

**PENGARUH PEMBERIAN DARAPLADIB TERHADAP KETEBALAN TUNIKA
INTIMA MEDIA PADA TIKUS (*SPRAGUE DAWLEY*) MODEL
ATEROSKLEROSIS DENGAN DIABETES MELLITUS TIPE 2**

TUGAS AKHIR

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



**Disusun Oleh :
LAILY ADJI FITRIANI
NIM. 135070100111046**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2016**

KATA PENGANTAR

Segala Puji bagi Allah SWT yang telah memberikan petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan judul “Pengaruh Pemberian Darapladip terhadap Ketebalan Tunika Intima Media pada Tikus (Sprague Dawley) Model Aterosklerosis dengan Diabetes Mellitus Tipe 2”. Tugas Akhir ini disusun untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran dari Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Tugas Akhir ini dapat diselesaikan karena bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Titin Andri Wihatuti, S.Kp, M.Kes, sebagai pembimbing pertama yang senantiasa memberikan bimbingan penulisan dan analisis data, serta saran sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
2. dr. Mudjiwijono Handaru Eko,MS, Sp. PA, sebagai pembimbing kedua yang dengan sabar meluangkan waktu dan memberikan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. Dr. dr. Endang Sriwahyuni, MS, sebagai penguji saya yang telah meluangkan waktu untuk menguji tugas akhir ini dan memberikan banyak masukan hingga tugas akhir ini terselesaikan.
4. dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K), sebagai Ketua Program Studi Kedokteran yang telah membimbing penulis menuntut ilmu di PS Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
5. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
6. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB.

7. Staff Laboratorium Biosains FKUB dan Operator Laboratorium Patologi Anatomi FKUB yang membantu proses penelitian BTM 2015.
8. Kedua orang tua saya Setiadjid dan Sutin Indah Hariani serta adik saya Rizky Dwi Safitri dan Muhammad Adji Ramadhana.
9. Tim penelitian BTM 2015 yang telah memberikan ilmu, saran dan semangat.
10. Sahabat Kosan (Nova, Atik, Ika), Teman Sebangku (Arsie, Farah), Fitness Angel (Farahfaro, Elsa, Fariza), Hapsary, Maya, Elsa Sucah, Adel, dan semua teman-teman Pendidikan Dokter angkatan 2013 yang telah membantu dalam proses pembuatan Tugas Akhir ini.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan atas terselesainya tugas akhir ini.

Dalam penulisan tugas akhir ini, penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisannya. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun selalu penulis harapkan.

Akhir kata semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca umumnya dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya.

Malang, 4 Januari 2016

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

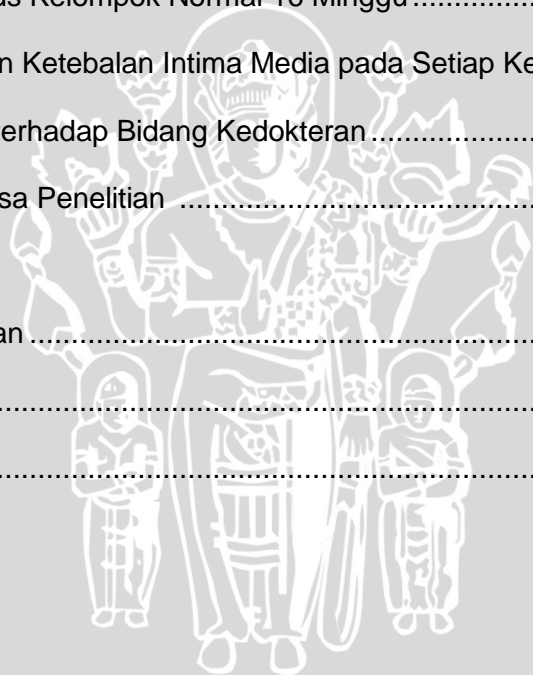
Judul.....	i
Halaman Persetujuan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Tabel.....	xiv
Daftar Lampiran.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Struktur dan Fungsi Pembuluh Darah	6
2.1.1 Tunika Intima.....	7
2.1.2 Tunika Media.....	8

