

**EFEK DARAPLADIB TERHADAP PENINGKATAN KETEBALAN
PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE (PVAT) PADA TIKUS SPRAGUE
DAWLEY MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



**Oleh :
Febriana Rizky Ramadhani
NIM: 125070101111013**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2015**

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Persetujuan	Error! Bookmark not defined.
Halaman Pengesahan	Error! Bookmark not defined.
Kata Pengantar	Error! Bookmark not defined.
Abstrak	Error! Bookmark not defined.
Abstract.....	Error! Bookmark not defined.
Daftar Isi	Error! Bookmark not defined.
Daftar Gambar.....	7
Daftar Tabel	8
Daftar Lampiran.....	10
Daftar Singkatan.....	11
BAB I PENDAHULUAN.....	Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar Belakang.....	Error! Bookmark not defined.
1.2 Perumusan Masalah	Error! Bookmark not defined.
1.3 Tujuan dan Manfaat	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 Tujuan Umum	Error! Bookmark not defined.
1.3.2 Tujuan Khusus.....	Error! Bookmark not defined.
1.3.3 Manfaat Teoritis	Error! Bookmark not defined.
1.3.4 Manfaat Praktis.....	Error! Bookmark not defined.
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	Error! Bookmark not defined.
2.1 Aterosklerosis	Error! Bookmark not defined.

2.1.1 Definisi dan Etiologi.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.3 Patogenesis.....	Error! Bookmark not defined.
2.2 Diabetes Mellitus (DM)	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 Definisi	Error! Bookmark not defined.
2.2.2 Manifestasi Klinis DM...	Error! Bookmark not defined.
2.2.3 Klasifikasi Diabetes Melitus	Error! Bookmark not defined.
2.2.4 Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.5 Patofisiologi DM Tipe 2	Error! Bookmark not defined.
2.2.6 Manajemen DM Tipe 2	Error! Bookmark not defined.
2.3 Diabetes Mellitus Tipe 2 sebagai Faktor Risiko Atherosklerosis	Error! Bookmark not defined.
2.4 Perivascular Adipose Tissue (PVAT)	Error! Bookmark not defined.
2.4.1 Fungsi PVAT sebagai Penghasil Molekul Bioaktif	Error! Bookmark not defined.
2.4.2 Patofisiologi PVAT	Error! Bookmark not defined.
2.4.4 Metode Pengukuran Ketebalan PVAT pada Hewan Coba	Error! Bookmark not defined.
2.5 Pembuatan Model Tikus Diabetes Mellitus ..	Error! Bookmark not defined.

2.5.1 High Fat Diet (HFD)**Error! Bookmark not defined.**

2.5.2 Streptozotocin (STZ)**Error! Bookmark not defined.**

BAB III KERANGKA KONSEP**Error! Bookmark not defined.**

3.1 Skema Kerangka Konsep Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep**Error! Bookmark not defined.**

3.2 Hipotesis Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

BAB IV METODE PENELITIAN**Error! Bookmark not defined.**

4.1 Rancangan Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

4.2 Sampel Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

4.2.1 Sampel Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

4.2.2 Kriteria Sampel**Error! Bookmark not defined.**

4.3 Variabel Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

4.4.1 Lokasi Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

4.4.2 Waktu Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

4.5 Alat dan Bahan Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

4.6 Definisi operasional**Error! Bookmark not defined.**

4.7 Prosedur Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

4.7.1 Membuat Surat Kelaikan Etik**Error! Bookmark not defined.**

4.7.2 Persiapan Hewan coba **Error! Bookmark not defined.**

4.7.3 Pembagian Kelompok Perlakuan **Error! Bookmark not defined.**

4.7.4 Pembuatan Bahan Diet yang Diberikan pada Tikus
.....**Error! Bookmark not defined.**

4.7.5 Pembuatan Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2**Error! Bookmark not defined.**

4.7.6 Prosedur Pemberian Darapladib **Error! Bookmark not defined.**

4.7.7 Pembedahan Tikus**Error! Bookmark not defined.**

4.7.8 Pembuatan Preparat Aorta**Error! Bookmark not defined.**

4.7.9 Pengukuran Ketebalan PVAT ...**Error! Bookmark not defined.**

4.8. Uji Analisis Data.....**Error! Bookmark not defined.**

BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA**Error! Bookmark not defined.**

5.1 Hasil Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

5.1.1 Pengukuran Asupan Pakan Tikus**Error! Bookmark not defined.**

5.1.2 Peningkatan Berat Badan Tikus..**Error! Bookmark not defined.**

5.1.3 Pengukuran Kadar Glukosa Darah, Kadar Insulin

Plasma, Resistensi Insulin, dan Profil Lipid **Error!**

Bookmark not defined.

5.1.4 Analisis Deskriptif Rata-rata Pengukuran Tebal

Perivascular Adipose Tissue (PVAT) pada Tikus **Error!**

Bookmark not defined.

5.1.5 Hasil Pengamatan Scan Dot Slide Olyvia..... **Error!**

Bookmark not defined.

