

**PERUBAHAN KLINIS DAN SELULER KARDIOVASKULAR  
DAN PARU HEWAN MODEL INFARK MIOKARD DENGAN  
TERAPI pAEC DAN KARDIOMIOSIT**

**HAFIIZHA SEPTIGRAHADIANI ROSDIANTO**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS HEWAN  
PEMINATAN ILMU BIOMEDIS HEWAN  
SEKOLAH KEDOKTERAN HEWAN DAN BIOMEDIS  
INSTITUT PERTANIAN BOGOR  
BOGOR  
2023**



## **PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini Saya menyatakan bahwa tesis dengan judul “Perubahan Klinis dan Seluler Kardiovaskular dan Paru Hewan Model Infark Miokard dengan Terapi pAEC dan Kardiomiosit” adalah karya Saya dengan arahan dari Komisi Pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tesis ini.

Dengan ini Saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis Saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Maret 2023

*Hafizha Septigrahadiani Rosdianto*  
B3501211008

## RINGKASAN

HAFIIZHA SEPTIGRAHADIANI ROSDIANTO. Perubahan Klinis dan Seluler Kardiovaskular dan Paru Hewan Model Infark Miokard dengan Terapi pAEC dan Kardiomiosit. Dibimbing oleh GUNANTI, DENI NOVIANA dan MAWAR SUBANGKIT.

Kehilangan kardiomiosit secara masif dan pembentukan jaringan parut setelah infark miokard menyebabkan gangguan permanen pada fungsi jantung. Terapi sel punca menjadi salah satu metode yang menjanjikan untuk memperbaiki gagal jantung dengan mempromosikan regenerasi kardiomiosit dan neovaskularisasi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efikasi *Porcine Amniotic Epithelial Cell* (pAEC) dengan kardiomiosit dan efeknya pada organ paru-paru. Model hewan (n= 10 babi) disediakan untuk prosedur ligasi arteri *circumflexa* yang merupakan cabang proximal dari arteri koroner untuk mensimulasikan iskemia jantung. Transplantasi pAEC dan kardiomiosit di daerah infark pada kelompok pAEC dan pAEC + Kardiomiosit, serta dipertahankan selama 6 - 8 minggu, kemudian dilakukan eutanasia. Gambar Radiografi diambil sebanyak dua waktu pengambilan. Sampel jaringan jantung, arteri pulmonalis, dan paru-paru diambil untuk analisis histopatologi. Pewarnaan hematoxylin eosin dilakukan untuk setiap kelompok sampel. Hasil radiografi menunjukkan adanya perubahan ukuran siluet jantung, diameter arteri pulmonal, dan intensitas warna paru. Hasil histopatologis menunjukkan pAEC dan pAEC + Kardiomiosit mengalami peningkatan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada kepadatan dan proporsi sel kardiomiosit imatur/ matur. Sampel arteri pulmonalis mengalami peningkatan densitas dan proporsi sel endotel imatur/ matur yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada kelompok pAEC dan pAEC + Kardiomiosit. Sampel paru menunjukkan peningkatan proporsi sel pneumosit tipe 2: tipe 1 yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada kelompok pAEC dan pAEC + Kardiomiosit. Pengamatan imunohistokimia otot jantung menunjukkan adanya penurunan signifikan ekspresi TNF alfa pada kelompok pAEC + Kardiomiosit. Terapi pAEC dan kardiomiosit mendukung regenerasi sel kardiomiosit.

Kata kunci: babi, infark miokard, kardiomiosit, pAEC.

## SUMMARY

HAFIIZHA SEPTIGRAHADIANI ROSDIANTO. Clinical and Cellular Changes in Cardiovascular and Lung Organs in Animal Models of Myocardial Infarction With pAEC and Cardiomyocytes Therapy. Supervised by GUNANTI, DENI NOVIANA and MAWAR SUBANGKIT.

The massive loss of cardiomyocytes and the formation of scar tissue after myocardial infarction (MI) results in permanent impairment of cardiac function. Stem cell therapy is a method that can ameliorate heart failure by promoting cardiomyocyte regeneration and neovascularization. The aim of this study to know the efficacy of stem cell therapy with *porcine Amniotic Epithelial Cell* (pAEC) with/without cardiomyocytes, as well as study the pathogenesis of MI and effects on lung organs. Animal models (n = 10 pigs) were provided for circumflex coronary artery proximal branch ligation procedures to simulate cardiac ischemia. Transplantation of pAEC and cardiomyocytes in infarct areas pAEC and pAEC + Cardiomyocyte groups and maintained for 6 - 8 weeks, then euthanized. Radiographic images were taken at 2 times. Samples of heart tissue, pulmonary arteries, and lungs were taken for histopathological analysis. Hematoxylin-eosin staining was performed for each sample group. Radiographic results showed a decrease heart size, changes in pulmonary artery diameter, and lung color intensity in pAEC and pAEC + Cardiomyocyte groups. Histopathological result showed pAEC and pAEC + Cardiomyocyte had increased cardiomyocyte cell density and the proportion of immature/ mature cardiomyocyte cell significantly ( $p < 0,05$ ). In the pulmonary artery samples there was a significant increase ( $p < 0,05$ ) in the density and proportion of immature/ mature endothelial cell at pAEC and pAEC + Cardiomyocytes groups. In the lung sample there was a significant increase ( $p < 0,05$ ) in proportion of pneumositis type 2/ type 1 cell at pAEC and pAEC + Cardiomyocytes groups. pAEC and cardiomyocyte therapy has better healing results. Immunohistochemical result of heart muscle show pAEC + Cardiomyocyte had decreased TNF-alpha expression significantly ( $p < 0,05$ ). pAEC and Cardiomyocyte therapy supports cardiomyocyte cell regeneration.

