

BAB VI PEMBAHASAN

Aterosklerosis adalah pengerasan dan penebalan dinding pembuluh darah arteri yang terjadi karena proses pengendapan lemak, kompleks karbohidrat dan produk darah. Salah satu keadaan yang menyebabkan aterosklerosis yaitu dilipidemia. Dislipidemia merupakan kelainan metabolik lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Selain itu yang memicu terjadinya aterosklerosis adalah disfungsi *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT). Keterlibatan PVAT dalam proses aterosklerosis yaitu dengan meningkatkan produksi adipokin dan sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan disfungsi endotel, hiperkoagulabilitas, peningkatan kemotaksis dan adhesi monosit ke endotel. Penyakit aterosklerosis memiliki biomarker yaitu *Lipoprotein-associated Phospholipase A₂* (Lp-PLA₂) merupakan enzim yang berhubungan dengan disfungsi endotel arteri koroner dan merupakan penanda independen dari disfungsi endotel. Darapladib merupakan obat yang diyakini dapat menghambat aktivitas Lp-PLA₂ sehingga perluasan daerah yang nekrosis menjadi berkurang.

6.1 *High Fat Diet* (HFD) Sebagai pemicu Terjadinya Kondisi Dislipidemia

High fat diet (HFD) merupakan makanan yang mengandung tinggi lemak yang dapat menyebabkan hiperlipidemia (Murwani *et al.*, 2013). Oleh karena itu untuk menginduksi keadaan hiperkolesterol pada penelitian ini maka hewan coba diberikan pakan HFD. Komposisi HFD yang digunakan dalam penelitian ini yaitu menggunakan (pakan ayam/PARS 62%, tepung terigu 20%) yang ditambah

dengan kolesterol 1%, asam kolat 0,2% dan kurvet 16,8%.

Dalam penelitian ini, untuk membuktikan apakah HFD dapat memicu keadaan dislipidemia maka setelah tikus dilakukan pembedahan. Profil lipid yang diukur dalam penelitian ini yaitu kolesterol total yang merupakan komponen lemak itu sendiri. Kedua yaitu LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang biasanya dikatakan kolesterol jahat karena LDL berperan membawa kolesterol ke sel dan jaringan tubuh, sehingga bila jumlahnya berlebihan, kolesterol dapat menumpuk dan mengendap pada dinding pembuluh darah dan mengeras menjadi plak. Terakhir yaitu HDL (*High Density Lipoprotein*) dikatakan kolesterol baik karena berperan membawa kelebihan kolesterol di jaringan kembali ke hati untuk diedarkan kembali atau dikeluarkan dari tubuh. Dikatan terjadi dislipidemia yaitu apabila kolesterol total dan LDL mengalami peningkatan sampai batas tertentu dan HDL mengalami penurunan sampai batas tertentu.

Berdasarkan hasil profil lipid yang didapatkan maka pada kelompok tikus yang diberikan diet normal, didapatkan rata-rata kadar profil lipid LDL 49,831 mg/dL sebesar untuk kelompok 8 minggu dan 60,337 mg/dL untuk kelompok 16 minggu. Sedangkan rata-rata kadar LDL pada kelompok dislipidemia tanpa diberikan Darapladib sebesar 88,196 mg/dL untuk kelompok 8 minggu dan 102,142 mg/dL untuk kelompok 16 minggu. Peningkatan kolesterol tersebut, dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal oksigen (ROS) dan lipid peroksidasi pada jaringan yang kemudian dapat berdampak pada terjadinya proses aterosklerosis (Fitriani, et al., 2011).

