

**PENGARUH PEMBERIAN DARAPLADIB TERHADAP JUMLAH  
VASA VASORUM PADA AORTA TIKUS *SPRAGUE-DAWLEY*  
MODEL ATEROSKLEROSIS DENGAN DISLIPIDEMIA**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh :**

**MAYA DWI WIJAYANTI**

**NIM. 135070107111001**

**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 Darapladib terhadap Jumlah Vasa Vasorum pada Aorta Tikus *Sprague-Dawley* Model Aterosklerosis dengan Dislipidemia”. 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. dr. Sri Andarini, M.Kes, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp, M.Kes, sebagai pembimbing pertama yang senantiasa memberikan bimbingan penulisan dan analisis data, serta saran sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
3. dr. Rachmad Sarwo Bekti, MMedEd, sebagai pembimbing kedua yang dengan sabar meluangkan waktu dan memberikan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
4. dr. Dewi Indiastari, Sp.PD sebagai penguji tugas akhir yang bersedia meluangkan waktu dalam menguji dan mengarahkan hasil skripsi ini.
5. 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.

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 Marjono dan Rahayu Tri Haryanti, kakak saya Budi Purnomo serta adik saya Satria Agung Tri Laksono
9. Tim penelitian BTM 2015 yang telah memberikan ilmu, saran dan semangat.
10. Sahabat-sahabat (Uci, Ayu, Sari, Laily, Fariza, Hapsari, Nova, dll), dan 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, 9 November 2016

Penulis,



## ABSTRAK

Wijayanti, Maya Dwi. 2016. **Pengaruh Pemberian Darapladib terhadap Jumlah Vasa Vasorum pada Aorta Tikus *Sprague-Dawley* Model Aterosklerosis dengan Dislipidemia.** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing (1) Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp, M.Kes (2) dr. Rachmad Sarwo Bekti, MMedEd

Aterosklerosis adalah penyakit inflamasi kronis pada pembuluh darah yang dapat menyebabkan berbagai manifestasi penyakit kardiovaskuler. Salah satu faktor resiko utama aterosklerosis yaitu dislipidemia. Peningkatan profil lipid akan memacu terjadinya disfungsi endotel, sehingga terjadi inflamasi dengan rekrutment monosit, makrofag, limfosit T, dan sel mast yang akan mensekresikan enzim Lp-PLA<sub>2</sub> dan berikatan dengan LDL teroksidasi akibat pengaruh ROS (*Reactive Oxygen Species*). Kemudian makrofag berikatan dengan Ox-LDL menjadi *foam cell*, migrasi otot polos. Reseptor Lp-PLA<sub>2</sub> berperan menghidrolisis *Oxidized Phosphatidylcholine* (Ox-PC) menghasilkan senyawa bioaktif yaitu *Lysophosphatidylcholine* (LysoPC) dan *Oxidized Nonesterified Fatty Acids* (Ox-NEFA). Hal ini berpengaruh terjadinya hipoksia jaringan yang menyebabkan peningkatan angiogenesis vasa vasorum, lalu berubah menjadi immatur, mudah ruptur sehingga berpengaruh terhadap progresifitas plak aterosklerosis. Studi experimental menggunakan *Randomized Only Post-Test with Control Group Design* yang terbagi menjadi 2 serial waktu. Masing-masing kelompok terdiri dari normal, dislipidemia, dan dislipidemia yang diberikan Darapladib (n=5) sehingga total 30 tikus. Variabel yang diukur yaitu jumlah vasa vasorum setiap kelompok. Tujuan penelitian ini yaitu ingin mengetahui pengaruh pemberian Darapladib dosis 20mg/KgBB tikus dalam menurunkan jumlah vasa vasorum kelompok perlakuan 8 dan 16 minggu yang diberikan *high fat diet* (HFD). Hasil penelitian menunjukkan hasil perbedaan signifikan antara kelompok ( $p < 0,05$ ). Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian Darapladib memiliki pengaruh terhadap penurunan jumlah vasa vasorum tikus yang diberi HFD. Peneliti menyarankan agar mengetahui lebih lanjut mengenai variasi dosis efektif dan uji toksisitas pada hewan coba maupun manusia.

