

**HEART HISTOPATHOLOGY CHANGES OF WHITEWISTAR RATS SATISFIED WITH CHRONIC APICAL PERIODONTITIS POST ADMINISTRATION OF GREEN MENIRAN LEAF ETHANOL EXTRACT IN CALCIUM HYDROXIDE AND 2% CHLORHEXIDIN DIGLUCONATE AS ROOT CANAL MEDICAMENT PASTE**

**Perubahan histopatologi jantung tikus putih wistar penderita periodontitis apikalis kronis pasca pemberian ekstrak etanol daun meniran hijau dalam kalsium hidroksida dan klorheksidin diglukonat 2% sebagai pasta medikamen saluran akar**

**Komang Hendry Wibawa Pramatha<sup>1</sup>, Luh Made Sudimartini<sup>2\*</sup>, Anak Agung Gde Oka Dharmayudha<sup>2</sup>, Ni Kadek Eka Widiadnyani<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Mahasiswa Sarjana Pendidikan Dokter Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234,

<sup>2</sup>Departemen Klinik Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Universitas Udayana. Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234,

<sup>3</sup>Departemen Konservasi, Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana. Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234.

\*Corresponding author email: [md\\_sudimartini@unud.ac.id](mailto:md_sudimartini@unud.ac.id)

How to cite: Pramatha KHW, Sudimartini LM, Dharmayudha AAGO, Widiadnyani NKE. 2024. Heart histopathology changes of whitewistar rats satisfied with chronic apical periodontitis post administration of green meniran leaf ethanol extract in calcium hydroxide and 2% chlorhexidin digluconate as root canal medicament paste. *Bul. Vet. Udayana*. 16(1): 123-130. DOI: <https://doi.org/10.24843/bvu.v16i1.64>

**Abstract**

Periodontitis is a disease that affects cats and dogs, which the herbal medicine that is used to treat periodontitis, namely meniran. Meniran is used as pain reliever and has antioxidant, anti-inflammatory properties, and antibacterial. The aim of this research was establishing the allotment of ethanol extract of green meniran leaves on the histopathological features of the heart of Wistar rats with chronic apical periodontitis. This research of laboratory experiment was using the control of group design posttest randomly that conducted in several stages. Four groups was made for the test subjects that is consisting of 12 rats each, and each group was tested and divided into 3 groups. Each rat was dissected from one heart preparation in five microscopic fields of view. The analyzed data was the rat heart that is examined histopathologically to see if there is necrosis and congestion. In addition, the analysis was actualized by concerning the effect of the ethanol extract in green meniran leaves that was given to histopathology of the heart utilizing the non-parametric statistical test, namely Kruskal-Wallis. The Kruskal-Wallis analysis resulted that treatment using ethanol extract of green meniran leaves had an effect on relieving necrosis ( $p < 0.05$ ) and congestion ( $p < 0.05$ ) in the heart organ, which means better than control group. Based on the result, the conclusion was obtained that the distribution of ethanol extract in green meniran can improve the histopathology of the heart of Wistar rats towards normal as seen from a decrease in congestive lesions and necrosis, especially in K3 given calcium hydroxide, 2% chlorhexidine digluconate and 10% of ethanol extract of green meniran. The future research need to inspect the impact of giving a combination of calcium hydroxide, 2% chlorhexidine digluconate and 10% of ethanol extract green meniran in the long term.