Pada hasil pengukuran kadar Total Kolesterol juga terjadi perbedaan kadar antara kelompok normal dislipidemia, dimana pada kelompok dislipidemia memiliki

kadar yang lebih tinggi dibandingkan kelompok normal. Kadar kolesterol total kelompok normal 8 minggu sebesar 72,799 mg/dL sedangkan pada kelompok dislipidemia 8 minggu sebesar 115,565 mg/dL. Pada kelompok yang diberikan perlakuan selama 16 minggu kadar kolesterol total kelompok normal sebesar 56,560 mg/dL dan pada kelompok dislipidemia sebesar 117,774 mg/dL. Peningkatan kadar kolesterol ini dapat disebabkan oleh pemberian HFD dan mungkin juga karena penambahan asam kolat dalam diet tikus. Penambahan asam kolat dapat meningkatkan kadar kolesterol dan terbentuknya sel busa secara bermakna jika diberikan selama 8 minggu, sehingga untuk menginduksi terjadinya proses aterosklerosis diperlukan tambahan asam kolat pada diet yang diberikan untuk tikus. (Murwani *et al.*, 2013).

Berbeda dengan kadar kolesterol total dan LDL, hasil pengukuran kadar HDL yang didapatkan dalam penelitian ini pada kelompok normal didapatkan kadar yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok dislipidemia, yaitu pada kelompok normal 8 minggu rata-rata kadar HDL sebesar 34,739 mg/dL dan normal 16 minggu sebesar 35,767 mg/dL sedangkan pada kelompok dislipidemia kelompok 8 minggu sebesar 8,364 mg/dL dan kelompok 16 minggu sebesar 18,145 mg/dL. Kadar HDL yang rendah biasanya terlihat pada kondisi obesitas, diabetes melitus, hipertrigliseridemia, dan lipoproteinemia (Agrawal *et al.*, 2014).

6.2 Ketebalan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) pada Kelompok Tikus yang diberi Diet Normal

PVAT didefinisikan sebagai jaringan adiposa yang mengelilingi pembuluh darah. Secara anatomis PVAT berdekatan dengan lapisan adventitia dari pembuluh darah. Pada kondisi normal, PVAT mempunyai peran yang penting

dalam meregulasi pembuluh darah, karena PVAT mensekresikan adipokin termasuk sitokin, kemokin, dan hormone yang dapat berfungsi secara parakrin, autokrin, maupun endokrin. Adipokin merupakan substansi-substansi yang disekresikan oleh jaringan adiposa, ini termasuk sitokin, kemokin dan hormon yang mempunyai fungsi endokrin atau parakrin. Sekresi adipokin oleh PVAT penting untuk regulasi pembuluh darah pada kondisi normal (Britton et al., 2011). Adiponektin dan ADRF dilepaskan oleh PVAT untuk mengurangi respon kontraktif dari agen vasokonstriktif sehingga membuat pembuluh darah tetap dilatasi dan mencegah terjadinya hipertensi (Lee et al., 2013). Leptin juga merupakan salah satu hormone penting yang disekresikan oleh adipokin yang fungsinya sama dengan adiponektin (Szasz et al., 2013).

Pengukuran ketebalan PVAT aorta tikus Sprague-Dawley dalam penelitian ini, pada kelompok normal 8 minggu didapatkan hasil ketebalan PVAT yaitu rata-rata 465,65 μm dengan nilai terendah dari kelompok ini yaitu 153,2 μm dan nilai tertinggi 945,24 μm . Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan (Wihastuti et al., 2014), ketebalan PVAT pada tikus *Rattus norvegicus* Wistar yang diberikan perilaku normal selama 12 minggu didapatkan hasil ketebalan PVAT berkisar antara 79,67-94,40 μm , ketebalan PVAT dalam penelitian tersebut berbeda dengan penelitian ini mungkin karena jenis tikus yang berbeda. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh (Verhagen et al., 2012) ketebalan PVAT pada manusia yang meninggal dengan penyakit aterosklerosis didapatkan hasil ketebalan PVAT berkisar antara 3-5 mm.

