adalah terapi kombinasi kurkumin dan jintan hitam (*Nigella Sativa*) terhadap pasien dengan hiperlipidemia ((BPOM RI), 2015).

Rimpang kunyit merupakan tumbuhan tradisional yang banyak dijumpai di Indonesia. Zat aktif dalam rimpang kunyit yang memiliki peran dalam menurunkan kadar LDL darah atau “kolesterol jahat” adalah *curcumin*. Kurkumin terbukti memiliki banyak manfaat salah satunya terbukti dalam menjaga keseimbangan kolesterol darah dalam tubuh. Banyak kandungan rimpang kunyit yang memiliki berbagai manfaat yaitu, tumeron, α dan β-tumeron, tumerol, α-atlanton, β-kariofilen, linalol, dan 1,8 sineol merupakan kandungan kimia minyak atsiri, α-phellandrene, sabinene, cineol, borneol, zingiberene, dan sesquiterpenes. Kurkumin bekerja dengan cara menghambat reabsorbsi kolesterol eksogen dan meningkatkan enzim HMG-CoA reductase inhibitor sehingga penurunan kadar LDL dapat terjadi setelah pemberian (Gustomi dan Larasati 2015; Budiarto *et al.,* 2017). Meskipun pemberian kurkumin terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol pada kondisi hiperlipidemia seperti pada pasien jantung koroner tetapi dilaporkan adanya efek samping seperti nyeri perut, nausea, vertigo, rasa terbakar, dan diare setelah mengkonsumsi kurkumin (Qin et al., 2017).

Jintan hitam (Nigella Sativa) merupakan tanaman herbal yang terbukti bermanfaat sebagai pengobatan alternatif berbagai penyakit. Kandungan dari jintan hitam sendiri, yaitu karbohidrat, protein, lemak sehat termasuk asam oleat dan asam linoleate, kalsium, serat, zat besi, natrium, kalium, dan antioksidan. Jintan hitam juga terbukti dapat mengobati hipertensi, kadar kolesterol tinggi. Zat aktif dalam jintan hitam yang diperkirakan memiliki pengaruh besar dalam memperbaiki profil lipid adalah *thymoquinone* (Budiarto *et al.,* 2017). Selain sebagai agen antihiperlipidemia *thymoquinone* yang merupakan senyawa

antioksidan yang ada pada jintan hitam memiliki efek gastroprotektif (Shakeri et al., 2016).

Beberapa uji toksisitas kurkumin telah dilakukan dan terbukti aman. Penelitian mengenai bioavailabilitas dengan ekstrak tersebut menunjukkan kurkumin memiliki kadar serum yang rendah setelah pemberian oral pada hewan karena penyerapan oral yang terjadi cukup buruk sehingga memerlukan kurkumin dosis tinggi untuk mencapai efek farmakologis, namun dosis tinggi dapat menyebabkan terjadinya toksisitas. Dosis toksik mutlak dari kurkumin belum ditemukan sampai saat ini, yang didapat adalah dosis toksik semu yang didapat dari dosis tertinggi yang diberikan pada hewan coba (Argarwall *et al*, 2017). Wahlstrom dan Blennow (1978) melaporkan bahwa potensi ketoksikan akut kurkumin dengan dosis 5-15 g/kgBB tidak memiliki efek toksik. Penelitian lain oleh Pramono dan Ngatidjan (1990) pada tikus menunjukkan gejala toksisitas dan kematian dengan dosis 19,95 gram/kgBB, sedangkan uji toksisitas pada *Nigella sativa* atau jintan hitam kadar dilaporkan bahwa pemberian dosis jintan hitam 6-21 gr/kgBB tidak menunjukkan adanya gejala toksisitas. Selain itu, penelitian lain pada tikus dengan dosis jintan hitam 1 gram/hari selama 6 minggu memiliki efek protektif terhadap hiperlipidemia seperti pada simvastatin tanpa menimbulkan peningkatan enzim penanda hepar. Kombinasi keamanan jintan hitam dan kunyit telah dibuktikan dalam penelitian yang menunjukkan pemberian jintan hitam 1,5g/hari dan kunyit 2,4 g/hari pada pasien sindrom metabolik dapat menurunkan kolesterol dan gula darah (El-shemy, 2022).

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti ingin mengetahui potensi ekstrak rimpang kunyit (Curcuma longa L.) yang dikombinasi dengan Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) dalam mencegah kerusakan histologi aorta tikus putih Wistar induksi hiperlipidemia.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan efek pemberian kombinasi kurkumin dan jintan hitam (*Nigella Sativa*) terhadap ketebalan tunika intima dan media aorta abdominalis tikus *Rattus Novergicus* pasca induksi hiperlipidemia dengan pemberian tanpa kombinasi?

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui perbedaan efek pemberian kombinasi kurkumin dan jintan hitam (*nigella sativa*) terhadap ketebalan tunika intima dan media aorta abdominalis *Rattus Novergicus* yang telah diinduksi hiperlipidemia dengan terapi tanpa kombinasi.

1.4. Keaslian Penelitian

Penelitian	Judul	Hasil	Perbedaan
(Thendry et al., 2015)	Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit Terhadap Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar (*rattus novergicus*) Hiperlipidemia	Ekstrak kunyit memiliki efek protektif terhadap aorta pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia	Intervensi yang diberikan berbeda, penelitian kami menggunakan kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan jintan hitam
(Budiarto et al., 2017)	Pengaruh Pemberian Ekstrak Rimpang Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.) dan Jintan Hitam (Nigella Sativa) terhadap Profil Lipid Tikus Sprague Dawley Dislipidemia.	jintan hitam dan kurkumin mampu mencegah lesi aterosklerosis	Intervensi dan hewan coba dalam peneletian tersebut. Pada penelitian tersebut menggunakan tikus *Sprague Dawley*, sedangkan pada penelitian kami menggunakan tikus *Rattus Norvegicus*
Gustomi dan Larasati (2015)	Ekstrak Rimpang Kunyit Menurunkan Kadar Lemak Darah Pasien Hiperlipidemia	Ekstrak rimpang kunyit dapat memperbaiki kadar lipid pada pasien hiperlipidemia	Intervensi pada penelitian ini menggunakan subyek manusia, sedangkan pada penelitian kami menggunakan tikus *Rattus Norvegicus*

1.5. Manfaat Penelitian

Adapun dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi beberapa kalangan, antara lain :

1. Bagi peneliti

   Manfaat yang dapat diperoleh peneliti adalah peneliti dapat mengetahui efek pemberian kombinasi kurkumin dan jintan hitam (*nigella sativa*) terhadap histologi aorta *Rattus Norvegicus* yang telah diinduksi hiperlipidiemia.

2. Bagi masyarakat

   Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai efektivitas kurkumin dan jintan hitam dapat digunakan sebagai pengobatan hiperlipidemia.

3. Bagi tenaga medis

   Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk perkembangan terapi penelitian hiperlipidemia di Indonesia.

4. Bagi institusi

   Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai kontribusi dari institusi dalam meningkatkan ilmu tarkait penggunaan bahan alami sebagai terapi dalam ilmu kedokteran.

5. Bagi Pemerintah

   Penelitian ini diharapkan dapat membantu pemerintah dalam menangani masalah kesehatan hiperlipidemia berupa plak ateroskelosis pada endotel aorta. Memunculkan cara penanganan baru yang efektif dan ekonomis dalam menghadapi penyakit hiperlipidemia dan kerokan histologis aorta.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Telaah Pustaka

2.1.1. Hiperlipidemia

Dalam tubuh terdapat mekanisme homeostasis yang menjaga kondisi tubuh senantiasa stabil. Adanya perubahan yang tidak diinginkan dapat mempengaruhi keseimbangan dan berakhir dengan munculnya penyakit berupa hiperlipidema. Hiperlipidemia adalah kondisi medis dimana terjadi peningkatan beberapa atau keseluruhan profil lipid di dalam darah. Akan tetapi, peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL) yang lebih tinggi dibandingkan HDL merupakan indikator terbaik dari adanya risiko plak aterosklerosis (Onwe *et al.,* 2015).