Keywords: Chronic apical periodontitis, meniran leaves

### Abstrak

Periodontitis adalah satu dari berbagai jenis penyakit pada anjing dan kucing, dimana obat herbal yang digunakan untuk mengatasi penyakit tersebut adalah meniran. Meniran digunakan sebagai pereda nyeri dan memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri. Studi ini memiliki tujuan untuk menentukan pengaruh terhadap ekstrak etanol daun meniran hijau pada histopatologi jantung yang diberikan ke tikus Wistar dengan periodontitis apikal kronis. Penelitian dilakukan secara eksperimental dengan menggunakan rancangan penelitian berupa *randomized posttest only control group design* yang dilakukan dalam beberapa tahap. Subjek uji terbagi menjadi empat kelompok dengan 12 ekor tikus, dan setiap kelompok diuji dan dibagi menjadi 3 kelompok. Setiap tikus dibedah dari satu preparat jantung yang diamati dalam lima bidang pandang mikroskopis. Data yang dianalisis berupa jantung tikus yang diperiksa secara histopatologi untuk melihat apakah terdapat nekrosis dan kongesti. Selain itu, dilakukan pengamatan mengenai penggunaan ekstrak etanol daun meniran hijau pada histopatologi jantung tikus wistar yang terkena periodontitis apikal kronis menggunakan percobaan statistik non parametrik yaitu Kruskal-Wallis. Hasil menunjukkan bahwa pengujian dengan ekstrak etanol daun meniran hijau mempunyai efek meringankan lesi kongesti ( $p < 0,05$ ) dan nekrosis ( $p < 0,05$ ) pada organ jantung, dalam artian lebih baik dari kelompok kontrol. Berdasarkan hasil penelitian, kesimpulan yang didapat adalah ekstrak etanol daun meniran hijau yang diberikan dapat memperbaiki histopatologi jantung, dilihat dari penurunan lesi kongesti dan nekrosis, terlebih lagi terhadap K3 yang diberi ekstrak 10% etanol daun meniran hijau, 2% klorheksidin diglukonat dan kalsium hidroksida, Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai efek pemberian obat kombinasi ekstrak 10% etanol daun meniran hijau, 2% klorheksidin diglukonat serta kalsium hidroksida dalam jangka waktu yang lama.

Kata kunci: Daun meniran, periodontitis apikal kronis

### PENDAHULUAN

Rongga mulut terdiri dari gigi dan struktur pendukungnya. Struktur pendukungnya adalah gusi, jaringan periodontal, dan tulang alveolar. Ketika gigi dan struktur pendukungnya saling berhubungan dan salah satunya mengalami kelainan/cedera maka akan mempengaruhi struktur lainnya, sehingga sangat penting untuk menjaga kondisi gigi dan struktur pendukungnya untuk menjaga keseimbangan gigi (Preshaw *et al.*, 2012). Jika bakteri plak tersebut menetap, maka dapat menyebabkan peradangan pada bagian penyangga gigi atau disebut dengan periodontitis (Heitz-Mayfield *et al.*, 2002).

Penyakit periodontitis seringkali menyerang pada hewan anjing maupun kucing (Tervonen dan Karjalainen, 1997). Periodontitis apikal kronis adalah penyakit pada periodontium yang diakibatkan karena penumpukan bakteri yang terdapat pada daerah di bawah gusi (Heitz-Mayfield *et al.*, 2002). Periodontitis apikal kronis melibatkan proses inflamasi jangka panjang dan lesi tumbuh tanpa tanda atau gejala subjektif (Arif, 2013).

Tidak semua inflamasi gingiva berkembang menjadi periodontitis, tetapi periodontitis biasanya dimulai dengan inflamasi gingiva yang sudah ada (Aziz, 2004). Penyakit ini juga berdampak pada jantung. Infeksi dari penyakit ini merupakan faktor yang mengakibatkan ternyadinya aterosklerosis dan penyakit tromboembolik (Preshaw *et al.*, 2012). Bakteri sejenis lipopolisakarida (endotoksin) atau garam negatif dapat menghasilkan induksi infiltrasi sel radang menuju pembuluh darah besar, peningkatan otot polos pembuluh darah, koagulasi pada pembuluh darah dan turunnya generasi lapisan lemak pembuluh darah pada hewan percobaan (Arif, 2013). Beberapa peneliti mengatakan bahwa adanya keterkaitan penyakit periodontal terhadap penyakit jantung koroner, antara lain merupakan imunologi, berupa indikator infeksi seperti C- reaktif protein, hitung leukosit, fibrinogen, yang ditemukannya kandungan yang lebih besar pada pengidap gingivitis ataupun periodontitis akut secara bermakna. (Hujoel *et al.*, 2014),