5.2 Analisis Data.....**Error! Bookmark not defined.**

5.2.1 Uji Normalitas**Error! Bookmark not defined.**

5.2.2 Uji Homogenitas**Error! Bookmark not defined.**

5.2.3 *Repeated* ANOVA.....**Error! Bookmark not defined.**

5.2.4 Uji Post Hoc.....**Error! Bookmark not defined.**

BAB VI PEMBAHASAN.....**Error! Bookmark not defined.**

6.1 HFD dan STZ sebagai Pemicu Diabetes Mellitus Tipe 2 **Error!**

Bookmark not defined.

6.2 Ketebalan PVAT pada Aorta Tikus Sprague Dawley Jantan yang
diberi Diet Normal.....**Error! Bookmark not defined.**

6.3 Ketebalan PVAT pada Aorta Tikus Sprague Dawley Jantan Model
Diabetes Mellitus Tipe 2**Error! Bookmark not defined.**

6.4 Ketebalan PVAT pada Aorta Tikus Sprague Dawley Jantan Model
Diabetes Mellitus Tipe 2 yang Diberi Terapi Darapladib **Error!**

Bookmark not defined.

6.5 Perbedaan Ketebalan PVAT Masing-masing Kelompok Perlakuan

Tikus.....**Error! Bookmark not defined.**

6.6 Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran**Error! Bookmark not defined.**

6.7 Keterbatasan Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

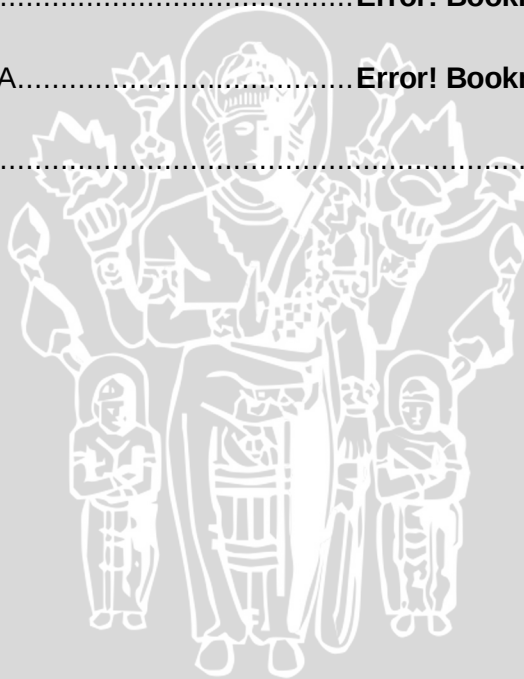
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....**Error! Bookmark not defined.**

7.1 Kesimpulan.....**Error! Bookmark not defined.**

7.2 Saran**Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR PUSTAKA.....**Error! Bookmark not defined.**

LAMPIRAN..... xvii



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Gambaran pembuluh darah arteri normal dan aterosklerosis	7
Gambar 2.2 Patogenesis Aterosklerosis	11
Gambar 2.3 Struktur Kimia <i>Streptozotocin</i>	34
Gambar 4.1 Skema cara Pengukuran Ketebalan PVAT	48
Gambar 4.2 Skema Alur Penelitian	50
Gambar 5.1 Grafik Rata-rata Asupan Pakan Tikus Sprague Dawley Tiap Kelompok	52
Gambar 5.2 Grafik Perubahan Berat Badan pada Awal dan Akhir Tikus Sprague Dawley pada Tiap Kelompok	54
Gambar 5.3 Gambaran Histopatologi Hematoksilin Eosin Ketebalan PVAT pada Tikus DM 16 Minggu Sprague Dawley	59
Gambar 5.4 Grafik Perubahan Ketebalan <i>Perivascular Adipose Tissue</i> (PVAT) pada Tikus Sprague Dawley	60
Gambar 5.5 Gambaran Histopatologi Hematoksilin Eosin Ketebalan PVAT pada Tiap Kelompok Tikus <i>Sprague Dawley</i> Menggunakan Scan Dot Olyvia™ dengan Pembesaran 400 x	61

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1 Faktor Risiko Penyakit Jantung	10
Tabel 2.2 Manifestasi dari Diabetes Mellitus Tipe 1 dan 2	16
Tabel 2.3 Klasifikasi Diabetes	17
Tabel 2.4 Hasil Test Gula Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes ADA 2012.....	18
Tabel 2.5 Perbandingan Golongan Obat Anti Diabetes	24
Tabel 2.6 Substansi yang Dihasilkan PVAT yang Memiliki Efek pada Vaskular pada Keadaan Normal dan Disfungsi	28
Tabel 2.7 Komposisi Pakan	33
Tabel 2.8 Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Darah (mg/dl).....	33
Tabel 5.1 Tabel Rata-rata Kadar Glukosa Darah Puasa pada Tiap Kelompok Tikus <i>Sprague Dawley</i>	55
Tabel 5.2 Tabel Rata-rata Kadar Insulin Plasma pada Tiap Kelompok Tikus <i>Sprague Dawley</i>	56
Tabel 5.3 Tabel Hasil Perhitungan dan Interpretasi HOMA-IR pada Tiap Kelompok Tikus <i>Sprague Dawley</i>	57
Tabel 5.4 Tabel Rata-rata Kadar Profil Lipid pada Tiap Kelompok Tikus <i>Sprague Dawley</i>	58
Tabel 5.5 Tabel Rata-rata Tebal PVAT pada Tiap Kelompok Tikus <i>Sprague Dawley</i>	58
Tabel 5.6 Hasil Uji Normalitas Rata-rata Ketebalan PVAT pada Tiap Serial Waktu 8 dan 16 Minggu.....	63