Faktor yang mempengaruhi ketebalan PVAT yang paling utama yaitu obesitas. Obesitas merupakan suatu kondisi ketidakseimbangan antara tinggi badan

dan berat badan akibat jumlah jaringan lemak tubuh yang berlebihan. pada kondisi obesitas, PVAT menjadi tidak stabil serta akan mengalami inflamasi dan berekspansi sehingga massanya bertambah (Eringa et al., 2012). Dengan bertambahnya massa dari PVAT maka banyak adipokin proinflamasi yang akan diregulasi. Regulasi dari adipokin ini nantinya akan mempengaruhi fungsi pembuluh darah termasuk fungsi dari endotel, stress oksidative dan migrasi dari otot polos. Adipokin juga akan menstimulasi sel-sel imun bermigrasi ke dinding vaskuler sehingga berpotensi untuk terjadinya inflamasi yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya aterosklerosis (Britton et al., 2011).

Jika dikaitkan dengan penyebab terjadi obesitas maka berat badan merupakan hal yang menjadi penyebab kondisi ini dan peningkatan berat badan tak lepas dari asupan pakan yang dikonsumsi. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya berat badan tikus *Srage-Dawley* jantan yang diberikan asupan standar selama 6 minggu yaitu 163,8 gram sedangkan tikus yang diberikan asupan standar selama 12 minggu yaitu 259,8 gram (Harlan.com). Sementara pada penelitian ini rata-rata berat badan tikus pada minggu ke-8 penelitian 167,25 gram dan pada minggu ke-16 sebesar 269,5 gram. Jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya maka berat badan tikus pada penelitian ini bisa dikatakan hampir sama dengan penelitian sebelumnya. Sementara itu berdasarkan hasil rata-rata asupan pakan tikus, maka pada kelompok tikus yang diberikan asupan pakan standar pada minggu ke-8 yaitu sebesar 13,271 gram dan rata-rata asupan pakan tikus pada minggu ke-16 sebesar 25,086 gram .

Selain obesitas yang mempengaruhi ketebalan PVAT, profil lipid yang ada dalam tubuh juga berperan dalam penebalan massa PVAT. Peningkatan dari profil

lipid akan menyebabkan dislipidemia dimana keadaan tersebut akan meningkatkan produksi radikal oksigen (ROS) yang menyebabkan disfungsi PVAT. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Murdiati et al., 2010) maka profil lipid pada tikus *Sprague-Dawley* jantan pada minggu ke-3 yaitu kadar kolesterol total sebesar 113,98 mg/dl, kadar LDL sebesar 28,83 mg/dl, kadar HDL sebesar 63,141 mg/dl. Sementara itu pada penelitian ini didapatkan rata-rata hasil pengukuran profil lipid pada tikus *Sprague-Dawley* jantan pada minggu ke-8 yaitu kadar kolesterol total sebesar 72,799 mg/dl, kadar LDL sebesar 49,831 mg/dl, kadar HDL sebesar 34,739 mg/dl dan pada minggu ke-16 yaitu kadar kolesterol total sebesar 56,560 mg/dl, kadar LDL sebesar 19,241 mg/dl, kadar HDL sebesar 35,767 mg/dl. Dari hasil yang didapat dapat disimpulkan bahwa kadar kolesterol total dan LDL mengalami penurunan dan kadar HDL mengalami peningkatan dengan demikian dapat dikatakan bahwa tikus tidak mengalami dislipidemia.

Rata-rata ketebalan PVAT telah diukur pada minggu ke-16 yaitu 478,90 μm dengan nilai terendah sebesar 166,07 μm dan nilai tertinggi sebesar 956,82 μm . Jika hasil ini dikaitkan dengan pengukuran PVAT pada minggu ke-8 maka ketebalan PVAT tidak jauh berbeda hanya berselisih sedikit hal ini bisa dikatakan bahwa selama perlakuan tikus tidak mengalami peningkatan massa PVAT. Dan jika dikaitkan dengan berat badan dan profil lipid yang telah diukur, maka tikus selama percobaan memiliki berat badan yang normal dan profil lipid yang diukur tidak mengindikasikan terjadinya dislipidemia.