Indonesia telah lama memanfaatkan dan menggunakan tanaman herbal dan dipercaya menjadi salah satu obat yang mujarab (Jose, 2020). Dikarenakan ilmu pengetahuan dan teknologi yang semakin berkembang, obat-obatan yang terbuat dari bahan kimia kini tergantikan dengan adanya tumbuhan, salah satunya adalah meniran. Dalam kedokteran gigi, meniran digunakan sebagai salah satu obat herbal seperti perawatan saluran akar gigi dan telah terbukti bebas dari efek samping yang berbahaya. Flavonoid bermanfaat untuk antiinflamasi, meningkatkan efektifitas vitamin-C, melindungi struktur sel, sebagai antibiotik, mencegah terjadinya keropos tulang dan juga flavonoid memiliki manfaat sebagai antioksidan (Trilaksana, 2003). Penelitian tentang imunomodulator telah dilakukan dalam beberapa hari terakhir karena dapat meminimalisir penggunaan obat kimia dalam penyembuhan penyakit. Ketika sistem kekebalan tubuh meningkat maka dapat lebih mudah dalam mengatasi berbagai jenis penyakit (Radityawan, 2005).

Maka berdasarkan pada latar belakang di atas, dibuatlah sebuah penelitian yang memiliki tujuan untuk memahami perubahan histopatologi jantung tikus putih wistar penderita periodontitis apikalis kronis pasca pemberian ethanol daun meniran hijau dengan bentuk ekstrak dalam 2% klorheksidin diglukonat dan kalsium hidroksida sebagai pasta medikamen saluran akar.

## METODE PENELITIAN

### Kelaikan etik hewan coba

Dalam penelitian dapat dilaksanakan sesudah memperoleh eksperimen kelayakan dan disetujui Komisi Etik Hewan Kedokteran Hewan Universitas Udayana yang memiliki nomor sertifikat: 102/UN 14.2.9/PT.01.O4/2020.

### Objek Penelitian

Dalam penelitian digunakan tikus Wistar dengan nama latin *Rattus norvegicus* Linn sebanyak 48 ekor berjenis kelamin jantan sebagai objek. Tiap tikus penderita periodontitis apikalis memiliki berat 300-350 gram yang telah mendapat penanganan dan dilakukan pengobatan menggunakan medikamen Ca(OH), ekstrak ethanol daun meniran hijau dan Klorheksidin diglukonat 2%.

### Alat dan Bahan

Yang digunakan pada penelitian berupa semen spatula, *mixing pad*, kandang tikus, spatula metal, pot organ, gloves, object glass, gunting, spuit 1 ml, masker, pinset, mikroskop dan kamera sebagai alat dan bahan. Daun meniran hijau yang sudah diekstrak, Kalsium Hidroksida berbentuk serbuk (Biodinamica, Quimica E Farmaceutica LTDA, Brasil. *Imported By PT Cobra Dental, Indonesia, Yogyakarta*), Klorheksidin diglukonat 2%, GIC atau *Glass Ionomer Cement*, ethanol absolut, 96%, 90%, 80%, 70%, kapas, ketamine HCl (Ketalar®, Warner Lambert, Irlandia.), akuabides, Xylol, entellan, normal buffer formaldehid 10%, paraffin, Mayer-hematoxylin.

