

ABSTRAK

Dharmesta, Naya Adi. 2015. Efek Darapladib Terhadap Perubahan Kadar Oxidized LDL (Ox-LDL) Pada Tikus Sprague Dawley Model Diabetes Mellitus Tipe 2. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp., M.Kes. (2) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK.

Penyakit kardiovaskuler, terutama penyakit jantung koroner, menempati peringkat pertama penyebab kematian di dunia dengan angka kematian sebesar 29,34% dari seluruh penyebab kematian. Aterosklerosis adalah suatu penyakit inflamasi kronis yang ditandai dengan akumulasi dari sel inflamasi, sel otot polos, lipid, dan jaringan ikat pada tunika intima. Resistensi insulin merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis yang didapatkan pada keadaan DM tipe 2. Penyebab terjadinya aterosklerosis sangat kompleks namun salah satu penyebab yang saat ini ditemukan adalah akibat enzim Lp-pLA₂ sebagai inisiator terjadinya progresivitas aterosklerosis. Lp-pLA₂ adalah enzim yang memecah Ox-LDL menjadi produk pro-aterosklerosis. Saat ini ditemukan pilihan terapi terbaru melalui inhibisi enzim Lp-pLA₂ menggunakan Darapladib. Penelitian eksperimental ini bertujuan untuk mengetahui efek Darapladib terhadap kadar Ox-LDL plasma pada tikus Sprague-Dawley model Diabetes Mellitus tipe 2. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus Sprague-Dawley jantan yang dibagi dalam tiga kelompok: (1) kelompok normal; (2) kelompok model DM tipe 2; dan (3) kelompok model DM tipe 2 dengan pemberian darapladib (20mg/kgBB), masing-masing kelompok dibagi menjadi dua kelompok lagi berdasarkan serial waktu 8 minggu dan 16 minggu. Parameter yang diukur adalah kadar Ox-LDL plasma. Parameter pendukung yang diukur dalam penelitian ini adalah kadar insulin plasma, resistensi insulin, dan profil lipid (kolesterol total, LDL, dan HDL). Pengukuran kadar Ox-LDL plasma dilakukan dengan menggunakan ELISA. Rata-rata kadar Ox-LDL plasma pada kelompok DM tipe 2 dan darapladib pada serial waktu 8 minggu dan 16 minggu masing-masing adalah 0,991 ng/mL dan 1,948 ng/mL. Angka ini lebih rendah daripada rata-rata pada kelompok model DM tipe 2 pada serial waktu 8 minggu dan 16 minggu, yaitu 4,622 ng/mL dan 5,920 ng/mL. Uji *One-Way ANOVA* menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam menurunkan kadar Ox-LDL plasma ($p < 0,001$). Dibutuhkan suatu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek samping dan dosis optimum dari pemberian darapladib.

Kata Kunci : Darapladib, *Oxidized LDL*, Lp-pLA₂, Aterosklerosis, Diabetes Mellitus Tipe 2

ABSTRACT

Dharmesta, Naya Adi. 2015. The Decrease of Oxidized-LDL (Ox-LDL) level by Darapladib Administration in Type 2 Diabetes Mellitus Model Sprague-Dawley Rats. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp., M.Kes. (2) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK.

Cardiovascular disease, especially coronary heart disease, is the number one cause of death in the world with a mortality rate of 29.34% of all causes of death. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease characterized by the accumulation of inflammatory cells, smooth muscle cells, lipids, and connective tissue in the intima. Insulin resistance is a risk factor for atherosclerosis obtained in type 2 diabetes mellitus. The cause of atherosclerosis is complex but one of the causes which are currently found is the involvement of the enzyme Lp-PLA₂ as initiator of atherosclerosis progression. Lp-PLA₂ is an enzyme that breaks down Ox-LDL into pro-atherosclerosis products. New therapeutic option that was currently found is by inhibits the Lp-PLA₂ enzyme using Darapladib. This experimental study aims to determine the decrease of Ox-LDL level by Darapladib Administration in Type 2 Diabetes Mellitus Model Sprague-Dawley Rats. This study used 30 Sprague-Dawley rats, which are divided into three groups: (1) normal group; (2) type 2 diabetes mellitus model; and (3) type 2 diabetes mellitus model with darapladib administration. Each group was divided again into two groups based on time serial of 8 weeks and 16 weeks. The main parameter measured is the plasma levels of Ox-LDL. Supporting parameters that were measured in this study are the level of plasma insulin, insulin resistance, and lipid profile (total cholesterol, LDL, and HDL). Ox-LDL plasma levels measured by using ELISA. The average plasma levels of Ox-LDL in the type 2 diabetes mellitus model with darapladib administration group are 0.991 ng/mL for 8 weeks group and 1.948 ng/mL for 16 weeks group. These number are lower than the average plasma level in the type 2 diabetes mellitus model group which are 4.622 ng / mL for 8 weeks group and 5.920 ng / mL for 16 weeks group. One-Way ANOVA test showed significant difference of darapladib effects in lowering plasma levels of Ox-LDL ($p < 0.001$). Further study needed to determine the side effects and optimum dose of darapladib administration.

Keywords: Darapladib, *Oxidized LDL*, Lp-pLA₂, Atherosclerosis, Type 2 Diabetes Mellitus