

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian Darapladib terhadap kadar Ox-LDL plasma pada tikus Sprague-Dawley yang diberi HFD. Darapladib merupakan inhibitor Lp-PLA₂ temuan *GlaxoSmithKline* (GSK) yang sedang dikembangkan sebagai obat dari aterosklerosis. Lp-PLA₂ merupakan enzim proaterogenik yang utamanya diproduksi oleh makrofag (Zalewski dan Macphee, 2005) sehingga penghambatannya, salah satunya melalui pemberian Darapladib merupakan salah satu target intervensi yang menjanjikan dalam bidang pengobatan aterosklerosis. Lp-PLA₂ berperan dalam modifikasi oksidatif dari LDL menjadi Ox-LDL plasma (Tsimikas, et al., 2007). Salah satu tanda dari penurunan aktivitas Lp-PLA₂, seperti yang disebabkan oleh pemberian Darapladib adalah adanya penurunan kadar Ox-LDL plasma. Hal ini dapat terjadi oleh karena terdapat korelasi positif antara aktivitas Lp-PLA₂ dengan kadar Ox-LDL plasma (Garg, et al., 2015). Penelitian ini menggunakan metode pemberian HFD untuk membuat model dislipidemia pada tikus Sprague-Dawley. Tikus Sprague-Dawley digunakan karena sifatnya yang tenang sehingga memudahkan dalam memberikan perlakuan (Johnson, 2012). Sifat ini sangat cocok dengan pembuatan kondisi dislipidemia yang memerlukan waktu sangat panjang. Kelompok tikus ini kemudian dibagi menjadi 2 serial waktu, yaitu 8 minggu dan 16 minggu untuk mengetahui efek lama pemberian Darapladib terhadap kadar Ox-LDL plasma tikus Sprague-Dawley yang diberi HFD.

6.1 HFD sebagai pemicu terjadinya kondisi Dislipidemia

Pemberian HFD pada tikus akan mengakibatkan peningkatan kadar total kolesterol dan kadar LDL/VLDL plasma tikus. Menurut **Tabel 5.3**, kadar kolesterol total kelompok tikus yang diberi diet standar (N8 dan N16) berturut-turut adalah 72.799 mg/dL dan 56.560 mg/dL. Kadar kolesterol total kelompok yang diberi HFD (DL8 dan DL16) berturut-turut adalah 115.565 mg/dL dan 117.774 mg/dL. Kadar LDL/VLDL kelompok tikus yang diberi diet standar (N8 dan N16) berturut-turut adalah 49.831 mg/dL dan 19.241 mg/dL. Kadar LDL/VLDL kelompok yang diberi HFD (DL8 dan DL16) berturut-turut adalah 88.196 mg/dL dan 102.142 mg/dL. Terdapat kenaikan kadar kolesterol total dan kadar LDL/VLDL pada kelompok yang diberikan HFD oleh karena HFD dapat meningkatkan kadar kolesterol total tikus melalui mekanisme penurunan katabolisme LDL (Gardner & Shoback, 2008). Penurunan katabolisme LDL akan menyebabkan kadar LDL tetap tinggi pada plasma dan akan menyebabkan terjadinya kadar total kolesterol plasma. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Gupta, et al. pada tahun 2015 yang menyatakan bahwa pemberian HFD pada tikus akan mengakibatkan peningkatan kadar total kolesterol dan LDL/VLDL plasma tikus.

Selain berefek pada kadar total kolesterol dan LDL/VLDL, HFD juga berpengaruh terhadap kadar HDL. Menurut **Tabel 5.3**, kadar HDL kelompok tikus yang diberi diet standar (N8 dan N16) berturut-turut adalah 34.739 mg/dL dan 35.767 mg/dL. Kadar HDL kelompok yang diberi HFD (DL8 dan DL16) berturut-turut adalah 8.364 mg/dL dan 18.145 mg/dL. Kadar HDL kelompok tikus yang diberikan HFD memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan kadar HDL kelompok tikus yang diberi diet standar. Hal ini disebabkan oleh karena pemberian HFD dapat menurunkan kadar HDL melalui mekanisme peningkatan *clearance*