### Rancangan Penelitian

Dalam studi tersebut, digunakan *randomized post-test only control group*. Tikus Wistar sehat sejumlah 48 ekor berkelamin jantan berumur 24-25 minggu dengan berat 300-350 gram diaklimatisasi dalam kandang percobaan selama satu minggu. Semua tikus dilakukan pembagian secara acak sebanyak empat kelompok, dimana memiliki 3 sub bagian sesuai waktu aplikasi pasta obat, sehingga terdapat 12 ekor pada tiap kelompok perlakuan. Dengan menginduksi *E. faecalis* pada bagian rahang atas kanan di gigi molar dengan durasi yang

ditentukan, semua tikus uji dikondisikan agar mengalami penyakit periodontitis apikal kronis. Untuk memudahkan pengeboran tikut dijepit dan dilakukan penginduksian bakteri *E. faecalis*. Preparasi kavitas pada gigi molar menggunakan round diamond bur untuk membuka atap pulpa rongga gigi hingga rongga pulpa terlihat.

Bakteri *E. faecalis* diinduksikan sebanyak 109 CFU pada ronggo pulpa dalam 0,05 ml BHIB 10 µl (Fukada *et al.*, 2009). Kelompok yang ditambahkan dengan GIC dan diinduksi bakteri saja adalah kontrol negatif. Kalsium hidroksida dan 2% chlorhexidine digluconate diberikan pada kelompok kontrol positif (K2). Kelompok K3 mendapat perlakuan berupa 10% ekstrak etanol daun meniran hijau dan obat kalsium hidroksida. Sedangkan, obat kombinasi ekstrak etanol daun meniran hijau 2%, klorheksidin diglukonat 10%, dan kalsium hidroksida diberikan kepada kelompok K4. Setelah dilakukan eksperimen dalam jangka waktu yang ditentukan, sampel organ diambil berkelanjutan pada hari ke 7, 14, dan 21. Setelah itu dilanjutkan membuat preparat histopatologi di BBVet dan mengamatinya menggunakan mikroskop. Jantung diperiksa dengan perbesaran 100X dan 400X pada lima bidang pandang yang berbeda untuk mengetahui adanya kongesti dan nekrosis dengan skor apabila tidak ada maka diberi nilai 0, sedangkan jika ringan diisi 1, sedang diisi 2, berat diisi 3.

### **Analisis Data**

Pengamatan ini diakumulasikan dan dilakukan analisis memakai *Statistical Product and Service Solutions* atau yang biasa disebut program komputer SPSS. Analisis dijalankan dengan uji Kruskal-Wallis. Apabila terdapat perbedaan yaitu berupa  $P < 0,05$ , akan dilangsungkan eksperimen Mann-Whitney (Sampurna dan Nindhia, 2007).

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Hasil Pengamatan Histopatologi**

Pemeriksaan dilakukan dengan lima lapang pandang di pengamatan perbesaran 100x dan 400x pada setiap kelompok perlakuan. Adanya nekrosis serta kongesti pada jantung merupakan perubahan histopatologi yang diperiksa. Data hasil pemeriksaan tersaji pada Tabel 3 dan Tabel 4.

### **Pembahasan**

Organ jantung merupakan organ yang membantu untuk mengalirkan darah ke pembuluh darah secara ritme dan berulang. Kerusakan pada jantung sering disebabkan oleh penyumbatan pada pembuluh darah di jantung (Velnar *et al.*, 2009). Dimana apabila terdapat bakteri yang masuk dalam peredaran darah dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada lapisan endotel pembuluh darah. Endotoksin akan melalui peredaran darah saat melakukan aktivitas normal yang terjadi di rongga mulut, seperti sikat gigi, dan lainnya. (Arif, 2013).

Berdasarkan penelitian, dihasilkan bahwa induksi bakteri *enterococcus faecalis* yang mengakibatkan terjadinya periodontitis apikalis kronis dapat berpengaruh terhadap alterasi histopatologi jantung tikus wistar, jika dianalisis dari lesi kongesti dan nekrosis. Hal tersebut bertepatan dengan penelitian yang dilakukan oleh Arif (2013), dimana periodontitis yang diinduksi pada tikus secara eksperimental mengakibatkan sistemik yang rusak secara signifikan, terlebih lagi pada perubahan jaringan jantung. Secara hispatologi, hasil pengamatan yang dilakukan pada kelompok kontrol negatif menunjukkan terdapat kongesti dan nekrosis. Pada penelitian ini didapatkan bahwa eksperimen tikus Wistar dengan memberi ekstrak etanol daun meniran pasca periodontitis apikalis kronis mengalami perbaikan lesi kongesti dan nekrosis pada jantung. Pada perlakuan K3 yang diberikan ekstra etanol daun meniran hijau menunjukkan perubahan lesi ke arah normal.