6.3 Ketebalan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) pada Kelompok Tikus yang diberi Pakan *High Fat Diet* (HFD)

Pada keadaan dislipidemia terjadi peningkatan konsentrasi kolesterol LDL, trigliserida, kolesterol total, dan penurunan kolesterol HDL yang bersifat anti-aterogenik, anti oksidan, dan anti inflamasi, dimana keseluruhan proses tersebut akan mengurangi cadangan anti oksidan alamiah sehingga membuat pembuluh darah lebih rentan mengalami cedera endotel dan berujung pada terjadinya aterosklerosis (Pradmastimaya, 2013). Untuk menciptakan kondisi dislipidemia asupan pakan yang digunakan yaitu HFD (*High Fat Diet*) dengan tujuan agar berat badan tikus menjadi obesitas dan profil lipid yang terkandung dalam tubuhnya bisa mengindikasikan terjadinya dislipidemia. (Murwani *et al.*, 2013). Dengan pemberian HFD ini dapat merubah profil lipid lenih aterogenik, yaitu kadar kolesterol total dan LDL meningkat sedangkan HDL dapat menurun.

Berdasarkan hasil pengukuran terhadap PVAT yang telah dilakukan pada tikus model dislipidemia pada minggu ke-8 ini maka didapat hasil rata-rata penebalan pvat yaitu 558,85 μm dengan nilai terendah sebesar 318,5 μm dan nilai tertinggi sebesar 1029,74 μm . Dari hasil yang didapat jika dibandingkan dengan kelompok normal minggu ke-8 maka terjadi peningkatan massa PVAT pada model tikus dislipidemia ini sebesar 150,72 μm .

Jika penebalan PVAT dikaitkan dengan berat badan dan asupan pakan maka didapatkan rata-rata berat badan tikus pada kelompok dislipidemia pada minggu ke-8 yaitu sebesar 242,4 gram dan minggu ke-16 sebesar 363,8 gram. Jika dibandingkan dengan berat badan awal tikus sebelum perlakuan maka pada kelompok ini mengalami peningkatan yang besar yakni sekitar 78,4 gram untuk kelompok Dislipidemia 8 minggu dan 162,6 gram untuk kelompok Dislipidemia 16 minggu. Sementara itu berat badan tikus antara kelompok dislipidemia dan normal

juga mengalami perbedaan yaitu 75,15 gram pada kelompok perlakuan selama 8 minggu dan 94,1 pada kelompok perlakuan selama 16 minggu.

Berdasarkan (**tabel 5.1**) menunjukkan bahwa asupan pakan tikus pada kelompok dislipidemia ini mengalami peningkatan setiap bulannya, asupan pakan berkisar antara 21-25 gram setiap harinya. Selain asupan pakan berupa HFD yang diberikan, peningkatan dari asupan pakan inilah yang membuat berat badan tikus semakin meningkat dan menjadi obesitas sehingga tikus akan mudah menjadi dislipidemia. Berat badan yang berlebih dapat memicu perubahan pada PVAT, Baik secara structural maupun secara fungsional. Secara structural, dapat terjadi peningkatan jumlah PVAT dan ukuran adiposit sedangkan secara fungsional dapat terjadi pergeseran fungsi PVAT yang semula bersifat protektif menjadi destruktif (Fernandez-Alfonso et al., 2013).

Sementara itu untuk membuktikan terjadinya dislipidemia maka dilakukan pengukuran profil lipid dan didapatkan rata-rata kadar profil lipid tikus kelompok dislipidemia pada minggu ke-8 yaitu kadar kolesterol total sebesar 115,565 mg/dl, kadar LDL sebesar 88,196 mg/dl, kadar HDL sebesar 8,364 mg/dl dan pada minggu ke-16 yaitu kadar kolesterol total sebesar 117,774 mg/dl, kadar LDL sebesar 102,142 mg/dl, kadar HDL sebesar 18,145 mg/dl. Jika hasil ini dibandingkan dengan kelompok normal yaitu kelompok yang digunakan sebagai kontrol pada penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa tikus pada kelompok ini mengalami dislipidemia baik kelompok dengan perlakuan selama 8 minggu maupun kelompok dengan perlakuan 16 minggu. Hal tersebut dapat dikatakan karena kadar kolesterol total tikus mengalami peningkatan, begitu juga dengan kadar LDL dan kadar HDL pada tikus mengalami penurunan.