HDL. (Goldberg, 2013). Adanya peningkatan *clearance* akan mengakibatkan turunnya kadar HDL pada plasma. Hal ini didukung dengan pernyataan pada penelitian yang telah dilakukan oleh Gupta, et al. pada tahun 2015 bahwa pemberian HFD pada tikus akan mengakibatkan penurunan kadar HDL plasma tikus. Dapat disimpulkan bahwa pemberian HFD pada penelitian ini memenuhi target yang diharapkan, dimana pemberian HFD mengakibatkan peningkatan dari kadar total kolesterol dan LDL/VLDL serta penurunan dari kadar HDL tikus Sprague-Dawley.

6.2 Kadar Ox-LDL plasma pada Kelompok Tikus *Sprague-Dawley* yang diberi Diet Standar

Selain pada kelompok tikus yang diberikan HFD, Ox-LDL plasma juga didapatkan pada kelompok tikus yang diberi diet standar. Pada Gambar 5.4 rata-rata hasil pengukuran kadar Ox-LDL plasma pada tiap kelompok, dapat dilihat nilai terendah kadar Ox-LDL plasma pada kelompok yang diberi diet standar terdapat pada kelompok N8 dengan nilai sebesar 0,215 ng/mL. Nilai tertinggi kadar Ox-LDL plasma pada kelompok yang diberi diet standar terdapat pada kelompok N16 dengan nilai sebesar 0,489 ng/mL sedangkan rata-rata kadar Ox-LDL plasma pada kelompok yang diberi diet standar adalah sebesar 0,352 ng/mL. Terdapatnya kadar Ox-LDL plasma pada kelompok yang diberi diet standar dapat disebabkan oleh karena sebenarnya jejas endotel dan proses inflamasi juga terjadi pada keadaan normal. Walaupun demikian, terjadinya inflamasi ini masih dalam tingkat yang tidak membahayakan tubuh dan tetap terkontrol secara baik (Kumar, et al., 2007). Teori juga diperkuat oleh penelitian yang telah dilakukan oleh Zelzer, et al pada tahun 2015 yang menunjukkan bahwa Ox-LDL plasma juga terdapat pada hewan coba tikus Sprague-Dawley yang diberi pakan standar, dengan nilai kadar

Ox-LDL plasma sebesar 6.1 ± 2.5 ng/mL. Adanya perbedaan kadar Ox-LDL plasma pada penelitian ini dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Zelzer kemungkinan disebabkan oleh perbedaan jenis kelamin tikus Sprague-Dawley yang digunakan, komposisi pakan standar, dan lamanya penelitian yang dilakukan.

Usia juga memegang peranan dalam peningkatan kadar Ox-LDL plasma. Pada Gambar rata-rata hasil pengukuran kadar Ox-LDL plasma pada tiap kelompok (**Gambar 5.4**) dapat dilihat bahwa kelompok yang diberi diet standar selama 8 minggu memiliki kadar Ox-LDL plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberi diet standar selama 16 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa usia yang makin tua berbanding lurus dengan peningkatan kadar Ox-LDL plasma. Namun demikian, hasil ini berbeda dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Zuliani, et al pada tahun 2013. Pada penelitiannya, Zuliani menyatakan bahwa usia yang makin tua berbanding terbalik dengan peningkatan kadar Ox-LDL plasma. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh karena pada penelitiannya, Zuliani menggunakan sampel dari manusia dengan usia diatas 65 tahun dengan kecenderungan memiliki *intake* diet yang rendah. Hal ini berbeda pada penelitian ini dimana sampel yang digunakan, yaitu tikus Sprague-Dawley walaupun berusia tua namun mengalami *intake* pakan yang konstan bahkan cenderung meningkat. Adanya peningkatan *intake* pakan inilah yang mengakibatkan peningkatan kadar Ox-LDL plasma pada sampel penelitian ini.