Perubahan histopatologi jantung tikus putih wistar ini dikarenakan pemberian ekstrak etanol daun meniran yang berguna sebagai antibakteri. Antibakteri ini berkerja dengan cara meningkatkan kemampuan sel dalam mentransportasi sel. Berdasarkan hasil tersebut, penelitian ini sebanding dengan riset yang diteliti oleh (Jose, 2020) yang menghasilkan bahwa tumbuhan daun mineran bisa digunakan untuk menangkal *Staphylococcus aureus* dan *Escheria Coli* (Trilaksana, 2003) dimana pertumbuhan bakteri Salmonella dapat dihambat dengan pemberian ekstrak meniran.

Pengamatan yang dilakuakn pada perlakuan K4 menunjukan lesi mengalami perubahan menjadi normal. Perubahan lesi ke arah normal dikarenakan adanya pemberian ekstrak ethanol daun meniran hijau. Adanya antioksidan yang terkandung dalam meniran mampu menurunkan lesi kongesti dan nekrosis pada jantung. Hal ini sebanding dengan riset yang diteliti oleh Santosan dan Baharuddin dimana pemberian antioksidan dapat digunakan sebagai terapi pendukung untuk mengurangi munculnya komplikasi pada kondisi penyakit jantung koroner.

Antioksidan adalah salah satu zat yang dimanfaatkan sebagai penangkal radikal secara bebas. Jika radikal bebas memiliki kadar yang terlalu tinggi, maka antioksidan yang diproduksi oleh tubuh tidak memiliki kemampuan untuk menetralsisir radikal bebas. Dengan demikian, akan mengakibatkan stres oksidatif yang berdefinisi sebagai adanya ketidakseimbangan antara antioksidan dengan radikal bebas. Dalam mengurangi kerusakan tersebut diperlukan antioksidan eksogen atau antioksidan yang berasal dari luar sehingga berfungsi sebagai perlawanan terhadap radikal bebas yang ada terdapat dalam tubuh yang berlebihan (Fukada *et al.*, 2009).

Meniran mengandung flavonoid, dimana flavonoid merupakan sebuah antioksidan eksogen yang bermanfaat untuk mengatasi stres oksidatif atau mengurangi kerusakan sel. Sebagai antioksidan, flavonoid mampu mendonorkan ion hidrogen. Dengan demikian, hal tersebut dapat membuang efek toksik dari radikal bebas serta memperlambat adanya aktivitas secara berantai dari penyusunan radikal bebas bisa menyebabkan sel rusak. Kandungan pada daun meniran berupa flavonoid berfungsi mengikat radikal bebas, akibatnya jaringan dapat terlindungi dari kerusakan (Middleton *et al.*, 2000). Penelitian lain juga menghasilkan, ekstrak etanol meniran hijau jika diberikan akan dapat memperbaiki histopatologi tikus di bagian ginjal penderita PAK dengan mengurangi kongesti dan lesi nekrosis (Preshaw *et al.*, 2012).

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Tikus putih wistar yang diberi 10% ekstrak daun meniran, kalsium hidroksida, serta 2% kloreheksiden diglukonal mengalami perubahan terhadap lesinya menuju normal dibandingkan yang tidak hanya diberikan kloreheksidan diglukonat 2% dan kalsium hidroksida. Pemberiaan ekstrak etanol dapat memperbaiki hitopatologi jantung tikus putih wistar ke arah normal.