**Kata Kunci** : Aterosklerosis, Dislipidemia, Darapladib, Vasa Vasorum

## ABSTRACT

Wijayanti, Maya Dwi. 2016. **Effect of Darapladib to Vasa Vasorum Number in Aortic Sprague-Dawley Rats Model of Atherosclerosis with Dyslipidemia.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Supervisors: (1) Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp, M.Kes, (2) dr. Rachmad Sarwo Bekti, MMedEd

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the blood vessels that responsible to cause variations manifestation of cardiovascular disease. One of the main risks factors of atherosclerosis is dyslipidemia. The increasing of lipid profile absolutely spurs the occurrence of endothelial dysfunction, so it happens with inflammatory recruitment monocytes, macrophages, T lymphocytes and mast cells will secrete the enzyme Lp-PLA<sub>2</sub> and Oxidized LDL bound to result ROS (Reactive Oxygen Species). The macrophage will bind with Ox-LDL became foam cells, smooth muscle migration. Lp-PLA<sub>2</sub> has a role on *Oxidized phosphatidylcholine* (Ox-PC) hydrolysis, and bioactive such as *Lysophosphatidylcholine* (LysoPC) and *Oxidized Nonesterified fatty acids* (Ox-NEFA). This effect on the level of tissue hypoxia, which causes angiogenesis vasa vasorum mount also became immaturred, and easily rupture, which can improve the progressivity plaque of atherosclerosis. Experimental study using designed and it was run in *Randomized Only Post-Test Control Group Design* was divided into 2 series time 8 and 16 weeks. Each group consists of normal, dyslipidemia, and dyslipidemia was given Darapladib (n=5) with a total of 30 rats. The variable which be measured is the number of vasa vasorum in each group. The purpose of this research was to explore the effect of giving Darapladib with a dose of 20mg/kg in the body weight of rat to reducing the number of vasa vasorum that treatment group 8 and 16 weeks were given a *high fat diet* (HFD). The result showed significant difference among all groups (p< 0.05). The conclusion is Darapladib has a big influence toward the decreasing of vasa vasorum rat numbers. Further study needed to know the variations in effect dose and toxicity tests in animals and humans.

**Keyword :** Atherosclerosis, Dyslipidemia, Darapladib, Vasa Vasorum



DAFTAR ISI

|   | Halaman |
|---|---------|
| Judul .....   | i       |
| Halaman Pengesahan .....                                | ii      |
| Kata Pengantar .....                                    | iii     |
| Abstrak .....   | v       |
| Abstract .....  | vi      |
| Daftar Isi .....  | vii     |
| Daftar Gambar .....                                     | xi      |
| Daftar Tabel .....                                      | xii     |
| Daftar Rumus .....                                      | xiii    |
| Daftar Lampiran .....                                   | xiv     |
| Daftar Singkatan .....                                  | xvi     |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>                                |         |
| 1.1 Latar Belakang .....                                | 1       |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                               | 5       |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                              | 5       |
| 1.3.1 Tujuan Umum .....                                 | 5       |
| 1.3.2 Tujuan Khusus .....                               | 5       |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....                             | 6       |
| 1.4.1 Manfaat untuk Pengembangan Ilmu Pengetahuan ..... | 6       |
| 1.4.2 Manfaat Praktis.....                              | 6       |
| <b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>                           |         |
| 2.1 Aterosklerosis.....                                 | 7       |
| 2.1.1 Definisi.....                                     | 7       |



|   |    |
|---|----|
| 2.1.2 Etiologi dan Faktor Resiko .....  | 9  |
| 2.2 Dislipidemia.....   | 10 |
| 2.2.1 Definisi .....  | 10 |
| 2.2.2 Metabolisme Lipid .....   | 13 |
| 2.3 Dislipidemia Terhadap Perkembangan Aterosklerosis.....                                    | 15 |
| 2.3.1 Peran Lp-PLA <sub>2</sub> sebagai marker Aterosklerosis.....                            | 17 |
| 2.3.2 Proses Perkembangan plak Aterosklerotik.....  | 19 |
| 2.3.3 Pengaruh Hipoksia akibat Plak Aterosklerosis .....                                      | 22 |
| 2.4 Angiogenesis Vasa Vasorum .....   | 24 |
| 2.4.1 Definisi Vasa Vasorum .....   | 24 |
| 2.4.2 Angiogenesis Vasa Vasorum .....   | 27 |
| 2.5 Peran Darapladib sebagai Inhibitor Lp-PLA <sub>2</sub> terhadap Jumlah Vasa Vasorum ..... | 30 |
| 2.5.1 Definisi dan Peran Darapladib .....   | 30 |
| 2.5.2 Mekanisme Kerja Darapladib .....  | 32 |
| 2.6 Peran <i>Sprague-Dawley</i> sebagai hewan coba penelitian .....                           | 34 |
| <b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>   |    |
| 3.1 Kerangka Konsep .....   | 36 |
| 3.2 Penjelasan Kerangka Konsep .....  | 37 |
| 3.3 Hipotesis Penelitian .....  | 39 |
| <b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>  |    |
| 4.1 Rancangan Penelitian .....  | 40 |
| 4.2 Populasi dan Sampel .....   | 41 |
| 4.2.1 Kriteria Sampel .....   | 41 |
| 4.2.2 Pengulangan Sampel .....  | 41 |
| 4.2.3 Kriteria Drop Out .....   | 42 |
| 4.3 Tempat dan Waktu Penelitian .....   | 43 |