Hiperlipidemia berdasarkan etiologi dapat diklasifikasikan menjadi dua klasifikasi besar, yaitu hiperlipidemia primer (familial) dan hiperlipidemia sekunder (didapat). Hiperlipidemia primer sebagian besar didasari oleh permasalahan genetik berupa mutasi protein reseptor baik *monogenic*, maupun *polygenic* yang berarti dapat diturunkan dari orang tua kepada anak keturunannya, sedangkan hiperlipidemia sekunder biasanya disebabkan diet yang kurang sehat, ataupun kurangnya aktivitas fisik selain itu, kejadiannya dapat meningkat dengan penyakit yang menyertai seperti diabetes yang tidak terkontrol, hipotiroidisme, sindrom nefrotik konsumsi alcohol dan konsumsi obat beta-bloker (Onwe *et al.,* 2015; Hill and Bordoni, 2022)

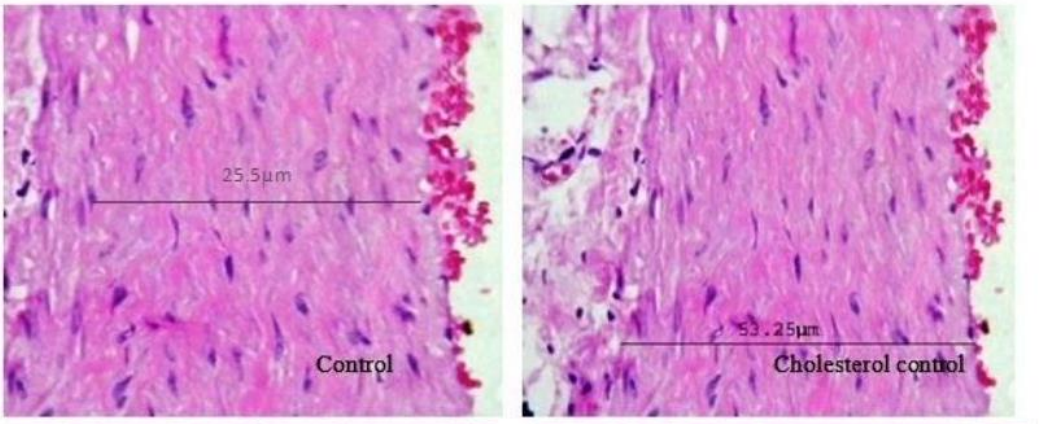
Penyebab utama dari hiperlipidemia terletak pada perubahan kebiasaan hidup terutama pola makan yang buruk dengan asupan lemak lebih besar dari 40% kalori total. Keadaan hiperlipidemia berdampak pada kebiasaan hidup yang tidak sehat seperti obesitas, merokok, konsumsi alcohol dan aktivitas fisik yang kurang. Hal itu dapat diperparah dengan pernyakit yang menyertai, yakni diabetes mellitus, penyakit ginjal, dan penyakit lainnya yang mampu menyebabkan keadaan hiperlipidemia. Selain itu usia dan jenis kelamin juga berpengaruh terhadap peningkatan risiko hiperlipidemia (Onwe *et al.,* 2015).

Hiperlipidemia memegang peranan penting dalam kerusakan endotel pembuluh darah, hal itu diperparah dengan entotel yang semulanya mampu menghasilkan nitrit monoksida yang berfungsi untuk mencegah oksidasi LDL yang berperan dalam meminimalisir terbentuknya plak aterosklerosis. Terbentuknya plak aterosklerosis diawali dari adanya peningkatan kandungan LDL yang bersifat

oksidatif mampu merusak endotel pembuluh darah. Akumulasi LDL yang terjadi pada tunika intima mampu memicu proses inflamasi oleh karena oksidasi LDL, selanjutnya makrofag selaku sel imunitas bawaan akan berusaha memakan LDL yang teroksidasi. Akan tetapi, makrofag tidak mampu mencerna radikal bebas tersebut sehingga terbentuklah *foam cell*. Akumulasi *foam cell* akan membentuk inti lipid yang dikelilingi oleh jaringan ikat fibrosa membentuk tudung fibrosa. Plak yang berisi lemak akan membesar seiring waktu pada endotel pembuluh darah dan terbentuklah plak aterosklerosis Plak aterosklerosis secara mekanik dapat menyumbat lumen pembuluh darah dan rentan terhadap pembentukan aneurisma yang mana mudah mengalami rupture (Onwe *et al.,* 2015; Hill & Bordoni, 2022).

Penegakkan diagnosis hiperlipidemia dapat diperoleh melalui pemeriksaan penunjang, tetapi anamnesis dan pemeriksaan fisik juga memiliki peranan penting dalam menentukan pasien mengalami hiperlipidemia primer ataupun sekunder (Onwe *et al.,* 2015).

2.1.2. Gambaran Histologis Penebalan dinding pada Aorta Abdominalis



Gambar 1. Dinding aorta tikus wistar normal sebesar 25,5 µm (kiri) dan induksi hiperlipidemia sebesar 53,2 µm (kanan) (Devi dan Dahiya, 2017)

Aorta abdominalis adalah pembuluh darah aorta yang terletak di abdomen atau perut yang berlanjut hingga tepat di bawah area umbilikalis yang mana terbagi menjadi arteri iliaka komunis kanan dan kiri. Aorta abdominalis sangat rentan untuk mengalami kerusakan, hal ini dikarenakan banyak darah yang melintas di pembuluh darah tersebut. Kerusakan yang umum terjadi adalah pembentukan plak aterosklerosis berupa akumulasi lipid ditandai dengan adanya kadar LDL yang meningkat hal tersebut membuat dinding aorta abdominal terlihat mengalami

penebalan. Pada tahap selanjutnya akan terjadi pembentukkan *foam cell* hasil dari transformasi makrofag yang berkumpul di tunika intima (Milutinović et al., 2019; Ibnu et al., 2020).

Dinding aorta abdominalis terdiri dari tiga lapis, yakni tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Tunika intima adalah lapisan yang paling dalam dan berinteraksi langsung dengan darah. Selain itu tunika intima memiliki reseptor LDL yang sifatnya selektif permeabel, hal tersebut memungkinkan untuk LDL berakumulasi pada tunika intima dan menyebabkan lesi aterosklerosis. Tunika media atau lapisan tengah berperan dalam mengatur kontraktilitas pembuluh darah yang terdiri dari sel-sel otot polos, kolagen dan elastin. Lapisan terluar adalah tunika adventisia yang terdiri dari kolagen, sedikit otot polos, dan fibroblast (Price dan Wilson, 2006).

Peristiwa hiperlipidemia berupa aterosklerosis pada aorta abdominalis tikus *Rattus novergicus* dapat diamati pada penampang melintang histopatologi aorta dengan temuan adanya penebalan dinding pembuluh darah atau penyempitan lumen terutama pada tunika intima pada aorta abdominalis dimulai dari permukaan sel endotel hingga lamina elastika interna (batas tunika intima dan tunika media). Penebalan tunika intima aorta abdominalis didasarkan oleh adanya akumulasi *foam cell* di dalamnya (Ibnu *et al*., 2020).