Seperti telah disinggung sedikit sebelumnya, *intake* pakan memiliki pengaruh dalam peningkatan kadar Ox-LDL plasma. Gambar *intake* pakan (**Gambar 5.1**) pada kelompok yang diberi diet normal menunjukkan pola *intake* yang cenderung meningkat. Terjadinya peningkatan *intake* pakan pada kelompok

yang diberi diet normal menunjukkan berhasilnya proses adaptasi hewan coba terdapat lingkungan serta pakan yang diberikan selama penelitian. Adanya peningkatan *intake* pakan memberikan kontribusi pada terjadinya kenaikan kadar Ox-LDL plasma. Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Hubert pada tahun 2000 tentang perbandingan parameter biokimia antara tikus Sprague-Dawley yang mengalami peningkatan intake diet rendah lemak dengan tikus Sprague-Dawley yang mengalami restriksi diet rendah lemak. Salah satu parameter biokimia, yaitu kolesterol total ternyata mengalami peningkatan pada kelompok tikus Sprague-Dawley dengan peningkatan intake diet rendah lemak. Tingginya kadar kolesterol total akan mempercepat proses pembentukan Ox-LDL plasma (Kumar, et al., 2007) dengan cara mempercepat proses modifikasi oksidatif dari Ox-LDL plasma.

Faktor lain yang dapat memengaruhi peningkatan kadar Ox-LDL plasma adalah berat badan (BB). Gambar rata-rata BB tikus (**Gambar 5.2**) pada kelompok yang diberi diet normal menunjukkan pola BB yang cenderung meningkat pada kelompok yang diberi diet normal selama 16 minggu (N16), walaupun terdapat sedikit penurunan BB pada kelompok yang diberi diet normal selama 8 minggu (N8). Terdapat nilai peningkatan BB kurang lebih sebesar 54,5 gram pada kelompok N16. Adanya peningkatan BB pada kelompok yang diberi diet normal menunjukkan berhasilnya proses adaptasi hewan coba terhadap lingkungan serta pakan yang diberikan selama penelitian. Adanya peningkatan BB secara berlebihan atau biasa disebut obesitas merupakan salah satu faktor penyebab keadaan dislipidemia. Seperti yang kita ketahui, dislipidemia merupakan salah satu penyebab terjadinya kenaikan kadar Ox-LDL plasma melalui mekanisme percepatan dari modifikasi oksidatif Ox-LDL plasma (Kumar, et al., 2007). Dengan

kata lain dapat disimpulkan bahwa adanya peningkatan BB turut berkontribusi dalam terjadinya kenaikan kadar Ox-LDL plasma.

Selain faktor usia, *intake* pakan, dan BB, profil lipid juga berpengaruh dalam peningkatan kadar Ox-LDL plasma pada tikus *Sprague-Dawley*. Gambar rata-rata profil lipid tikus (**Gambar 5.3**) menunjukkan bahwa kelompok yang diberi diet standar memiliki kadar kolesterol total, HDL, dan LDL/VLDL yang normal. Hal ini disebabkan oleh karena pakan standar yang digunakan dalam kelompok perlakuan normal mengandung sangat sedikit lemak sehingga mengakibatkan rendahnya profil lipid. Teori ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Jia, et al pada tahun 2013 dan Octifani dan Kusmiyati pada tahun 2012. Pada penelitian yang telah dilakukan Jia didapatkan bahwa kadar HDL kelompok perlakuan yang diberi diet standar lebih tinggi dibandingkan dengan kadar HDL kelompok yang diberi HFD. Kadar HDL kelompok yang diberi diet standar adalah sebesar 56,844 mg/dL sedangkan kadar HDL kelompok yang diberi HFD adalah sebesar 46, 017 mg/dL. Pada penelitian yang dilakukan oleh Octifani dan Kusmiyati didapatkan bahwa kadar LDL/VLDL kelompok yang diberi diet standar lebih rendah dibandingkan dengan kadar LDL/VLDL kelompok yang diberi HFD dengan nilai masing-masing adalah 11,50 mg/dL dan 94, 43 mg/dL.