Keywords: Cardiomyocyte, myocardial infarction, pAEC, pig.

© Hak Cipta Milik IPB, Tahun 2023  
Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

*Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah; dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB*

*Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB*

**PERUBAHAN KLINIS DAN SELULER KARDIOVASKULAR DAN  
PARU HEWAN MODEL INFARK MIOKARD DENGAN TERAPI  
pAEC DAN KARDIOMIOSIT**

**HAFIIZHA SEPTIGRAHADIANI ROSDIANTO**

Tesis  
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Magister pada  
Program Studi Ilmu Biomedis Hewan

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS HEWAN  
PEMINATAN ILMU BIOMEDIS HEWAN  
SEKOLAH KEDOKTERAN HEWAN DAN BIOMEDIS  
INSTITUT PERTANIAN BOGOR  
BOGOR  
2023**

Tim Penguji pada Ujian Tesis:

1. Drh. Agus Wijaya, M.Sc., Ph.D.



Judul Tesis : Perubahan Klinis dan Seluler Kardiovaskular dan Paru Hewan  
Model Infark Miokard Dengan Terapi pAEC dan Kardiomiositis  
Nama : Hafiizha Septigrahadiani Rosdianto  
NIM : B3501211008

Disetujui oleh

Pembimbing 1:

Prof. Dr. Drh. Gunanti, MS.  
NIP. 19620102 198703 2 002



Pembimbing 2:

Prof. Drh. Deni Noviana, Ph.D., DAiCVIM  
NIP. 19721116 199512 1 001



Pembimbing 3:

Drh. Mawar Subangkit, M.Si., Ph.D., AP.Vet.  
NIP. 19850522 201012 1 006



Diketahui oleh

Ketua Program Studi:

Prof. Drh. Bambang Pontjo Priosoeryanto, MS,  
Ph.D., AP.Vet., DACCM  
NIP. 19600228 198601 1 001



PLT Dekan Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis:

Prof. Drh. Ni Wayan Kurniani Karja, MP, Ph.D.  
NIP. 19690207 199601 2 001



Tanggal Ujian:  
16 Maret 2023

Tanggal Lulus:

## PRAKATA

Puji dan syukur Penulis panjatkan kepada Allah *subhanahu wa ta'ala* atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Penelitian yang dilaksanakan sejak bulan Agustus 2021 sampai Oktober 2022 ini berjudul “Perubahan Klinis dan Seluler Kardiovaskular dan Paru Hewan Model Infark Miokard dengan Terapi pAEC dan Kardiomiosit”.

Selama proses penulisan tesis ini, Penulis banyak mendapatkan bantuan dan arahan dari berbagai pihak, oleh sebab itu Penulis mengucapkan terima kasih sedalam-dalamnya kepada Prof. Dr. Drh. Gunanti, MS., Prof. Drh. Deni Noviana, Ph.D., DAiCVIM, dan Drh. Mawar Subangkit, M.Si., Ph.D., AP.Vet. selaku pembimbing yang telah banyak memberikan bimbingan, arahan, saran, evaluasi, perhatian, dan motivasi selama perkuliahan dan penelitian hingga penyusunan tesis. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada Drh. Agus Wijaya, M.Sc., Ph.D. selaku penguji yang telah memberikan saran dan evaluasi untuk penyusunan tesis. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada Dr. Lina Noviyanti Sutardi, S.Si., Apt., M.Si. selaku moderator yang telah memberikan saran dan evaluasi untuk penyusunan tesis. Di samping itu, ucapan terima kasih Penulis sampaikan kepada Tim Dokter dari Universitas Indonesia dan RSHP IPB yang telah membantu selama pengumpulan data.