Penelitian Devi dan Dahiya (2017) yang juga melakukan induksi hiperlipidemia selama 21 hari pada tikus wistar jantan menunjukkan adanya gangguan pada lapisan endotel. Gambaran yang paling terlihat adalah adanya penebalan tunika intima dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan agregasi *foam cell.* Penebalan tersebut dapat dilihat pada Gambar 1 yang menunjukkan ketebalan 53,2 µm pada kelompok induksi hiperlipidemia dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menunjukkan ketebalan hanya 25,5 µm (Devi and Singh, 2017).

2.1.3. Kurkumin

Tanaman kunyit termasuk dalam famili jahe yang banyak tumbuh di Kawasan Asia tropis terutama bagian selatan dan barat daya. Tanaman kunyit merupakan jenis tanaman yang umum dijadikan sebagai rempah maupun obat. Tanaman ini biasa ditemukan pada masakan yang memberikan pewarnaan berwarna kuning pada masakan, sedangkan pentingnya kunyit dalam pengobatan terdapat pada kandungan kunyit itu sendiri, yaitu kurkumin. Kurkumin adalah zat

aktif dari kunyit yang mampu berperan sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan penurun kolesterol. Senyawa ini bekerja dengan cara menurunkan kadar LDL dalam darah disertai dengan peningkatan kadar HDL dalam darah. Selain itu, kurkumin dapat memperbaiki kadar kolesterol darah serum dengan cara menghambat reabsorbsi kolesterol bebas dari luar disertai dengan peningkatan aktivitas enzim Hmg-CoA reductase. (Gustomi dan Larasati, 2015; Kocaadam and Şanlier, 2017).

Selain memiliki peran sebagai agen antihiperlipidemia, kurkumin dapat berperan sebagai agen antioksidan yang kuat ditunjukkan melalui penekanan aktivitas oksidasi yang mampu menyebabkan kerusakan jaringan terutama pembuluh darah aorta. Enzim antioksidan yang terkandung dalam kurkumin dapat menurunkan kadar LDL yang teroksidasi pada pembuluh darah aorta. Penurunan kadar LDL yang teroksidasi mampu menurunkan pembentukan plak aterosklerosis oleh karena akumulasi *foam cell* pada aorta. Selain itu, kurkumin dapat mengurangi invasi makrofag jaringan adiposa yang berperan dalam pembentukan *foam cell* dan meningkatkan produksi adiponectin yang memiliki peran dalam antiinflamasi dan antisklerotik (Kocaadam and Şanlier, 2017).

Kurkumin merupakan senyawa polifenol yang juga memiliki peran sebagai agen antiinflamasi dengan adanya gugus hidroksil dan metoksi. Kurkumin memliki kemampuan *down-regulation* sitokin proinflamasi seperti, IL-1, IL-6, dan IL-12 melalui mekanisme janus kinase dan *signal transduser activator of transcription* (JAK/STAT), inhibisi factor nuklir kappa-B (NF-kappaB), jalur koreseptor protein diferensiasi myeloid 2-*Toll-like-receptor* 4, dan mengaktifkan peroksisom *proliferator-activated receptor-gamma* (PPAR-gamma) (Kocaadam and Şanlier, 2017).

Pemberian kurkumin pada manusia memberikan dampak yang menguntungkan dalam mengobati penyakit yang berhubungan dengan gaya hidup terkait mekanisme inflamasi. Pemberian kurkumin dengan dosis yang tinggi dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh manusia. Sejauh ini tidak banyak efek samping yang ditimbulkan dari pemberian kurkumin dengan dosis maksimal 12 gram. Pemberian kurkumin dengan dosis 200mg/200 grBB mampu menurunkan kadar LDL pada hari ke-7 sejak tikus terkonfirmasi hiperlipidemia (Wang, M. Y. 2012; Gustomi dan Larasati, 2015; Budiarto et al., 2017; Nuryanti *et al,* 2022).

Beberapa uji toksisitas kurkumin telah dilakukan dan terbukti aman. Penelitian mengenai bioavailabilitas dengan ekstrak tersebut menunjukkan kurkumin memiliki kadar serum yang rendah setelah pemberian oral pada hewan karena penyerapan oral yang terjadi cukup buruk sehingga memerlukan kurkumin dosis tinggi untuk mencapai efek farmakologis, namun dosis tinggi dapat menyebabkan terjadinya toksisitas. Dosis toksik mutlak dari kurkumin belum ditemukan sampai saat ini, yang didapat adalah dosis toksik semu yang didapat dari dosis tertinggi yang diberikan pada hewan coba (Argarwall *et al*, 2017). Wahlstrom dan Blennow (1978) melaporkan bahwa potensi ketoksikan akut kurkumin dengan dosis 5-15 g/kg tidak memiliki efek toksik. Penelitian lain oleh Pramono dan Ngatidjan (1990) pada tikus menunjukkan gejala toksisitas dan kematian dengan dosis 19,95 gram/kg BB.

2.1.4. Jintan Hitam

Tanaman jintan hitam (*Nigella sativa*) atau biasa disebut Habbatussauda adalah tanaman herbal yang termasuk dalam famili *Ranunculaceae* dan tumbuh di berbagai wilayah dunia memiliki khasiat farmakologis terhadap berbagai kondisi kesehatan seperti, antikanker, antimikroba, analgesic, antipiretik, dan juga sebagai antioksidan. Tanaman ini banyak dijadikan sebagai metode pengobatan tradisional hampir di seluruh dunia. Pemanfaatan dari tanaman jintan hitam terletak pada bijinya yang memiliki banyak kandungan konstituen zat aktif yaitu *thymoquinone, flavonoid, nigellicines,* dan *hederin.* Akan tetapi, *thymoquinone* adalah salah satu konstituen aktif utama dari jintan hitam yang berpotensi besar dalam terapi (Budiarto et al., 2017; Majdalawieh et al., 2021).

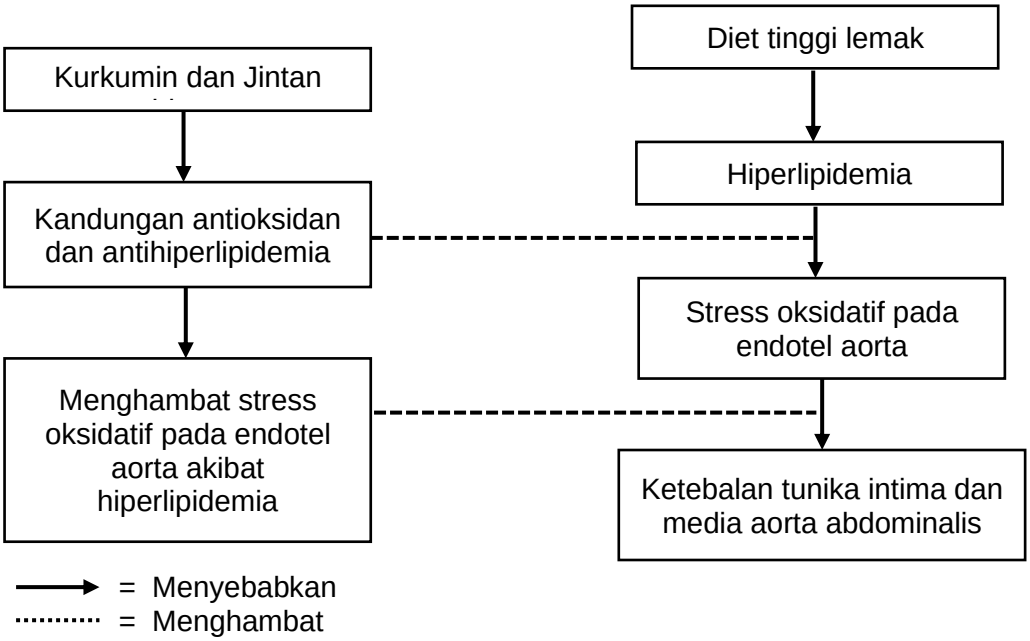
Jintan hitam dinyatakan mampu menurunkan risiko pembentukan plak aterosklerosis dengan menurunkan kadar LDL disertai dengan penurunan aktivitas stress oksidatif dan inflamasi jaringan. Penurunan LDL dapat mengurangi timbunan *foam cell* pada pembuluh darah aorta yang diperantarai oleh makrofag sehingga jintan hitam merupakan agen alami dalam pencegehan penyakit metabolic seperti pembentukan plak ateroskelerosis. Penurunan kadar LDL disebabkan oleh mekanisme *up regulation* reseptor LDL (LDLR) sehingga mampu mengurangi kesempatan untuk terjadinya oksidasi LDL (Budiarto *et al.,* 2017; Majdalawieh et al., 2021).