Tabel 5.7 Hasil Uji Homogenitas Varian Rata-rata Ketebalan

PVAT pada Tiap Serial Waktu 8 dan 16 Minggu..... 64

Tabel 5.8 Hasil Uji Repeated ANOVA Rata-rata Ketebalan PVAT

pada Tiap Serial Waktu 8 dan 16 Minggu..... 65

Tabel 5.9 Hasil Uji Post Hoc Rata-rata Ketebalan PVAT (μm) Tiap

Kelompok Serial Waktu 8 dan 16 Minggu dengan

Metode LSD 66

Tabel 5.10 Hasil Uji Post Hoc Rata-rata Ketebalan PVAT Tiap

Kelompok Serial Waktu 8 dan 16 Minggu dengan Metode

Duncan..... 67



DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Prosedur Pembuatan Slide	xxv
Lampiran 2. Pengukuran Ketebalan (Perivascular Adipose Tissue) PVAT .	xxvi
Lampiran 3. Asupan Pakan HFD pada Tikus	xxvii
Lampiran 4. Data Berat Badan Tikus.....	xxviii
Lampiran 5. Data Pengukuran Kadar Glukosa Darah Puasa	xxix
Lampiran 6. Hasil Pengukuran Kadar Insulin Plasma.....	xxx
Lampiran 7. Hasil Perhitungan Resistensi Insulin.....	xxxii
Lampiran 8. Hasil Pengukuran Kadar Profil Lipid	xxxiii
Lampiran 9. Hasil Analisa Statistik	xxxv
Lampiran 10. Surat Pernyataan Kelaikan Etik	xxxviii
Lampiran 11. Surat Pernyataan Keaslian Tulisan.....	xxxix

DAFTAR SINGKATAN

A1C	: Hemaglobin A 1 C
ADA	: American Diabetes Association
AHA	: <i>American Heart Association</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
Anti-GAD	: <i>anti-glutamic acid decarboxylase</i>
ApoA-1	: Apolipoprotein A-1
ApoB	: Apolipoprotein B
CCR2	: C-C chemokine receptor type 2
CD36	: cluster of differentiation 36
CI	: Confidence Interval
CRP	: C-Reactive Protein
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
DM	: Diabetes Mellitus
DM-HC	: <i>diabetic-hypercholesterolemic</i>
DNA	: Dioksi ribonukleat
DP	: Darapladib
DPP-IV	: Dipeptidyl peptidase-4
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMT	: Extra-Media Thickness
Gln352	: <i>Glutamine 352</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
GLP-1	: Glucagon-like peptide-1
HbA1c	: Hemoglobilin A1c
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein</i>

HE	: Hematoksin Eosin
HFD	: <i>High Fat Diet</i>
HO-1	: Hemeoksigenase
HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance</i>
Hs-CRP	: high-sensitivity CRP
ICA	: <i>anti-islet antibody</i>
IDDM	: Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
IMT	: Indeks Massa Tubuh
ISI - OGTT	: Insulin Sensitivity Index-Oral Glucose Tolerance Test
LCAT	: <i>Lechitin-Cholesterol Acyltransferase</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
LEI	: Lamina Elastika Eksterna
Lp-PLA ₂	: <i>Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂</i>
LSD	: Least Significant Difference
MCP-1	: monocyte chemotactic protein 1
N	: Normal
NADPH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NCEP ATP III	: Third The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
NIDDM	: Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus
NIH	: <i>National Institute of Health</i>

NO	: Nitric Oxide
NOX	: NADPH oksidase
OHA	: Oral Hypoglycaemic Agent
OHO	: Obat Hiperglikemia Oral
ox-LDL	: <i>Oxidized Low-Density Lipoprotein</i>
ox-NEFA	: <i>Oxidized Non-Esterified Fatty Acid</i>
ox-PL	: <i>Oxidized Phospholipid</i>
Ox-PL	: Oxidized Phospholipid
p	: Probabilitas
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PC	: Phosphatidyl Cholin
PCOS	: Poly Cystic Ovarian Syndromes
Perkeni	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PVAT	: <i>Perivascular Adipose Tissue</i>
Risikesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: Reactive Oxidative Species
SR-A	: Scavenger receptors type 1
STABILITY	: <i>Stabilization of Atherosclerosis plaque by Initiation of Darapladib Therapy</i>
STZ	: Streptozotocin
TC	: <i>Total Cholesterol</i>
TNF α	: Tumor Necrosis Factor alpha
TNM	: Terapi Nutrisi Medis
Tyr160	: <i>Tyrosin 160</i>

VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule

VSMC : Vascular Smooth Muscle Cell

WHO : *World Health Organization*