2.1.3 Tunika Adventisia	8
2.2 Aterosklerosis	9
2.2.1 Definisi	9
2.2.2 Epidemiologi.....	10
2.2.3 Etiologi	11
2.2.4 Patogenesis	13
2.2.5 Ketebalan Intima Media Pembuluh Darah sebagai Petanda Aterosklerosis.....	15
2.3 Diabetes Mellitus.....	17
2.3.1 Definisi	17
2.3.2 Epidemiologi.....	17
2.3.3 Klasifikasi	18
2.4 Diabetes Mellitus Tipe 2.....	18
2.4.1 Fisiologi Insulin Normal	18
2.4.2 Patogenesis	20
2.4.3 Faktor Resiko	21
2.4.4 Tanda dan Gejala.....	22
2.4.5 Komplikasi.....	23
2.4.6 Terapi.....	23
2.5 Diabetes Mellitus tipe 2 dan Aterosklerosis	25
2.6 Ketebalan Tunika Intima Media	27
2.6.1 Definisi	28
2.6.2 Proses Terjadinya Ketebalan Intima Media	29
2.6.2.1 Sel Endotel.....	29
2.6.2.2 Penuaan Pembuluh Darah	30

2.6.2.3 Perubahan Struktur Dinding	32
2.6.3 Metode Pengukuran Ketebalan Intima Media	35
2.7 <i>Lipoprotein-Associated phospholipase A2 (Lp-PLA2)</i>	36
2.7.1 Mekanisme Kerja <i>Lp-PLA2</i>	37
2.8 Darapladib.....	38
2.9 Pembuatan Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2	39
2.9.1 Tikus Sprague Dowley.....	39
2.9.1 <i>High Fat Diet</i>	40
 BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	42
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian.....	43
3.3 Hipotesis Penelitian.....	45
 BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian	46
4.2 Populasi Penelitian dan Besar Sampel.....	46
4.2.1 Kriteria Sampel.....	48
4.2.1.1 Kriteria Inklusi.....	48
4.3 Variabel Penelitian	48
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	48
4.4.1 Lokasi Penelitian	48
4.4.2 Waktu Penelitian	48
4.5 Alat dan bahan penelitian.....	48
4.6 Definisi Operasional	52
4.7 Prosedur Penelitian.....	52
4.7.1 Membuat Surat Kelayakan Etik	52

4.7.2 Persipan Hewan Coba.....	52
4.7.3 Pembagian Kelompok Perlakuan.....	52
4.7.4 Pembuatan Pakan yang diberikan pada Tikus.....	53
4.7.4.1 Pakan Standart.....	53
4.7.4.2 Pakan Aterogenik (<i>High Fat Diet</i>)	53
4.7.5 Pembuatan Tikus Model Diabetes Mellitus tipe 2	53
4.7.6 Pembedahan Tikus.....	54
4.7.7 Pembuatan Preparat Aorta	54
4.7.8 Pengukuran Ketebalan Intima Media	55
4.8 Uji Anslisis Data	56
4.9 Alur Penelitian.....	58
BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1 Hasil Penelitian	59
5.1.1 Pengukuran Intake Pakan Tikus.....	59
5.1.2 Pengukuran Berat Badan Tikus.....	61
5.1.3 Pengukuran Kadar Glukosa Darah, Kadar insulin Plasma, dan Resistensi Insulin	63
5.1.4 Pengukuran Tebal Tunika Intima Media	64
5.2 Hasil Pengamatan Scan Dot Slide Olyvia.....	65
5.3 Analisis Data	67
5.3.1 Uji ANNOVA.....	68
5.3.2 Uji Post Hoc	68
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1 HFD dan STZ sebagai Pemicu Terjadinya Resistensi Insulin	70
6.2 Ketebalan Initma Media pada Tikus Kelompok Normal	73