Jintan hitam dapat berperan sebagai agen antioksidan yang menguntungkan, hal itu terbukti dengan kemampuannya dalam menghambat

aktivitas *Reactive Oxygen Species* (ROS), meningkatkan ekspresi mRNA katalase (CAT), dan superoksida dismutase (SOD1) yang memiliki peran anti radikal bebas. ROS yang terhambat dapat mengurangi kerusakan histologi jaringan yang terjadi terutama pada aorta. Selain itu, jintan hitam juga mampu mengembalikan fungsi fisiologis endotel untuk menyekresikan *Nitrit Monoksida* sebagai anti-aterogenik pada endotel pembuluh darah. Pemberian jintan hitam dengan dosis 21,6 mg/kgBB mampu menurunkan kadar LDL disertai peningkatan HDL pada hari ke-19 sejak tikus terkonfirmasi hiperlipidemia (Setyaningrum, 2012; Gunawan, Sitorus and Rosidah, 2018; Majdalawieh et al., 2021).

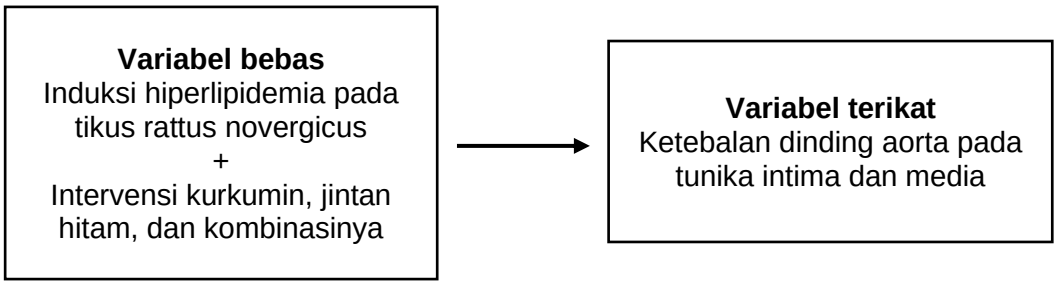
Uji toksisitas pada *Nigella sativa* atau jintan hitam kadar dilaporkan bahwa pemberian dosis jintan hitam 6-21 gr/kgBB tidak menunjukkan adanya gejala toksisitas. Selain itu, penelitian lain pada tikus dengan dosis jintan hitam 1 gram/hari selama 6 minggu memiliki efek protektif terhadap hiperlipidemia seperti pada simvastatin tanpa menimbulkan peningkatan enzim penanda hepar (Zaoui et al., 2002).

2.2. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.3. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3. Kerangka Konsep Penelitian

2.4. Hipotesis

Efek kombinasi kurkumin dan jintan hitam dapat mencegah penebalan tunika intima dan media aorta abdominalis pada tikus hiperlipidemia.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Desain Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan rancangan penelitian *Randomized post test only control group design* yang dilakukan untuk mengetahui efek pemberian kombinasi kurkumin dan jintan hitam (*Nigella Sativa*) terhadap histologi aorta *Rattus Norvegicus* pasca induksi hiperlipidemia.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan estimasi waktu tiga bulan.

3.3. Populasi Penelitian

Penelitian kami menggunakan populasi berupa tikus *Rattus Norvegicus* jantan yang didapat dari laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

3.4. Subjek Penelitian dan Estimasi Besar Sampel

1. Kriteria inklusi penelitian kami adalah tikus (*Rattus Norvegicus*) jantan berusia 8 minggu dengan berat badan 200-300 gram.
2. Kriteria eksklusi penelitian kami adalah tikus yang tidak berhasil dalam penginduksian hiperlipidemia menggunakan kuning telur dan tikus yang mati sebelum diberikan intervensi.
3. Subjek penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu :
    a. Kelompok I (K-) adalah kelompok kontrol negatif, yaitu tikus yang hanya diberikan pakan standar tanpa adanya induksi dan intervensi.
    b. Kelompok II (K+) adalah kelompok kontrol positif, yaitu tikus yang diinduksi dengan hiperlipidemia menggunakan kuning telur puyuh 2 ml/hari.
    c. Kelompok III (P1) adalah kelompok perlakuan tikus yang diinduksi dengan kuning telur puyuh 2 ml/hari + intervensi simvastatin 0,18 mg/200gBB/hari.

d. Kelompok IV (P2) adalah kelompok perlakuan tikus yang diinduksi dengan kuning telur puyuh 2 ml/hari + intervensi kurkumin 200mg/200 grBB.
e. Kelompok V (P3) adalah kelompok perlakuan tikus yang diinduksi dengan kuning telur puyuh 2 ml/hari + intervensi jintan hitam 21,6 mg/kgBB.
f. Kelompok VI (P4) adalah kelompok perlakuan tikus yang diinduksi dengan kuning telur puyuh 2 ml/hari + intervensi kurkumin 200mg/200 grBB + jintan hitam 21,6 mg/kgBB.

4. Besar sampel yang diperlukan untuk penelitian dapat dihitung menggunakan rumus Frederer sebagai berikut :

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$
$$(6-1)(n-1) \geq 15$$
$$6n-6-n+1 \geq 15$$
$$5n \geq 20$$
$$n \geq 4$$

Berdasarkan perhitungan didapatkan hasil besar sampel 4 tikus untuk setiap kelompoknya. Secara keseluruhan tikus yang diperlukan untuk penelitian kami sebanyak 24 tikus.

3.5. Identifikasi Variabel Penelitian

Variabel bebas : Kadar kurkumin dan kadar jintan hitam
Variabel terikat : Ketebalan tunika intima dan media aorta tikus
Variabel Pengganggu : Stress dan aktivitas tikus

3.6. Definisi Operasional

3.6.1. Kurkumin dan Jintan Hitam

Kurkumin berupa bubuk kurkumin yang terjual di pasaran dengan dosis yang diberikan kepada tikus *Rattus Norvegicus* sebesar 200mg/200gBB yang telah diencerkan dengan 1 ml akuades selama 4 minggu melalui sondase (Zahra *et al*., 2020; Nuryanti *et al,* 2022).

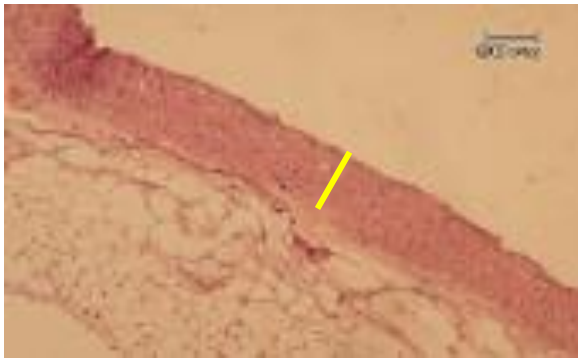
Jintan hitam berupa ekstrak murni jintan hitam yang dijual di pasaran dengan dosis 21,6 mg/kgBB yang telah diencerkan 1 ml akuades selama 4 minggu melalui sondase (Setyaningrum, 2012; Budiarto *et al*., 2017).