|   |    |
|---|----|
| 4.4 Variabel Penelitian .....                           | 43 |
| 4.5 Bahan dan Alat Penelitian .....                     | 43 |
| 4.5.1 Kandang Hewan Coba .....                          | 43 |
| 4.5.2 Pakan Tikus .....                                 | 44 |
| 4.5.2.1 Pakan Standar .....                             | 44 |
| 4.5.2.2 Pakan Aterogenik ( <i>high fat diet</i> ) ..... | 44 |
| 4.5.3 Kebutuhan Darapladib .....                        | 45 |
| 4.5.4 Alat dan Bahan Lain dalam Penelitian .....        | 46 |
| 4.6 Definisi Operasional .....                          | 46 |
| 4.7 Prosedur Penelitian .....                           | 47 |
| 4.7.1 Tahap Persiapan .....                             | 48 |
| 4.7.2 Tahap Perlakuan .....                             | 48 |
| 4.7.3 Pembedahan Tikus .....                            | 48 |
| 4.7.4 Pembuatan Preparat Organ .....                    | 49 |
| 4.7.5 Pewarnaan Hematoksilin Eosin .....                | 49 |
| 4.8 Pengukuran Profil Lipid .....                       | 50 |
| 4.9 Metode Perhitungan Jumlah Vasa Vasorum .....        | 51 |
| 4.10 Analisa Data .....                                 | 52 |
| 4.11 Alur Penelitian .....                              | 53 |

## **BAB 5 HASIL PENGAMATAN DAN ANALISIS DATA**

|  |    |
|--|----|
| 5.1 Hasil Penelitian .....                   | 54 |
| 5.1.1 Data Asupan Pakan Tikus .....          | 54 |
| 5.1.2 Data Perubahan Berat Badan Tikus ..... | 56 |
| 5.1.3 Data Profil Lipid .....                | 57 |
| 5.1.4 Data Jumlah Vasa Vasorum .....         | 59 |
| 5.2 Analisa Data Vasa Vasorum .....          | 63 |
| 5.2.1 Uji Normalitas dan Homogenitas .....   | 63 |



|  |    |
|--|----|
| 5.2.2 Uji One-way ANOVA .....  | 64 |
| 5.2.3 Uji Post Hoc .....   | 65 |
| 5.2.4 Uji Korelasi .....   | 66 |
| 5.2.4.1 Uji Korelasi Pemberian Darapladib terhadap jumlah vasa<br>vasorum minggu ke-8 .....  | 67 |
| 5.2.4.2 Uji Korelasi Pemberian Darapladib terhadap jumlah vasa<br>vasorum minggu ke-16 ..... | 68 |