### Saran

Hendaklah adanya penelitian terusan tentang dosis bahan yang digunakan pada penelitian ini yang bisa dibagikan ke hewan penderita periodontitis apikalis secara kronis. Selain itu, hendaklah dilakukannya studi mengenai dampak pemberian ketiga bahan dari kombinasi obat tersebut dalam kurun waktu yang lebih lama.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih ditulis kepada Dekan FKH Universitas Udayana, Laboratorium Histologi dan Anatomi Veteriner FKH Universitas Udayana, Departemen Konservasi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana yang telah membantu memberi fasilitas dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aziz, A.S. (2004). *Panduan Singkat Perawatan Gigi dan Mulut*. Prestasi Pustaka. Jakarta.
- Arif, M.A. (2013). Identifikasi Bakteri Anaerob Pada Saluran Akar Gigi dengan Periodontitis Apikalis Kronis. Fakultas kedokteran gigi. Universitas Hasanuddin. Makassar.
- Fukada, S.Y., Silva, T.A., Saconato, L.F., Garlet, G.P., Campos, J.A., Silva, J.S., & Cunha, F.Q. (2009). iNOS-Derived Nitric Oxide Modulates Infection Stimulated Bone Loss. *JDR* 87(12): 1155-1160.
- Heitz-Mayfield, L.J., Trombelli, L., Heitz, F., Needleman, I., & Moles, D. (2002). A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 29 (3):92-102
- Hujoel, P.P., Drangsholt, M., Spiekerman, C., & Rouen, T.A. (2014). Periodontal disease and coronary heart disease risk. 284:1406-1410.
- Jose, R. (2020). Relationship between obesity, hypertension and diabetes, and health-related quality of life among elderly. *European Journal of Preventive Cardiology.* 14(3):456-462
- Middleton, E., Kandaswari, C., & Theoharides, T.C. (2000). The Effect of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. 52:673-751
- Preshaw, P.M., Alba, A.L., & Herrera, D. (2021). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 55:21-31.
- Radityawan, D. (2005). Pengaruh *Phyllanthus niruri* sebagai imunomodulator terhadap kadar IFN- $\gamma$  pada penderita tuberculosis paru. *Dexa media.* 18:94-96.
- Sampurna, P.I., & Nindhia, T.S. (2007). Analisis Data dengan SPSS Dalam Statistika. Universitas Udayana. Denpasar.
- Tervonen, T., & Karjalainen, K. (1997). Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology.* 24 :505–510.
- Trilaksana, W. (2003). Antioksidan: Jenis, Sumber, Mekanisme Kerja dan Peran Terhadap Kesehatan. Disertasi. Bogor: Institut Pertanian Bogor
- Velnar, Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The Wound Healing Proses: an Overview of Cellular and Molecular Mechanism, *The J of International Medical Research,* 37(5): 152-42.

### Tabel

Tabel 1. Hasil analisis Kruskal-Wallis

Lesi	Perlakuan	Mean Rank	Sig.
Kongesti	K1	38,75	0,000*
	K2	31,17	
	K3	18,33	
	K4	9,75	
Nekrosis	K1	32,83	0,000*
	K2	30,71	
	K3	25,92	
	K4	8,54	

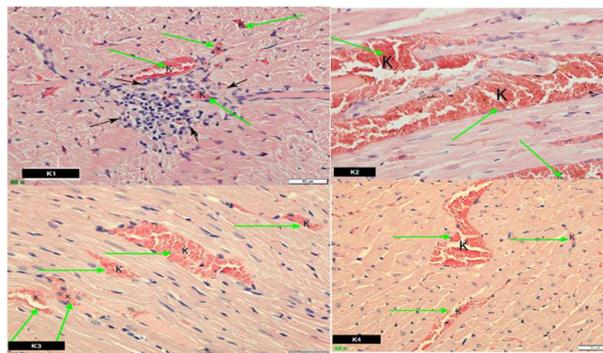
Keterangan: Kontrol negatif = K1, Kontrol positif = K2, 10% ekstrak daun meniran dan kalsium hidroksida = K3, 10% ekstrak daun meniran, 2% klorheksidin diglukonat, dan kalsium hidroksida = K4. \*Terjadi variasi data yaitu  $p < 0,05$ .