3.6.2. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia adalah kondisi tikus dengan kadar LDL mencapai > 27,2 mg/dL paska induksi diet tinggi lemak berupa kuning telur puyuh melalui sondasi 2ml/hari selama dua minggu. (Gunawan, Sitorus dan Rosidah, 2018; Rusmini et al., 2020).

3.6.3. Histologi Aorta

Penebalan tunika intima dan media aorta abdominalis adalah adanya penambahan ketebalan dinding yang bisa dilihat dengan membandingkan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dinyatakan dalam satuan mikrometer. Pengukuran dilakukan dengan mikroskop optilab perbesaran 400x dengan *Image RA software* yang dilakukan pada 8 lapang pandang sesuai arah jarum jam (12.00, 13.30, 15.00, 16.30, 18.00, 19.30, 21.00, 22.30), selanjutnya dipilih oleh peneliti satu lapang pandang yang paling tebal mewakili delapan lapang pandang lainnya (Okuyucu *et al.,* 2015; Rahmawati *et al*., 2016; Ibnu *et al.,* 2020).



Gambar 4. Garis pengukuran ketebalan tunika Intima dan media aorta abdominal (kuning) (Thendry *et al.,* 2015)

3.7. Instrumen Penelitian

3.7.1. Prosesing jaringan

- Alat : Set pewarnaan *Hematoksilin Eosin (HE),* set prosesing jaringan, set embedding paraffin blok, set sectioning jaringan.
- Bahan : Aorta tikus *Rattus Novergicus*

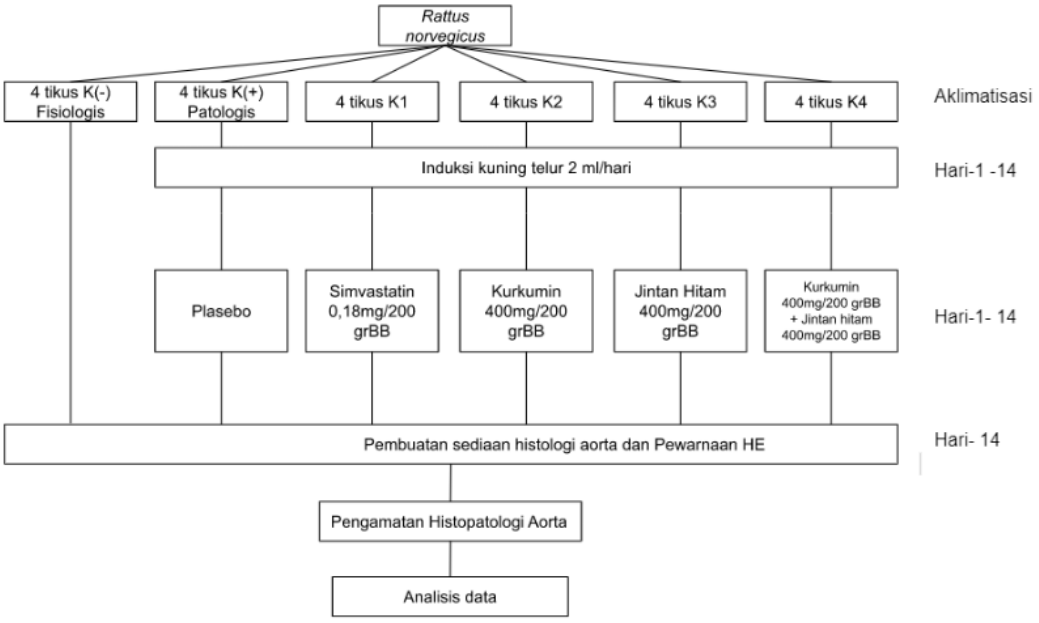
3.7.2. Pengamatan

- Alat : Mikroskop terpasang optilab, software *image ra*

3.7.3. Alat dan bahan lain

- Alat : Alat tulis, label, dan kamera digital

3.8. Alur Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

3.8.1. Pembuatan Sediaan Histopatologi Aorta

Pembuatan sediaan preparat histopatologi aorta dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi, Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada (FKKMK UGM). Pembuatan sediaan preparat aorta melalui beberapa tahapan, yakni diawali dari memfiksasi aorta dengan formaldehida untuk mencegah kerusakan kondisi jaringan dan sel. Selanjutnya preparat dicetak menggunakan blok paraffin. Preparat yang telah di blok dipotong menggunkan mikrotom dengan ketebalan jaringan 5 µm dan dilakukan pewarnaan *Hematoksilin Eosin*.

3.9. Analisis Data

Analisis data diawali dengan uji normalitas menggunakan Shapiro Wilk Test karena jumlah sampel kurang dari 50. Penelitian kami menggunakan uji statistic *one way Anova test.*

3.10. Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor 16/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2023