## **BAB 6 PEMBAHASAN**

|  |    |
|--|----|
| 6.1 Kelompok perlakuan tikus <i>Sprague-Dawley</i> terhadap Aorta tikus<br>Diet Normal .....                         | 69 |
| 6.1.1 Kelompok perlakuan tikus <i>Sprague-Dawley</i> minggu 8 .....  | 69 |
| 6.1.2 Kelompok perlakuan tikus <i>Sprague-Dawley</i> minggu 16 .....   | 70 |
| 6.2 Kelompok perlakuan tikus <i>Sprague-Dawley</i> terhadap Aorta tikus<br>model Dislipidemia .....                  | 72 |
| 6.2.1 Kelompok perlakuan tikus <i>Sprague-Dawley</i> minggu 8 .....  | 72 |
| 6.2.2 Kelompok perlakuan tikus <i>Sprague-Dawley</i> minggu 16 .....   | 73 |
| 6.3 Kelompok perlakuan tikus <i>Sprague-Dawley</i> Aorta Tikus Model<br>Dislipidemia yang diberikan Darapladib ..... | 74 |
| 6.3.1 Kelompok perlakuan tikus <i>Sprague-Dawley</i> minggu 8 .....  | 74 |
| 6.3.2 Kelompok perlakuan tikus <i>Sprague-Dawley</i> minggu 16 .....   | 75 |
| 6.4 Perbedaan jumlah vasa vasorum pada masing-masing kelompok .....  | 76 |
| 6.5 Implikasi Darapladib terhadap bidang kedokteran .....  | 78 |
| 6.6 Keterbatasan Penelitian .....  | 79 |

## **BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN**

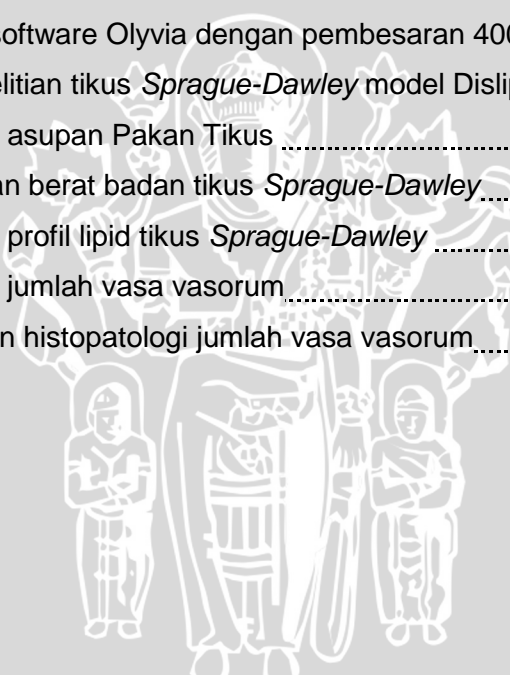
|                      |    |
|----------------------|----|
| 7.1 Kesimpulan ..... | 80 |
| 7.2 Saran .....      | 80 |

## DAFTAR TABEL

|   | Halaman |
|---|---------|
| <b>Tabel 2.1</b> Faktor resiko minor dan mayor aterosklerosis .....   | 10      |
| <b>Tabel 2.2</b> Kriteria dislipidemia pada manusia .....   | 11      |
| <b>Tabel 2.3</b> Kriteria tikus <i>Sprague-Dawley</i> yang diberikan HFD kelompok normal, 8,12, dan 16 minggu ..... | 13      |
| <b>Tabel 2.4</b> Famakokinetik Darapladib single dan mutiple <i>dose</i> .....                                      | 33      |
| <b>Tabel 4.1</b> Alokasi sampel tiap kelompok .....   | 42      |
| <b>Tabel 4.2</b> Total kebutuhan Darapladib dalam penelitian .....  | 45      |
| <b>Tabel 5.1</b> Rata-rata asupan pakan tikus .....   | 55      |
| <b>Tabel 5.2</b> Data rata-rata jumlah vasa vasorum .....   | 60      |
| <b>Tabel 5.3</b> Uji normalitas jumlah vasa vasorum .....   | 63      |
| <b>Tabel 5.4</b> Uji homogenitas jumlah vasa vasorum .....  | 64      |
| <b>Tabel 5.5</b> Uji One-Way ANOVA terhadap jumlah vasa vasorum .....   | 65      |
| <b>Tabel 5.6</b> Uji Post Hoc homogeneous Duncan vasa vasorum .....   | 65      |
| <b>Tabel 5.7</b> Nilai signifikansi Post Hoc jumlah vasa vasorum .....  | 66      |
| <b>Tabel 5.8</b> Uji korelasi vasa vasorum 8 minggu .....   | 67      |
| <b>Tabel 5.9</b> Uji korelasi vasa vasorum 16 minggu .....  | 68      |
| <b>Tabel Lamp.1</b> Data uji <i>Intraclass Correlation Coefficient</i> .....  | 90      |
| <b>Tabel Lamp.2</b> Komposisi pakan AIN-93 .....  | 91      |
| <b>Tabel Lamp.3</b> Komposisi pakan aterogenik .....  | 93      |