6.3 Kadar Ox-LDL plasma pada Kelompok Tikus *Sprague-Dawley* yang diberi *High Fat Diet* (HFD)

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, pemberian HFD dapat menyebabkan kenaikan kadar Ox-LDL plasma. Pada Gambar rata-rata hasil pengukuran kadar Ox-LDL plasma tiap kelompok (**Gambar 5.4**), dapat dilihat rata-rata kadar Ox-LDL plasma pada kelompok DL8 adalah kurang lebih sebesar 1,935 ng/mL dan pada kelompok DL16 adalah sebesar kurang lebih 2,022 ng/mL. Kadar

Ox-LDL plasma pada kelompok perlakuan yang diberi HFD memiliki nilai terbesar dibandingkan kelompok lain oleh karena HFD akan memicu terjadinya keadaan dislipidemia. Pada keadaan dislipidemia, terjadi akumulasi dari LDL yang selanjutnya akan mengalami perubahan oksidatif menjadi Ox-LDL plasma (Kumar, et al., 2007). Hal inilah yang akan memicu peningkatan kadar Ox-LDL plasma pada hewan coba.

Selain jenis pakan, salah satu faktor yang memegang peranan dalam peningkatan kadar Ox-LDL plasma adalah usia. Pada Gambar rata-rata hasil pengukuran kadar Ox-LDL plasma pada tiap kelompok (**Gambar 5.4**) dapat dilihat bahwa kelompok yang diberi HFD selama 8 minggu memiliki kadar Ox-LDL plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberi HFD selama 16 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa usia yang makin tua berbanding lurus dengan peningkatan kadar Ox-LDL plasma. Namun demikian hasil ini memiliki perbedaan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Zuliani, et al pada tahun 2013. Dalam penelitiannya Zuliani menyatakan bahwa makin tuanya usia akan berbanding terbalik dengan peningkatan kadar Ox-LDL plasma. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh karena pada penelitiannya, sampel yang digunakan Zuliani adalah manusia berusia diatas 65 tahun dan yang cenderung memiliki *intake* diet yang rendah. Hal ini berbeda pada penelitian ini dimana sampel yang digunakan, yaitu tikus Sprague-Dawley walaupun berusia tua namun mengalami *intake* pakan yang konstan bahkan cenderung meningkat serta dalam jumlah besar. Selain itu, jenis pakan yang diberikan pada kelompok perlakuan ini adalah HFD yang memiliki komposisi lemak tinggi. Adanya peningkatan intake pakan serta jenis pakan yang tinggi lemak inilah yang akan mengakibatkan sampel pada penelitian ini memiliki kadar Ox-LDL plasma yang tinggi pada usia yang lebih tua.

Tingkat intake pakan juga memiliki pengaruh dalam meningkatkan kadar Ox-LDL plasma. Gambar *intake* pakan (**Gambar 5.1**) pada kelompok yang diberi HFD menunjukkan pola *intake* yang cenderung sama. Relatif samanya *intake* pakan pada kelompok yang diberi HFD menunjukkan kecocokan jenis pakan yang diberikan pada hewan coba serta berhasilnya proses adaptasi hewan coba terdapat lingkungan selama penelitian. Pemberian HFD pada penelitian ini berpengaruh pada meningkatnya kadar Ox-LDL plasma hewan coba oleh karena HFD akan meningkatkan akumulasi dari prekursor Ox-LDL plasma, yaitu LDL (Kumar, et al., 2007). Hal ini dibuktikan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Zelzer, et al pada tahun 2015 yang menunjukkan lebih tinggiya kadar Ox-LDL plasma pada model tikus Sprague-Dawley yang diberi HFD, yaitu sebesar 6.9 ± 1.6 ng/mL bila dibandingkan dengan kadar Ox-LDL plasma model tikus Sprague-Dawley yang diberi diet standar, yaitu sebesar 6.1 ± 2.5 ng/mL. Adanya perbedaan kadar Ox-LDL plasma pada penelitian ini dengan penelitan yang telah dilakukan oleh Zelzer kemungkinan disebabkan oleh perbedaan jenis kelamin tikus Sprague-Dawley yang digunakan, komposisi pakan standar, dan lamanya penelitian yang dilakukan.