Dari hasil hitung ketebalan PVAT yang telah dilakukan maka pada kelompok dislipidemia minggu ke-16 didapatkan rata-rata ketebalan PVAT yaitu 580,94 μm dengan nilai terendah sebesar 247,25 μm dan nilai tertinggi sebesar 1223,36 μm . Jika hasil ini dikaitkan dengan kelompok normal 16 minggu maka tebal PVAT berselisih sekitar 154,88 μm lebih tebal kelompok dislipidemia dan jika dibandingkan dengan kelompok dislipidemia 8 minggu berselisih 25,55 μm lebih tebal kelompok dislipidemia 16 minggu. Dengan hasil yang didapatkan maka dapat dijelaskan bahwa pakan HFD dapat menyebabkan peningkatan berat badan dan tikus menjadi obesitas yang dimana diikuti dengan keadaan dislipidemia dalam tubuh sehingga menyebabkan peningkatan massa pada PVAT yang pada akhirnya akan menjadi aterosklerosis.

Mekanisme keterlibatan PVAT dalam proses aterosklerosis yaitu dengan meningkatkan produksi adipokin dan sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- α , yang kemudian meningkatkan produksi dari MCP-1 dan IL-6 (Eringa et al., 2012). Kemudian sitokin pro-inflamasi dari PVAT ini dapat berdifusi ke struktur di sekitarnya dan dapat menimbulkan efek pada dua tempat, yaitu pada endotel dan jaringan lain yang berdekatan. Efek pada endotel yaitu terjadinya disfungsi endotel (karena menurunnya produksi NO), hiperkoagulabilitas (karena peningkatan regulasi faktor jaringan dan *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1)), peningkatan kemotaksis dan adhesi monosit ke endotel (akibat peningkatan regulasi MCP-1 dan ekspresi molekul adhesi). Sedangkan pada jaringan yang berdekatan, sitokin dan adipokin menyebabkan masuknya makrofag jaringan ke dalam dinding arteri dan proliferasi sel-sel otot polos (Verhagen et al., 2010).

6.4 Ketebalan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) pada Kelompok Tikus yang diberi Pakan *High Fat Diet* (HFD) dan *Darapladib*

Lipoprotein-Associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) merupakan enzim yang dihasilkan oleh makrofag, limfosit, dan sel mast serta merupakan sub tipe dari superfamili fosfolipase A2 yaitu kelompok enzim yang menghidrolisis fosfolipid. Lp-PLA2 akan berikatan dengan apo-B dari LDL dan sdLDL. Lp-PLA2 bersama dengan LDL dan sdLDL, masuk tunika intima arteri yang mengalami disfungsi endotel. LDL akan mengalami oksidasi menjadi oxLDL. Reseptor Lp-PLA2 ditemukan dalam oxLDL dan Lp-PLA2 akan berikatan dengan reseptornya dan menghidrolisis gugusan asilnya dari oxLDL membentuk 2 mediator lipid yang bioaktif yaitu *lysophosphatidylcholine* (LysoPC) dan *oxidised non – esterified fatty acids* (oxNEFA) yang berperan penting dalam proses aterosklerosis (Immanuel, et al., 2010). Kedua produk tersebut memiliki efek proinflamasi yaitu berperan dalam inisiasi dan perkembangan atheroma (Immanuel, et al., 2010).