6.2.1 Tikus Kelompok Normal 8 Minggu	73
6.2.2 Tikus Kelompok Normal 16 Minggu	74
6.3 Ketebalan Intima Media pada Tikus Kelompok DM tipe 2.....	76
6.3.1 Tikus Kelompok Normal 8 Minggu	76
6.3.2 Tikus Kelompok Normal 16 Minggu	78
6.4 Ketebalan Intima Media pada Tikus Kelompok DM tipe 2 dengan pemberian Darapladib	81
6.4.1 Tikus Kelompok Normal 8 Minggu	82
6.4.2 Tikus Kelompok Normal 16 Minggu	83
6.5 Perbedaan Ketebalan Intima Media pada Setiap Kelompok	85
6.6 Implikasi terhadap Bidang Kedokteran	86
6.7 Keterbatasa Penelitian	86
BAB VII PENUTUP	
7.1 Kesimpulan	87
7.2 Saran	87
DAFTAR PUSTAKA	88



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lapisan Pembuluh Darah..... 7

Gambar 2.2 Inflamasi berkontribusi dalam Terbentuknya Plak
Aterosklerosis 13

Gambar 2.3 Predisposisi Genetik dan Pengaruh Lingkungan Berpadu untuk
Menimbulkan Hiperglikemia dan Diabetes Klinis 21

Gambar 2.4 Penebalan Dinding Arteri yang Menua 33

Gambar 5.1 Grafik Asupan Intake Pakan Tikus *Sprague Dawley* tiap Bulan pada
Setiap Kelompok Tikus 61

Gambar 5.2 Grafik Rata-Rata Berat Badan setiap Kelompok Tikus 62

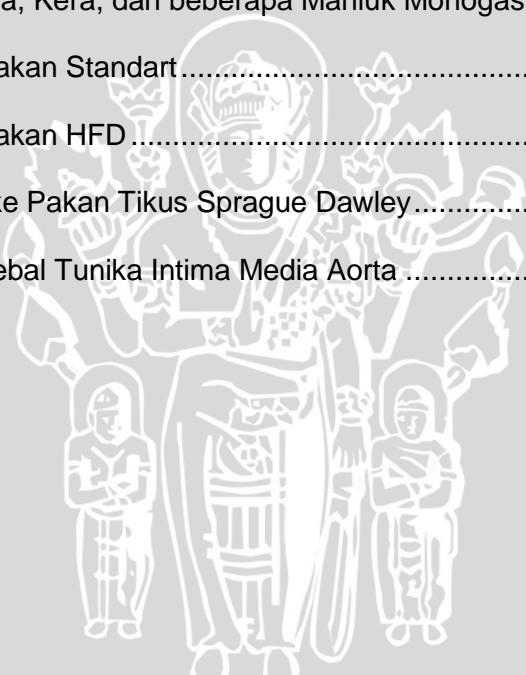
Gambar 5.3 Rata-Rata Tebal Tunika Intima Media Aorta pada Tiap
Kelompok Tikus 65

Gambar 5.4 Penampang melingkar aorta dan bagian struktur pembuluh darah
yaitu tunika intima, tunika media, tunika adventisia serta ketebalan
tunika intima media 66

Gambar 5.5 Pengukuran Penebalan Tunika Intima Media Aorta pada Tikus .. 67

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Faktor Resiko Aterosklerosis.....	11
Tabel 2.2 Hubungan antara Risk Marker Kardiovaskular dengan ketebalan intima media	16
Tabel 2.3 Tebal Dinding Pembuluh Darah, Diameter Lumen, dan Luas Penampang Lintang (Area).....	28
Tabel 2.4 Perubahan Struktur dan Fungsi Arteri yang berkaitan dengan Umur pada Manusia, Kera, dan beberapa Mahluk Monogastrik lainnya ...	31
Tabel 4.1 Komposisi Pakan Standart.....	53
Tabel 4.2 Komposisi Pakan HFD.....	54
Tabel 5.1 Asupan Intake Pakan Tikus Sprague Dawley.....	60
Tabel 5.5 Rata-Rata Tebal Tunika Intima Media Aorta	64



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Analisis Data	93
Lampiran 2 Dokumentasi Penelitian.....	97
Lampiran 3 Keterangan Kelaikan Etik	103