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

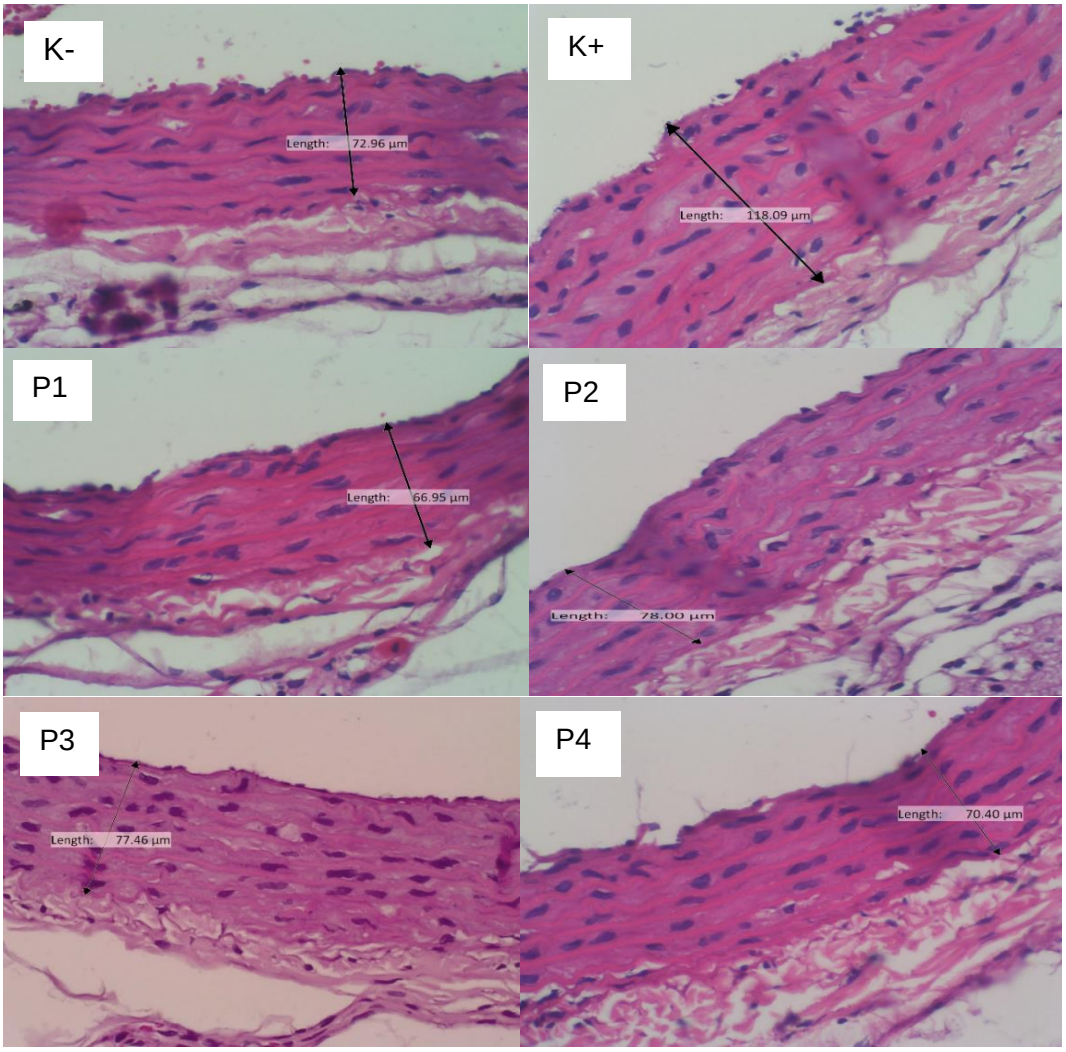
4.1. Hasil

Pada bulan April 2023 penelitian dengan judul “Efek Kombinasi Curcumin dan Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) Terhadap Histologi Aorta Abdominal Pada Tikus (*Rattus Novergicus*) yang Diinduksi Hiperlipidemia” telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor 16/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2023. Penelitian ini dilaksanakan selama tiga minggu menggunakan tikus *rattus novergicus* berjumlah 30 ekor pada awal penelitian. Seiring berjalannya penelitian terdapat enam tikus yang mati hingga tersisa sebanyak 24 ekor tikus. Penentuan rumus besar kelompok disesuaikan dengan jumlah tikus yang tersisa, yakni menggunakan rumus Frederer yang membagi 24 tikus ke dalam enam kelompok berupa K+, K-, P1, P2, P3, dan P4. Setelah dilakukan pengukuran diperoleh hasil ketebalan aorta abdominalis tikus *rattus novergicus* pada kelompok P4 memiliki ketebalan tunika intima dan media rerata paling tipis dibandingkan kelompok P3 dan P2 sebagai mana yang ditampilkan pada gambar 6.

Tabel 1. Ketebalan tunika intima pada berbagai kelompok

Variabel Pengamatan	Kelompok	Rerata ± SD (µm)	Nilai *p*
Ketebalan tunika intima dan media	K-	95,20 ± 6,36	0,453
	K+	100,53 ± 5,29	
	P1	92,98 ± 8,85	
	P2	100,46 ± 4,39	
	P3	96,04 ± 6,59	
	P4	96,02 ± 3,45	

Catatan:
K (-) = pakan standar (kelompok normal),
K (+) = diet hiperlipidemia kuning telur puyuh 2ml/hari,
P1 = diet hiperlipidemia kuning telur puyuh 2ml/hari+simvastatin 0,18mg/200gBB/hari,
P2 = diet hiperlipidemia kuning telur puyuh 2ml/hari+kurkumin 200mg/200grBB,
P3 = diet hiperlipidemia kuning telur puyuh 2ml/hari+jintan hitam 21,6mg/kgBB,
P4 = diet hiperlipidemia kuning telur puyuh 2ml/hari + kurkumin 200mg/200grB + jintan hitam 21,6mg/kgBB.



Gambar 6. Gambaran histologi aorta perbesaran 400x tiap kelompok

Dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* pada data ketebalan rata-rata dari setiap sampel aorta abdominalis karena jumlah sampel yang diteliti kurang dari 50. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa setiap kelompok memiliki nilai p>0,05 yang berarti data tersebut terdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji hasil *Test of Homogenity of Variance* untuk mengetahui varian data. Hasil uji homogenitas diperoleh p *value* sebesar 0,465 atau >0,05. Maka dapat disimpulkan bahwa data ketebalan sampel aorta abdominalis memiliki variasi data yang sama atau tidak terdapat perbedaan data pada kelompok yang dibandingkan. Oleh karena data terdistribusi normal dan variasi data sama, analisis uji komparatif *One Way ANOVA* dapat dilakukan. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan p *value* 0,453 atau >0,05. Hasil dikatakan signifikan apabila p *value* <0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa data yang diperoleh hasilnya tidak signifikan antara kelompok

kontrol positif, kelompok kontrol negatif, kelompok intervensi simvastatin 0,18 mg/200gBB/hari, kelompok intervensi kurkumin 200mg/200 grBB, kelompok intervensi jintan hitam 21,6 mg/kgBB, dan kelompok intervensi kombinasi kurkumin 200mg/200 grBB dan jintan hitam 21,6 mg/kgBB.

4.2. Pembahasan

Peristiwa aterosklerosis pada pembuluh darah dapat dilihat dari adanya peningkatan ketebalan dinding terutama pada lapisan tunika intima yang berinteraksi langsung dengan darah (Onwe *et al.,* 2015; Hill & Bordoni, 2022). Penilaian adanya penebalan dinding tunika intima dilakukan dengan membandingkan kelompok perlakuan atau intervensi dengan kelompok kontrol (-). Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa rata-rata ketabalan kelompok K(-) adalah 95,20 µm, kelompok K(+) memiliki rata-rata ketebalan 100,53 µm, kelompok P1 memiliki rata-rata ketebalan 92,98 µm, kelompok P2 memiliki rata-rata ketebalan 100,46 µm, kelompok P3 memiliki rata-rata ketebalan 96,04 µm, dan kelompok P4 memiliki rata-rata ketebalan 96,02 µm. Maka dengan hasil demikian dapat dilihat bahwa ketebalan rata-rata aorta abdominal tikus *rattus novergicus* pada tiap kelompok tidak jauh berbeda. Hal itu bersesuaian dengan hasil uji statistik yang menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara satu kelompok dengan kelompok yang lain. Pada pengamatan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x hanya terdapat penebalan di beberapa lapang pandang saja. Tidak terjadi penebalan atau munculnya plak aterosklerosis pada semua lapang pandang baik kelompok K+, P1, P2, P3, dan P3. Hal ini dimungkinkan oleh kurangnya waktu induksi diet tinggi lemak yang diberikan oleh peniliti, yakni hanya dalam waktu 2 minggu menggunakan kuning telur puyuh 2ml/hari. Menurut Gunawan et al (2018), pada penelitiannya yang menggunakan induksi kuning telur selama 14 hari berturut-turut menunjukkan kondisi hiperlipidemia.

Akan tetapi, menurut Yanuartono (2007), pemberian diet tinggi lemak dengan kolesterol yang normal ataupun yang tinggi pada tikus putih selama 3 minggu, belum menunjukkan adanya perubahan yang berarti pada dinding pembuluh darah, sedangkan setelah pemberian diet tinggi lemak dengan kolesterol normal ataupun tinggi pada minggu ke-6 menunjukkan lesi atheroma. Menurut Muwarni (2006), tikus galur wistar *rattus novergicus* dapat digunakan

sebagai model induksi aterogenik berupa kolesterol 2%, asam kolat 0,2%. Menurut penelitian tersebut, tikus yang peneliti gunakan sudah tepat, tetapi waktu perlakuan dan induksi perlu ditambahkan agar hasilnya sesuai dengan teori atau hipotesis.