Darapladip dianggap sebagai obat yang bisa menghambat Lp-PLA2 dalam endotel. Jika Lp-PLA2 dihambat maka harapannya proses inflamasi dapat berkurang karena tidak terjadi aktivasi monosit secara terus menerus, selain itu proses apoptosis sel tidak terjadi sehingga plak aterosklerotik tidak akan ruptur. Jika inflamasi tidak terjadi terus menerus maka penebalan dari PVAT juga akan berkurang.

Kelompok tikus DLDP merupakan kelompok tikus yang diberikan perlakuan pada penelitian ini. Pada kelompok ini tikus diberikan pakan sama seperti kelompok DL yaitu HFD selain itu tikus juga diberikan darapladib dengan dosis 20 mg/kg berat badan perhari, diberikan dengan cara disonde setiap hari sesuai

dengan waktu masing-masing perlakuan tiap kelompok tikus. Berdasarkan hasil ukur ketebalan PVAT seperti pada **(tabel 5.4)** maka rata-rata ketebalan PVAT untuk kelompok DLDP selama 8 minggu yaitu 494,72 μm dengan nilai terendah yaitu 161,773 μm dan nilai tertinggi yaitu 765,76 μm . Jika dibandingkan dengan dengan rata-rata kelompok kontrol 8 minggu maka rata-rata PVAT pada kelompok DLDP lebih rendah.

Jika dikaitkan dengan asupan pakan tikus berdasarkan **(tabel 5.1)** maka pada kelompok DLDP keduanya mengalami peningkatan asupan pakan setiap bulannya yakni dengan rata-rata asupan pakan 21-15gram/hari. Hal ini sama dengan asupan pakan kelompok dislipidemia. Sedangkan berdasarkan **(gambar 5.2)**, maka tikus mengalami peningkatan berat badan dari awal penelitian dilakukan sampai dibedah hal ini sangat memungkinkan karena asupan pakan tikus meningkat terus sehingga berat badan tikus juga bertambah. Rata-rata peningkatan berat badan tikus yaitu 90,5 gram untuk kelompok DLDP 8 minggu dan 161,8 gram untuk kelompok DLDP 16 minggu.

Sementara itu berdasarkan hasil perhitungan profil lipid yang telah dilakukan, didapatkan hasil kelompok DLDP pada minggu ke-8 yaitu kadar kolesterol total sebesar 81,366 mg/dl, kadar LDL sebesar 60,337 mg/dl, kadar HDL sebesar 20,017 mg/dl dan pada minggu ke-16 yaitu kadar kolesterol total sebesar 101,956 mg/dl, kadar LDL sebesar 56,509 mg/dl, kadar HDL sebesar 21,400 mg/dl. Jika hasil ini dibandingkan dengan kelompok normal maka kadar kolesterol dan LDL mengalami peningkatan dan kadar HDL mengalami penurunan. Hasil ini hampir serupa dengan kelompok dislipidemia sehingga bisa dikatakan bahwa tikus mengalami dislipidemia.

Bersasarkan hasil hitung, rata-rata ketebalan PVAT kelompok DLDP 16 minggu yaitu sebesar 388,25 μm dengan nilai terendah yaitu 173,59 μm dan nilai tertinggi sebesar 689,55 μm . Dari hasil ini rata-rata ketebalan PVAT dari kedua Kelompok ini maka terjadi perbedaan ketebalan PVAT pada kedua kelompok dimana pada kelompok DLDP-8 lebih tebal dibandingkan dengan kelompok DLDP-16. Dari sini bisa dapat dijelaskan bahwa pemberian darapladib dalam jangka lama tentunya mempunyai dampak yang lebih besar yaitu ketebalan PVAT akan semakin berkurang oleh sebab itu ketebalan PVAT pada kelompok DLDP-16 lebih rendah dibandingkan kelompok DLDP-8.