Untuk melengkapi penjelasan yang telah ada, pada paragraf ii akan dipaparkan tentang data dari Berat Badan (BB) tikus. Gambar rata-rata BB tikus (**Gambar 5.2**) pada kelompok yang diberi HFD menunjukkan pola BB yang cenderung meningkat. Terdapat nilai peningkatan BB kurang lebih sebesar 78,40 gram pada kelompok DL8 dan peningkatan sebesar kurang lebih sebesar 173,37 gram pada kelompok DL16. Adanya peningkatan BB pada kelompok yang diberi HFD menunjukkan berhasilnya proses adaptasi hewan coba terhadap lingkungan serta pakan yang diberikan selama penelitian. Adanya peningkatan BB turut

berkontribusi dalam terjadinya kenaikan kadar Ox-LDL plasma. Hal ini disebabkan terjadinya peningkatan BB secara berlebihan atau biasa disebut obesitas merupakan salah satu faktor penyebab keadaan dislipidemia (Sorace, et al., 2013). Seperti yang kita ketahui, dislipidemia merupakan salah satu penyebab terjadinya kenaikan kadar Ox-LDL plasma melalui mekanisme percepatan dari modifikasi oksidatif Ox-LDL plasma (Kumar, et al., 2007).

Profil lipid juga berpengaruh dalam peningkatan kadar Ox-LDL plasma pada tikus *Sprague-Dawley*. Gambar rata-rata profil lipid tikus (**Gambar 5.3**) menunjukkan bahwa kelompok yang diberi HFD memiliki kadar kolesterol total dan LDL/VLDL tertinggi dibandingkan dengan kelompok lain. Hal ini disebabkan oleh karena HFD yang digunakan mengandung komposisi lemak yang tinggi sehingga mengakibatkan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL/VLDL. Selain itu tingginya kadar lemak dalam tubuh akan meningkatkan kadar FFA plasma. Peningkatan kadar FFA akan meningkatkan produksi dari VLDL. VLDL kemudian akan mentransfer TG menuju LDL dan HDL. Hal ini akan menyebabkan peningkatan pembentukan LDL dan peningkatan *clearance* dari HDL (Goldberg, 2013). Teori ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Jia, et al pada tahun 2013 dan Octifani dan Kusmiyati pada tahun 2012. Pada penelitian yang telah dilakukan Jia didapatkan bahwa kadar HDL kelompok perlakuan yang diberi diet standar lebih tinggi dibandingkan dengan kadar HDL kelompok yang diberi HFD. Kadar HDL kelompok yang diberi diet standar adalah sebesar 56,844 mg/dL sedangkan kadar HDL kelompok yang diberi HFD adalah sebesar 46, 017 mg/dL. Pada penelitian yang dilakukan oleh Octifani dan Kusmiyati didapatkan bahwa kadar LDL kelompok yang diberi diet standar lebih rendah dibandingkan dengan

kadar LDL kelompok yang diberi HFD dengan nilai masing-masing adalah 11,50 mg/dL dan 94, 43 mg/dL.

6.4 Kadar Ox-LDL plasma pada Kelompok Tikus *Sprague-Dawley* yang diberi *High Fat Diet* (HFD) dan Darapladib

Lp-PLA₂ berperan dalam menurunkan kadar Ox-LDL plasma. Pada Gambar rata-rata hasil pengukuran kadar Ox-LDL plasma pada tiap kelompok (**Gambar 5.4**), dapat dilihat rata-rata kadar Ox-LDL plasma pada kelompok DLDP8 adalah kurang lebih sebesar 0.329 ng/mL dan pada kelompok DLDP16 adalah sebesar kurang lebih 0.686 ng/mL. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok yang diberi HFD dan Darapladib memiliki rata-rata kadar Ox-LDL plasma yang rendah, bahkan hampir mendekati kadar Ox-LDL plasma kelompok perlakuan yang diberi diet normal. Hal ini memperkuat teori yang telah ditunjukkan dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Wilensky, et al pada tahun 2008 menunjukkan bahwa Darapladib dapat menurunkan kadar Ox-LDL plasma dengan ditandai menurunnya tingkat hidrolisis dari produk turunan Ox-LDL plasma, yaitu Lyso-PC. Kelompok DLDP 16 memiliki kadar Ox-LDL lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok DLDP8. Hal ini bisa jadi disebabkan pemberian Darapladib selama 16 minggu telah melewati dosis terapi sehingga tidak memiliki efek seperti yang terlihat pada kelompok DLDP8.