## DAFTAR GAMBAR

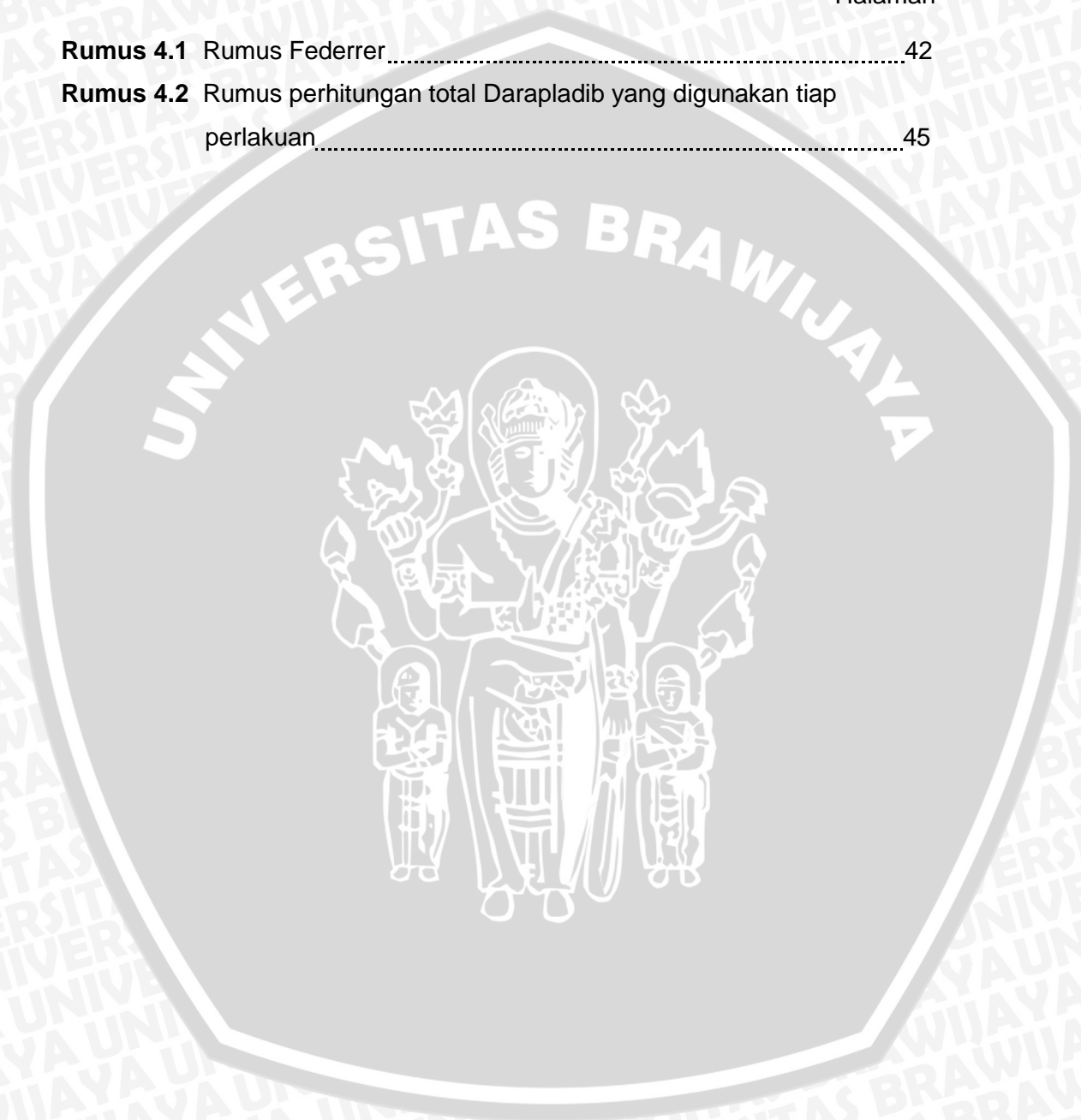
|   | Halaman |
|---|---------|
| <b>Gambar 2.1</b> Perkembangan plak berdasarkan usia .....  | 12      |
| <b>Gambar 2.2</b> Hidrolisis OxLDL oleh Lp-PLA <sub>2</sub> .....   | 17      |
| <b>Gambar 2.3</b> Proses perkembangan plak aterosklerosis .....   | 20      |
| <b>Gambar 2.4</b> Proses angiogenesis vasa vasorum akibat aterosklerosis .....  | 25      |
| <b>Gambar 2.5</b> Peran neovaskularisasi vasa vasorum dalam perkembangan progresitas plak aterosklerosis .....              | 29      |
| <b>Gambar 2.6</b> Tikus Sprague-Dawley .....  | 35      |
| <b>Gambar 4.1</b> Perhitungan 1 vasa vasorum lapisan aorta yang diamati dengan software Olyvia dengan pembesaran 400x ..... | 47      |
| <b>Gambar 4.2</b> Alur penelitian tikus <i>Sprague-Dawley</i> model Dislipidemia .....                                      | 53      |
| <b>Gambar 5.1</b> Rata-rata asupan Pakan Tikus .....  | 55      |
| <b>Gambar 5.2</b> Perubahan berat badan tikus <i>Sprague-Dawley</i> .....   | 56      |
| <b>Gambar 5.3</b> Rata-rata profil lipid tikus <i>Sprague-Dawley</i> .....  | 58      |
| <b>Gambar 5.4</b> Rata-rata jumlah vasa vasorum .....   | 60      |
| <b>Gambar 5.5</b> Gambaran histopatologi jumlah vasa vasorum .....  | 63      |