Penulis juga mengucapkan terima kasih yang tidak berujung kepada kedua orang tua, Ayahanda Suryo Kusdianto dan Ibunda Rosa Rosadah atas segala do'a, kasih sayang dan semangat untuk mencari ilmu. Ungkapan rasa hormat dan terima kasih yang tulus dan tak terhingga untuk suamiku tercinta drh. Sandhi Yudha Prawira dan anak-anak kami, Khanza Azzahra Nafiiyah P, Fathan Akbar Firdaus P, dan Aisyah Shafiyah P yang terus mencurahkan perhatian, pengertian, dan motivasi yang tiada henti sehingga penulis terus belajar dan memahami tentang makna sabar, syukur, dan ikhlas.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Maret 2023

*Hafizha Septigrahadiani Rosdianto*

## DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vi
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
1.5 Hipotesis	2
II TINJAUAN PUSTAKA	2
2.1 Infark Miokard	2
2.2 Sel Punca	4
III METODE	5
3.1 Persetujuan Etik	5
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	5
3.3 Alat dan Bahan	5
3.4 Hewan model	6
3.5 Prosedur Penelitian	6
3.6 Analisis Data	9
IV HASIL DAN PEMBAHASAN	10
4.1 Intepretasi Radografi	10
4.2 Histopatologi	13
V SIMPULAN DAN SARAN	17
5.1 Simpulan	17
5.2 Saran	18
VIDAFTAR PUSTAKA	18
LAMPIRAN	22
RIWAYAT HIDUP	25

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Indeks perubahan ukuran jantung babi dengan metode CTR pada setiap kelompok perlakuan.....	10
Tabel 2	Indeks perubahan ukuran jantung babi dengan metode ICS pada setiap kelompok perlakuan.....	11
Tabel 3	Indeks perubahan intensitas warna gambar radiografi paru babi pada setiap kelompok perlakuan, dengan menggunakan <i>ImageJ software</i> .....	12
Tabel 4	Hasil pengukuran diameter arteri pulmonalis gambar radiografi toraks babi pada setiap kelompok perlakuan, dengan menggunakan <i>ImageJ software</i> .....	12
Tabel 5	Pengamatan histopatologi jantung babi pada setiap kelompok perlakuan.....	13
Tabel 6	Pengamatan histopatologi arteri pulmonalis babi pada setiap kelompok perlakuan.....	15
Tabel 7	Pengamatan histopatologi organ paru babi pada setiap kelompok perlakuan.....	16
Tabel 8	Hasil pengamatan imunohistokimia organ jantung babi pada setiap perlakuan.....	16

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Metode CTR pada hewan babi usia 4-6 bulan.....	8
Gambar 2	Metode <i>Intercostal Space</i> (ICS) pada hewan babi usia 4-6 bulan.....	8
Gambar 3	Pengukuran arteri pulmonalis kiri dan kanan diameter pada anjing. (Cristian <i>et al.</i> 2011; Lee <i>et al.</i> 2016) .....	9
Gambar 4	Visualisasi nilai intensitas warna (GVU) .....	9
Gambar 5	Gambar radiografi regio toraks, sudut pengambilan <i>Ventro Dorsal</i> , hewan babi pada setiap kelompok perlakuan.....	10
Gambar 6	Gambar radiografi regio toraks, sudut pengambilan <i>Latero Lateral</i> , hewan babi pada setiap kelompok perlakuan.....	11
Gambar 7	Gambaran histopatologi organ jantung, arteri pulmonalis, dan paru-paru babi pada setiap kelompok perlakuan dengan pewarnaan HE.....	13
Gambar 8	A) Grafik perubahan ekspresi caspase-3 (a) dan TNF- $\alpha$ (b) pada otot jantung babi setiap kelompok perlakuan dengan metode pewarnaan imunohistokimia. B) Grafik ekspresi TNF- $\alpha$ dan caspase-3. ....	17

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Desain Penelitian .....	23
Lampiran 2	Persetujuan Etik .....	24

## DAFTAR SINGKATAN

AEC	<i>Amniotic Epithelial Cell</i>
Ang II	Angiotensin II
AP-1	<i>activator protein-1</i>
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
C-FLIP	<i>Cellular FLICE-inhibitory protein</i>
C-IAP-1	<i>Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1</i>
CSc	<i>Cardiac Stem Cell</i>
CTR	<i>Cardiac thoracic ratio</i>
GVU	<i>grey value unit</i>
HE	Hematoksilin eosin
ICS	<i>Intercostal space</i>
IL-10	Interleukin 10
IL-1 $\alpha$	Interleukin 1 alfa
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 betha
IL-6	Interleukin 6
INF- $\gamma$	Interferon gama
K. Neg	Kontrol negatif (hewan model infark miokard)
K. Norm	Kontrol Normal
m-RNA	<i>messenger Ribonucleic acid</i>
MSc	<i>Mesenchymal Stem Cell</i>
Nf-KB	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NOS	<i>Nitric oxide synthase</i>
NOX	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases</i>
NrF2	<i>nuclear factor 2</i>
pAEC	<i>porcine Amniotic Epithelial Cell</i>
PAH	<i>Pulmonary arterial hypertension</i>
RAS	<i>Renin Angiotensis System</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
STAT-3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TGF- $\beta$	<i>Transforming growth factor beta</i>
TNF $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor alfa</i>
XO	<i>Xantine oxidase</i>