Usia juga merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kadar Ox-LDL plasma. Pada Gambar rata-rata hasil pengukuran kadar Ox-LDL plasma pada tiap kelompok (**Gambar 5.4**) dapat dilihat bahwa kelompok yang diberi HFD dan DP 8 minggu memiliki kadar Ox-LDL plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberi HFD dan DP selama 16 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa makin tua usia, kadar Ox-LDL plasma akan semakin

meningkat. Pernyataan ini didukung oleh teori yang dinyatakan Koenig, et al. ada tahun 2006 yang menyatakan bahwa usia yang tinggi berbanding lurus dengan distribusi Lp-PLA₂. Namun demikian, hasil ini berbeda dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Zuliani, et al pada tahun 2013. Pada penelitiannya, Zuliani menyatakan bahwa usia yang makin tua berbanding terbalik dengan peningkatan kadar. Ox-LDL plasma. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh karena pada penelitiannya Zuliani menggunakan sampel manusia dengan usia diatas 65 tahun dengan kecenderungan memiliki *intake* diet yang rendah. Hal ini berbeda pada penelitian ini dimana sampel yang digunakan, yaitu tikus Sprague-Dawley walaupun memiliki usia tua namun mengalami *intake* pakan yang konstan bahkan cenderung meningkat. Selain itu, diberikannya HFD yang memiliki komposisi tinggi lemak juga menyebabkan peningkatan kadar Ox-LDL plasma walaupun kadar Ox-LDL plasma kelompok yang diberi HFD dan DP lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi HFD tanpa DP.

Besarnya *intake* pakan juga berperan dalam menentukan kadar Ox-LDL plasma. Gambar *intake* pakan (**Gambar 5.1**) pada kelompok yang diberi HFD dan Darapladib menunjukkan pola *intake* yang cenderung sama. Relatif samanya *intake* pakan pada kelompok yang diberi HFD dan Darapladib menunjukkan kecocokan jenis pakan yang diberikan pada hewan coba serta berhasilnya proses adaptasi hewan coba terdapat lingkungan selama penelitian. Pemberian HFD pada penelitian ini menyebabkan peningkatan kadar Ox-LDL plasma hewan coba. Hal ini disebabkan oleh karena HFD akan meningkatkan akumulasi dari prekursor Ox-LDL plasma, yaitu LDL (Kumar, et al., 2007). Teori ini didukung dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Zelzer, et al pada tahun 2015 yang menunjukkan bahwa kadar Ox-LDL plasma pada model tikus Sprague-Dawley

yang diberi HFD memiliki nilai yang lebih tinggi, yaitu sebesar 6.9 ± 1.6 ng/mL bila dibandingkan dengan kadar Ox-LDL plasma model tikus Sprague-Dawley yang diberi diet standar, yaitu sebesar 6.1 ± 2.5 ng/mL. Adanya perbedaan kadar Ox-LDL plasma pada penelitian ini dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Zelzer kemungkinan disebabkan oleh perbedaan jenis kelamin tikus Sprague-Dawley yang digunakan, komposisi pakan standar, dan lamanya penelitian yang dilakukan.