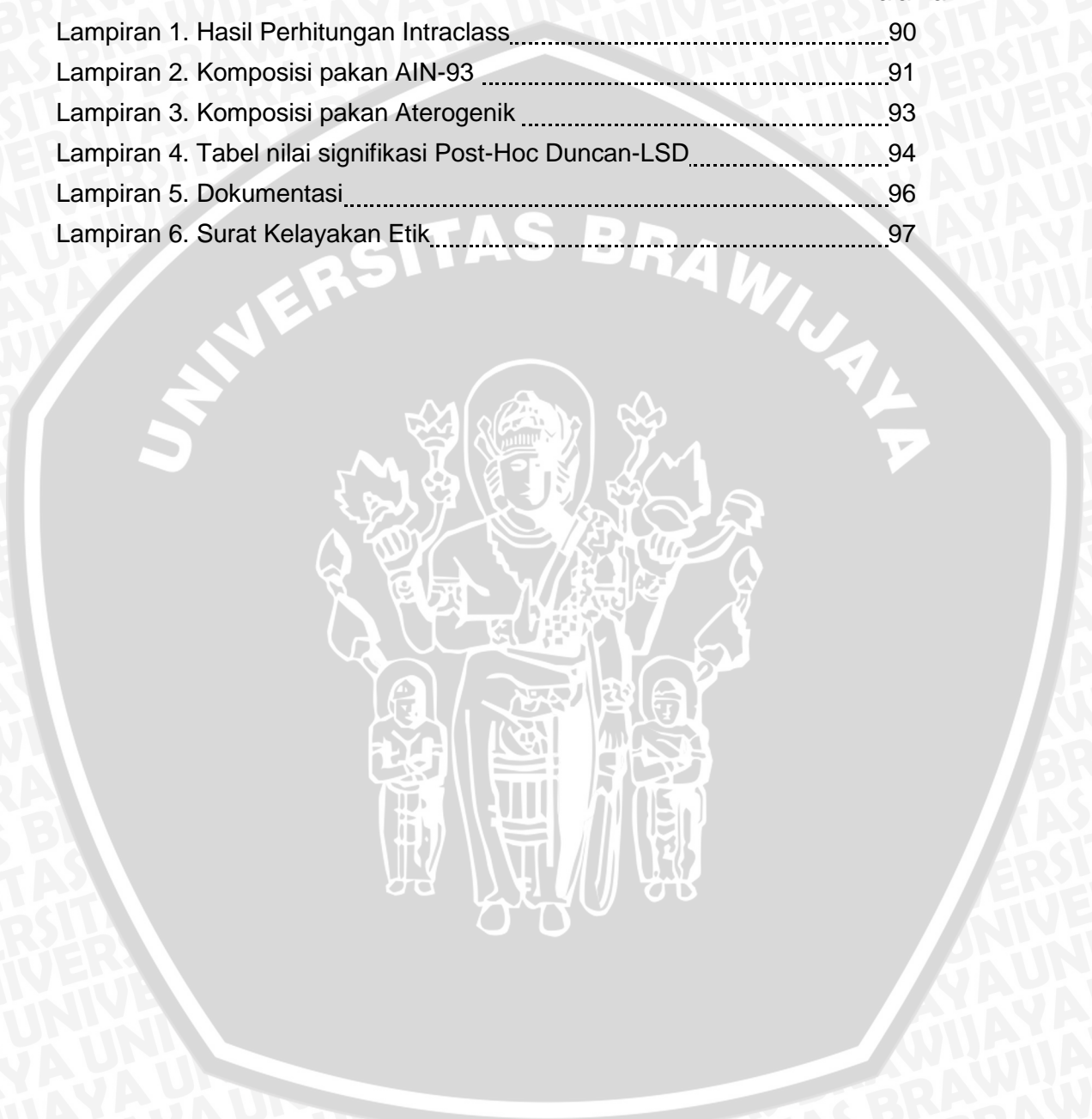
## DAFTAR RUMUS

|  | Halaman |
|--|---------|
| <b>Rumus 4.1</b> Rumus Federrer .....  | 42      |
| <b>Rumus 4.2</b> Rumus perhitungan total Darapladib yang digunakan tiap<br>perlakuan ..... | 45      |



## DAFTAR LAMPIRAN

|  | Halaman |
|--|---------|
| Lampiran 1. Hasil Perhitungan Intraclass.....                | 90      |
| Lampiran 2. Komposisi pakan AIN-93 .....                     | 91      |
| Lampiran 3. Komposisi pakan Aterogenik .....                 | 93      |
| Lampiran 4. Tabel nilai signifikasi Post-Hoc Duncan-LSD..... | 94      |
| Lampiran 5. Dokumentasi.....                                 | 96      |
| Lampiran 6. Surat Kelayakan Etik.....                        | 97      |



## DAFTAR SINGKATAN

|                     |   |
|---------------------|---|
| CVD                 | : <i>Cardiovascular disease</i>                             |
| DP                  | : Darapladib  |
| DIT                 | : <i>Diffuse Intimal Thickening</i>                         |
| DL                  | : Dislipidemia  |
| DLDP                | : Dislipidemia dengan pemberian Darapladib                  |
| EEL                 | : <i>External Elastic Lamina</i>                            |
| eNOS                | : <i>Endothelial Nitric oxide synthase</i>                  |
| FA                  | : <i>Fatty acids</i>  |
| HE                  | : <i>Hematoxylin Eosin</i>                                  |
| HDL                 | : <i>High density lipoprotein</i>                           |
| HFD                 | : <i>High fat diet</i>                                      |
| HIF-1               | : <i>Hypoxia inducible factor-1</i>                         |