Tabel 2. Hasil analisis deskriptif dan Mann-Whitney skor kongesti dan nekrosis organ jantung pada setiap perlakuan

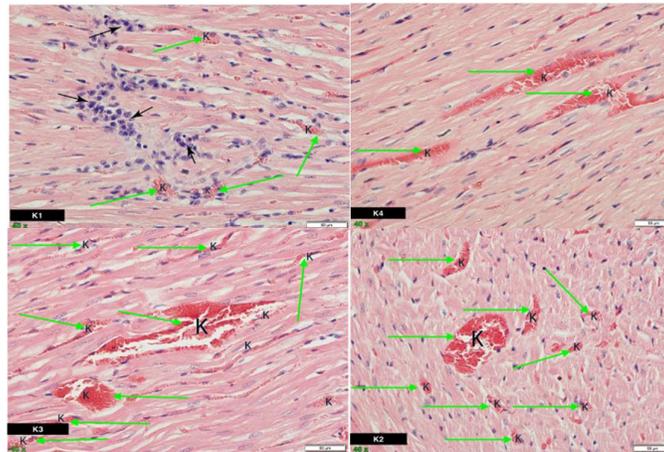
Perlakuan	Rerata $\pm$ Std Deviasi	
	Kongesti	Nekrosis
K1	1,85 $\pm$ 0,46 <sup>a</sup>	1,38 $\pm$ 0,30 <sup>a</sup>
K2	1,46 $\pm$ 0,28 <sup>b</sup>	1,3 $\pm$ 0,33 <sup>a</sup>
K3	1 $\pm$ 0,41 <sup>c</sup>	1,16 $\pm$ 0,44 <sup>a</sup>
K4	0,7 $\pm$ 0,26 <sup>c</sup>	0,55 $\pm$ 0,28 <sup>b</sup>

Keterangan: Kontrol negatif = K1, Kontrol positif = K2, 10% ekstrak daun meniran dan kalsium hidroksida = K3, 10% ekstrak daun meniran, 2% klorheksidin diglukonat, dan kalsium hidroksida = K4. Berdasarkan Kruskal-Wallis analysis, terjadi variasi nyata sebesar  $p < 0,05$ . Menurut Mann-Whitney analysis, perbedaan huruf superskrip menerangkan adanya variasi secara nyata yaitu  $p < 0,05$ .

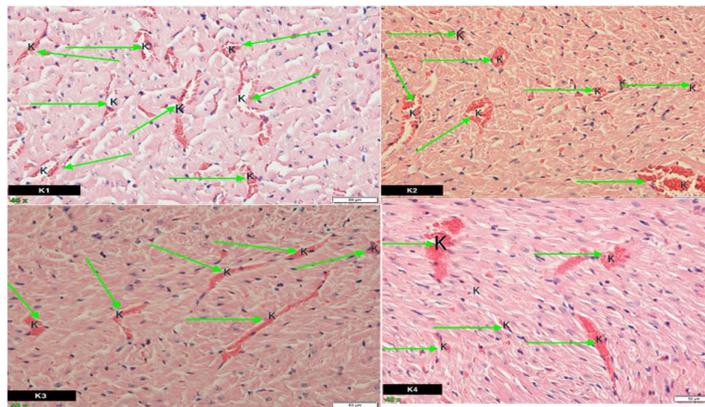
### Gambar



Gambar 1. Histopatologi jantung tikus wistar hari ke 7. Ket. Panah hitam = Nekrosis, Panah hijau = Kongesti. (HE, 400X)



Gambar 2. Istopatologi jantung tikus wistar hari ke 14. Ket. Panah hitam = Nekrosis, Panah hijau = Kongesti. (HE, 400X)



Gambar 3. Histopatologi jantung tikus wistar hari ke 21. Ket. Panah hitam = Nekrosis, Panah hijau = Kongesti. (HE, 400X)