Ketebalan PVAT pada kelompok ini jika dibandingkan dengan kelompok dislipidemia (DL) maka PVAT kelompok DLDP lebih tipis. Dari sini dapat dikatakan bahwa pemberian darapladib mempunyai efek terhadap ketebalan PVAT. Sedangkan ketebalan PVAT kelompok DLDP dibanding kelompok kontrol negatif maka kelompok DLDP-8 memiliki rata-rata PVAT lebih tebal dari kelompok kontrol negatif sedangkan kelompok DLDP-16 memiliki rata-rata ketebalan PVAT lebih tipis dari kelompok kontrol negatif. Jika dikaitkan dengan kelompok kontrol negatif maka ketebalan PVAT kelompok DLDP-8 hampir mendekati dengan kelompok kontrol negatif baik yang 8 minggu maupun 16 minggu. Sedangkan kelompok DLDP-16 memiliki ketebalan PVAT lebih rendah hal ini dikarenakan pemberian darapladib lebih lama sehingga terjadi penurunan ketebalan PVAT.

6.5 Ketebalan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) pada Setiap Kelompok

Tikus

Berdasarkan data hasil penelitian yang sudah dianalisis menggunakan statistik parametrik dengan software SPSS versi 16 yaitu *Repeated ANOVA*, dapat

disimpulkan bahwa pada tingkat kepercayaan 95%, pemberian darapladib terhadap ketebalan PVAT tidak bermakna atau tidak signifikan karena $p > 0,05$ ($p = 0,916$) sehingga tidak dapat dilakukan uji post hoc lebih lanjut. Sebelum dilakukan Repeated ANOVA, pada penelitian ini dilakukan uji normalitas menggunakan metode Shapiro-Wilk dengan hasil p-value pada kolom Sig. ditemukan nilai $p > 0,05$ dengan tingkat kepercayaan 95%, sehingga didapatkan sebaran data yang normal pada ketebalan PVAT di penelitian ini. Selain itu dilakukan uji homogenitas untuk melihat sebaran data yang homogen. Dalam penelitian ini didapatkan data ketebalan PVAT memiliki sebaran data yang homogen ($p > 0,05$) dengan tingkat kepercayaan 95%. Walaupun data hasil uji analisis pada penelitian ini menunjukkan hasil yang tidak bermakna atau tidak signifikan namun jika dilihat berdasarkan hasil rata-rata ketebalan PVAT yang telah diukur terdapat penurunan ketebalan PVAT, yaitu pada kelompok yang diberikan darapladib selama 8 minggu ataupun 16 minggu lebih rendah dibandingkan dengan ketebalan PVAT pada kelompok dislipidemia dan pada kelompok yang diberikan darapladib memiliki ketebalan PVAT mendekati normal.

6.6 Implikasi Dalam Bidang Kedokteran

Manfaat pemberian darapladib dalam penghambatan progresivitas aterosklerosis melalui penghambatan ketebalan PVAT dapat dibuktikan dengan hasil penelitian ini. Berdasarkan hasil analisis data menggunakan repeated anova, darapladib tidak signifikan dalam menurunkan ketebalan PVAT namun dari rata-rata ketebalan PVAT dapat ditarik kesimpulan bahwa pemberian darapladib berpengaruh dalam menurunkan ketebalan PVAT sebagai upaya pencegahan terjadinya aterosklerosis pada penderita dislipidemia. Penelitian lebih lanjut

diperlukan untuk menentukan dosis dan waktu yang tepat untuk menghambat proses aterosklerosis.

6.7 Keterbatasan Penelitian

Terdapat beberapa faktor yang menjadi kendala dalam pelaksanaan penelitian yang bertujuan melihat efek darapladib terhadap ketebalan PVAT pada tikus *Sprague-Dawley* Yang diberikan *High Fat Diet*. Penelitian *in vivo* menggunakan hewan coba memiliki keterbatasan dalam pemilihan hewan coba yang sesuai untuk penelitian karena adanya variasi genetik dalam satu spesies hewan. Selain itu variasi bentuk PVAT yang berbeda setiap tikus juga menjadi keterbatasan dalam penelitian ini.