| ICAM-1              | : <i>Intercellular adhesion molecule-1</i>                  |
| IEL                 | : <i>Internal Elastic Lamina</i>                            |
| IFN $\gamma$        | : Interferon-gamma  |
| IL-1                | : Interleukin-1   |
| IL-1 $\beta$        | : Interleukin-1 $\beta$                                     |
| IL-6                | : Interleukin-6   |
| iNOS                | : <i>Inducible Nitric oxide synthase</i>                    |
| LDL                 | : <i>Low density lipoprotein</i>                            |
| Lp-PLA <sub>2</sub> | : <i>Lipoprotein associated phospholipase A<sub>2</sub></i> |
| LPS                 | : <i>lipopolisacharides</i>                                 |
| LysoPC              | : <i>Lysophosphatidylcholine</i>                            |
| N                   | : Normal  |



|         |  |
|---------|--|
| NF-κB   | : Nuclear factor Kappa Beta                    |
| NO      | : Nitric oxide                                 |
| Ox-NEFA | : Oxidized nonesterified fatty acids           |
| OxLDL   | : Oxidized low density lipoprotein             |
| OxPC    | : Oxidized Phosphatidylcholine                 |
| PA      | : Patologi anatomi                             |
| PAD     | : Peripheral Artery Disease                    |
| PAF     | : Platelet activating factor                   |
| PAF-AH  | : Platelet activating factor- acetyl hydrolase |
| ROS     | : Radical oxygen species                       |
| SD      | : Sprague-Dawley                               |
| sd      | : Standart deviasi                             |
| TNF-α   | : Tumor necrosis factor alfa                   |
| VEGF    | : Vascular Endothelial Growth Factor           |