Hasil penelitian ini didapatkan pada kelompok P4 yang diberikan kombinasi kurkumin 200mg/200 grBB + jintan hitam 21,6 mg/kgBB yang memiliki rata-rata ketebalan 96,02 µm, lebih tipis dibandingkan kelompok P2 yang hanya diberikan kurkumin saja dengan dosis 200mg/200 grBB, dan kelompok P3 yang hanya diberikan jintan hitam saja dengan dosis 21,6 mg/kgBB. Kurkumin memiliki zat aktif yang dapat menurunkan kolesterol dengan meningkatkan aktivitas enzim Hmg-Coa reductase dan menghambat reabsorbsi kolesterol bebas dari luar, sehingga kadar kolesterol yang masuk dapat menurun. Kolesterol yang berkurang harapannya mampu meminimalisir kerusakan pada endotel aorta abdominalis yang mampu merangsang inflamasi berkaitan dengan pembentukan plak aterosklerosis. Akan tetapi, pada penelitian kami tidak dijumpai perbaikan vaskuler pada kelompok yang diberikan kurkumin, melainkan hanya perbaikan profil lipid. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Galih Ratna A., (2011) berjudul “Pengaruh Kombinasi Ekstrak Kunyit dan Ekstrak Pare Terhadap Kadar LDL Tikus Putih (*Rattus Novergicus*)” menunjukkan bahwa kurkumin dengan dosis 80mg/200 grBB dapat menurunkan kadar kolesterol pada tikus hiperkolesterolemia. Selain itu, kandungan Thymoquinone pada jintan hitam mampu mencegah terjadinya penebalan tunika intima pada aorta abdominalis *rattus novergicus* melalui mekanisme penurunan aktivitas stress oksidatif dan inflamasi jaringan. Aktivitas stress oksidatif yang terhambat dapat menurunkan kemampuan fagositosis makrofag terhadap LDL oksidasi yang berperan dalam pembentukan sel busa pada plak aterosklerosis (Nader et al., 2010; Kocaadam and Şanlier, 2017). Menurut Aydin (2015), pada penelitiannya memperlihatkan adanya penurunan stress oksidatif dan pencegahan progresi aterosklerosis dengan pemberian jintan hitam (20 mg/kgBB/hari) pada model hewan coba hiperkolesterolemia. Penelitian kami menunjukkan kandungan kedua zat aktif pada kurkumin dan jintan hitam dapat menangkal terbentuknya *foam cell* pada endotel pembuluh darah. Adapun interaksi antara kedua zat aktif ini belum ada penelitian yang menjelaskannya terkait efeknya terhadap ketebalan tunika intima

dan media aorta abdominalis *rattus novergicus*, tetapi efek terhadap perbaikan vaskuler pada penelitian kami lebih didominasi oleh pemberian jintan hitam.

4.3. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini hanya berlangsung selama 3 minggu. Waktu ini kurang memadai untuk melihat adanya penebalan tunika intima dan media aorta abdominal yang signifikan.

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Tidak didapatkan efek yang signifikan pada pemberian kombinasi kurkumin dan jintan hitam terhadap ketebalan aorta abdominalis tikus *rattus novergicus* yang diinduksi hiperlipidemia.

5.2. Saran

Berdasarkan hasil yang telah didapatkan dalam penelitian ini maka penulis dapat memberikan saran untuk perkembangan penelitian selanjutnya, yakni perlu dilakukan penelitian dengan perlakuan yang lebih lama untuk mengetahui waktu yang tepat untuk terbentuknya lesi aterosklerotik pada induksi hiperlipidemia.

DAFTAR PUSTAKA

Arsana, Putu Mada, Rulii Rosandi, Asman Manaf, Aag Budhiartha, Hikmat Permana, Khrisna W. Sucipta, Dharma Lindarto, Soebagjo Adi, Bowo Pramono, Dante Saksono Harbuwono, Alwi Shahab, Sugiarto, Jazil Karimi, Luthfan Budi Purnomo, Agus Yuwono, And Tony Suhartono. 2015. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia-2015 Penulis Penerbit Pb. Perkeni*. Pb. Perkeni.

Aggarwal, M.L., Chacko, K.M. And Kuruvilla, B.T., 2016. Systematic And Comprehensive Investigation Of The Toxicity Of Curcuminoid-Essential Oil Complex: A Bioavailable Turmeric Formulation. *Molecular Medicine Reports*, *13*(1), Pp.592-604.

Aydin, M. S., Kocarslan, A., Kocarslan, S., Kucuk, A., Eser, İ., Sezen, H., Buyukfirat, E., & Hazar, A. (2015). Timoquinona Protege Órgãos Terminais Da Isquemia/Reperfusão Da Aorta Abdominal Em Modelo Com Ratos. *Brazilian Journal Of Cardiovascular Surgery*, *30*(1), 77–83. Https://Doi.Org/10.5935/1678-9741.20140066.

Bpom Ri, 2015, Obat Tradisional Mengandung Bahan Kimia Obat, Jakarta : Badan Pengawasan Obat Dan Makanan Republik Indonesia.

Budiarto, A.A., Wibowo, A.P., Putri, S.A., Shabrina, N.N., Ngestiningsih, D., Tjahjono, K., 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Rimpang Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.) Dan Jintan Hitam (Nigella Sativa) Terhadap Profil Lipid Tikus Sprague Dawley Dislipidemia. Majalah Kedokteran Bandung 49, 8–14. Https://Doi.Org/10.15395/Mkb.V49n1.982

Devi, S., Singh, R., 2017. Evaluation Of Antioxidant And Anti-Hypercholesterolemic Potential Of Vitis Vinifera Leaves. Food Science And Human Wellness 6, 131–136. Https://Doi.Org/10.1016/J.Fshw.2017.07.002

El-Shemy, H. Ed., 2022. *Natural Medicinal Plants*. Bod–Books On Demand.

El-Seweidy, M.M., Sarhan Amin, R., Husseini Atteia, H., El-Zeiky, R.R., Al-Gabri, N.A., 2019. Dyslipidemia Induced Inflammatory Status, Platelet Activation And Endothelial Dysfunction In Rabbits: Protective Role Of 10-Dehydrogingerdione. Biomed. Pharmacother. 110, 456–464. Https://Doi.Org/10.1016/J.Biopha.2018.11.140

Galih Ratna A. 2011. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Kunyit (*Curcuma Longa L.*) Dan Ekstrak Pare (*Mo*mordica *Charantia L*.) Terhadap Kadar Ldl Tikus Putih (*Rattus Novergicus*)

Gunawan, H., Sitorus, P., & Rosidah, R. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Herba Poguntano (Picria Felterrae Lour.) Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Jantan Dislipidemia. *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (Tm)*, *1*(1), 230–236. Https://Doi.Org/10.32734/Tm.V1i1.81.

Hill, M.F., Bordoni, B., 2022. Hyperlipidemia.

Ibnu, S., Lukiswanto, B.S., Legowo, D., Kasirin, B., Puruhito, I., 2020. Effect Of Oral L-Arginine Supplementation On Intima Hyperplasia After Fogarty Balloon Embolectomy Catheterization In New Zealand Rabbit (Oryctolagus Cuniculus). Bali Med. J. 9, 849–854. Https://Doi.Org/10.15562/Bmj.V9i3.2086

Kocaadam, B., Şanlier, N., 2017. Curcumin, An Active Component Of Turmeric (*Curcuma Longa*), And Its Effects On Health. Crit Rev Food Sci Nutr 57, 2889–2895. Https://Doi.Org/10.1080/10408398.2015.1077195

Kumar, V., Abbas, A., Aster, J., 2013. Robbins Basic Pathology, 9th Ed. Elsevier, Philadelphia.

Majdalawieh, A.F., Yousef, S.M., Abu-Yousef, I.A., 2021. Thymoquinone, A Major Constituent In Nigella Sativa Seeds, Is A Potential Preventative And Treatment Option For Atherosclerosis. Eur J Pharmacol 909, 174420. Https://Doi.Org/10.1016/J.Ejphar.2021.174420

Milutinović, A., Šuput, D., Zorc-Pleskovič, R., 2019. Pathogenesis Of Atherosclerosis In The Tunica Intima, Media, And Adventitia Of Coronary Arteries: An Updated Review. Bosn J Basic Med Sci. Https://Doi.Org/10.17305/Bjbms.2019.4320

Muwarni, S., Ali, M., Muliartha, K., 2006. Diet Aterogenik Padatikus Putih (*Rattus Novergicus Strain Wistar)* Sebagai Model Hewan Aterosklerosis. Jurnal Kedokteran Brawijaya, 22(1). Malang : Ub.

Nader, M.A., El-Agamy, D.S., Suddek, G.M., 2010. Protective Effects Of Propolis And Thymoquinone On Development Of Atherosclerosis In Cholesterol-Fed Rabbits. Arch Pharm Res 33, 637–43. Https://Doi.Org/10.1007/S12272-010-0420-1

Nuryanti, Suprihatin, T. And Saraswati, T.R., 2022. Peran Serbuk Kunyit Dan Kurkumin Terhadap Diferensial Leukosit Tikus Putih (Rattus Novergicus) Yang Diberi Pakan Hiperlipid, *Buletin Anatomi Dan Fisiologi,* 7(1), Pp. 43-45.

Onwe, P., Folawiyo, M., Anyigor-Ogah, C., Umahi, G., Okorocha, A., Afoke, A., 2015. Hyperlipidemia: Etiology And Possible Control. Iosr J. Dent. Med. Sci. 14, 93–100. Https://Doi.Org/10.9790/0853-1410693100

Okuyucu, A., Salis, O.,Alici, O., Ilkaya, F., Altuntas, A., Guvenli, A., Et Al.,2015. The Protective Effect Of Ascorbic Acid On Exogenous Asymmetric Dimethylarginine Induced Intimal Thickness And Cholesterol Increase In Rats. Acta Medica Mediterranea. 31: 835.

Price, S. A., Wilson, L.M., 2006. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6*.Penerbit Buku Kedokteran Egc. Jakarta.

Qin, S., Huang, L., Gong, J., Shen, S., Huang, J., Ren, H., Hu, H., 2017. Efficacy And Safety Of Turmeric And Curcumin In Lowering Blood Lipid Levels In Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. Nutr J 16, 68. Https://Doi.Org/10.1186/S12937-017-0293-Y

Rahmawati, Y., Ulfa, E., Rachmawati, E., 2016. Pengaruh Ekstrak Metanol Daun Kayu Kuning (Arcangelisia Flava (L.) Merr) Terhadap Histopatologi Aorta Tikus Wistar Hiperlipidemia. Pustaka Kesehat. 4, 241–248.

Rusmini, H., Putri, D.F., Hidayat, H., Risandy, D., 2020. Pengaruh Madu Ceiba Pentandra Terhadap Kadar Ldl Tikus Rattus Norvegicus Yang Diberi Diet Tinggi Lemak. Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada 11, 479–489. Https://Doi.Org/10.35816/Jiskh.V11i1.331

Setyaningrum, N. 2012. Efek Pemberian Produk Herbal Serbuk Biji Jintan Hitam (Nigella Sativa L.) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (Rattus Novergicus) Feminia Gravid. *Skripsi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Uns,* P. 49.

Thendry, A., Loho, L.L., Lintong, P.M., 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit Terhadap Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar (Rattus Novergicus) Hiperlipidemia. Jurnal E-Biomedik 3. Https://Doi.Org/10.35790/Ebm.3.1.2015.6638

Shakeri, F., Gholamnezhad, Z., Mégarbane, B., Rezaee, R., Boskabady, M.H., 2016. Gastrointestinal Effects Of Nigella Sativa And Its Main Constituent, Thymoquinone: A Review. Avicenna J Phytomed 6, 9–20.

Wahlstrom B, Blennow G. 1978. A Study On The Fate Of Curcumin In The Rat. Acta Pharmacol Toxicol. (2): 86–92.

Wang, M. Y. (2012). Spice Up Your Lipids: The Effects Of Curcumin On Lipids In Humans. *Nutrition Bytes*, 16(1)

Wihastuti, T.A., Heriansyah, T., Hanifa, H., Andarini, S., Sholichah, Z., Sulfia, Y.H., Adam, A.A., Refialdinata, J., Lutfiana, N.C., 2018. Darapladib Inhibits Atherosclerosis Development In Type 2 Diabetes Mellitus Sprague-Dawley Rat Model. Endocr. Regul. 52, 69–75. Https://Doi.Org/10.2478/Enr-2018-0008

Yanuartono. Peran Diet Lemak Dan/Atau Kolesterol Tinggi Pada Pembentukan Plak Ateroma Aorta Tikus Putih (Sprague Dawley). Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. 2007. Vol 25 (1).

Zahra, A., Farishal, A. And Siregar, B. (2020) ‘Potensi Curcumin Sebagai

Modalitas Terapi Suportif Pada Pasien Kanker Payudara', *Jurnal Majority*, 9(1), Pp. 56–61.

Zaoui, A., Cherrah, Y., Mahassini, N., Alaoui, K., Amarouch, H., Hassar, M., 2002. Acute And Chronic Toxicity Of Nigella Sativa Fixed Oil. Phytomedicine 9, 69–74. Https://Doi.Org/10.1078/0944-7113-00084

LAMPIRAN

Lampiran I

FAKULTAS KEDOKTERAN
Gedung Dr. Soekiman Wirjosandjojo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaliurang km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext 2007
E. fk@uii.ac.id
W. fk.uii.ac.id

Nomor : 16/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2023

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

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

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

"Efek Kombinasi Kurkumin dan Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) pada Hewan Tikus Rattus Norvegicus Pasca Induksi Hiperlipidemia"

Peneliti Utama / *Principal Investigator* : **Muhammad Taufiqurrahman Guritno**

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

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

Yogyakarta, 17 Maret 2023
Ketua
Chairman

dr. Rahma Yuantari, M.Sc, Sp.PK

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

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

Lampiran II









Lampiran III

Deskriptif

Descriptives

Ketebalan_Tunika_Intima

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
(K-) Tikus Normal	4	95.2025	6.36079	3.18039	85.0811	105.3239	88.62	101.03
(K+) Tikus Hiperlipidemia	4	100.5325	5.29043	2.64522	92.1142	108.9508	94.83	107.11
(P1) Tikus Hiperlipidemia induksi simvastatin	4	92.9875	8.85261	4.42630	78.9010	107.0740	80.17	100.31
(P2) Tikus Hiperlipidemia induksi curcumin	4	100.4600	4.39243	2.19622	93.4707	107.4493	95.53	105.33
(P3) Tikus HIperlipidemia induksi jintan hitam	4	96.0475	6.59329	3.29665	85.5561	106.5389	91.03	105.68
(P4) Tikus Hiperlipidemia induksi kombinasi curcumin dan jintan hitam	4	96.0225	3.45206	1.72603	90.5295	101.5155	92.85	100.90
Total	24	96.8754	6.06737	1.23850	94.3134	99.4374	80.17	107.11

Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kelompok_Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ketebalan_Tunika_Intima	(K-) Tikus Normal	.287	4	.	.838	4	.190
	(K+) Tikus Hiperlipidemia	.176	4	.	.986	4	.933
	(P1) Tikus Hiperlipidemia induksi simvastatin	.327	4	.	.856	4	.245
	(P2) Tikus Hiperlipidemia induksi curcumin	.196	4	.	.965	4	.811
	(P3) Tikus HIperlipidemia induksi jintan hitam	.332	4	.	.827	4	.160
	(P4) Tikus Hiperlipidemia induksi kombinasi curcumin dan jintan hitam	.294	4	.	.905	4	.458

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Ketebalan_Tunika_Intima

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.964	5	18	.465

Uji One Way Anova

ANOVA

Ketebalan_Tunika_Intima

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	182.204	5	36.441	.987	.453
Within Groups	664.496	18	36.916		
Total	846.700	23			