Selain *intake*, berat badan (BB) juga berpengaruh dalam menentukan kadar Ox-LDL plasma. Gambar rata-rata BB tikus (**Gambar 5.2**) pada kelompok yang diberi HFD dan Darapladib menunjukkan pola BB yang cenderung meningkat. Terdapat nilai peningkatan BB kurang lebih sebesar 90,50 gram pada kelompok DLDP8 dan peningkatan sebesar kurang lebih sebesar 161,20 pada kelompok DLDP16. Adanya peningkatan BB pada kelompok yang diberi HFD menunjukkan berhasilnya proses adaptasi hewan coba terhadap lingkungan serta pakan yang diberikan selama penelitian. Terjadinya peningkatan BB secara berlebihan atau biasa disebut obesitas merupakan salah satu faktor penyebab keadaan dislipidemia (Sorace, et al., 2013). Seperti yang kita ketahui, dislipidemia merupakan salah satu penyebab terjadinya kenaikan kadar Ox-LDL plasma melalui mekanisme percepatan dari modifikasi oksidatif Ox-LDL plasma (Kumar, et al., 2007). Dengan kata lain dapat disimpulkan bahwa adanya peningkatan BB turut berkontribusi dalam terjadinya kenaikan kadar Ox-LDL plasma.

Selain usia, *intake* pakan dan BB, profil lipid juga memegang peranan dalam peningkatan kadar Ox-LDL plasma. Gambar rata-rata profil lipid tikus (Gambar 5.3) menunjukkan bahwa kelompok yang diberi HFD dan DP memiliki kadar profil lipid yang berbeda dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi

HFD tanpa DP. Hal ini disebabkan oleh karena Lp-PLA₂ merupakan salah satu faktor yang berperan penting dalam perubahan profil lipid (Silva, et al.,2013) sehingga penghambatannya melalui Darapladib akan berdampak pada kadar profil lipid.

Berdasarkan uji *Repeated* ANOVA yang telah dilakukan, dapat disimpulkan pada selang kepercayaan 95 % terdapat perbedaan signifikan kadar Ox-LDL plasma pada kelompok perlakuan DLDP8 dan DLDP16 ($p=0,000$). Hal ini membuktikan bahwa Darapladib berpengaruh terhadap penurunan kadar Ox-LDL plasma pada kelompok perlakuan yang diberi HFD dan Darapladib selama 8 minggu dan 16 minggu. Dapat disimpulkan bahwa hasil dari penelitian tentang efek Darapladib terhadap kadar Ox-LDL plasma pada tikus Sprague-Dawley yang diberi HFD menunjukkan kesesuaian dengan hipotesis dan teori-teori yang digunakan sebagai dasar dari penelitian ini.

6.5 Hasil Analisis Perbedaan Kadar Ox-LDL plasma pada Masing-masing Kelompok Perlakuan

Untuk mengetahui perbedaan kadar Ox-LDL plasma pada masing-masing kelompok perlakuan, dilakukan uji *Post Hoc* dengan metode *Tukey*. Hasil analisis uji *Post Hoc* metode *Tukey* menunjukkan adanya perbedaan signifikan ($p<0,05$) kadar Ox-LDL plasma antara kelompok yang diberikan HFD dengan kelompok perlakuan. Adanya perbedaan signifikan tersebut disebabkan oleh karena kadar Ox-LDL plasma kelompok yang diberikan HFD cenderung jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Hal ini didukung teori yang dipaparkan oleh Kumar, et al pada tahun 2007 bahwa Ox-LDL plasma lebih banyak terekspresi pada keadaan dislipidemia dan aterosklerosis.

Hasil analisis uji *Post Hoc* metode *Tukey* juga menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan ($p > 0,05$) kadar Ox-LDL plasma antara kelompok yang diberi pakan standar dan kelompok yang diberi HFD. Tidak adanya perbedaan signifikan dari hasil uji *Post Hoc* antara kelompok yang diberkani pakan standar dan kelompok yang diberikan HFD dapat disebabkan oleh karena kadar Ox-LDL plasma kelompok perlakuan mendekati kadar Ox-LDL plasma kelompok yang diberikan pakan standar. Hal ini juga menunjukkan kebenaran dari teori bahwa Darapladib berpengaruh dalam menurunkan kadar Ox-LDL plasma melalui mekanisme inhibisi Lp-PLA₂ (Boekholdt, et al., 2008) sehingga mengakibatkan kadar Ox-LDL plasma hewan coba kelompok perlakuan menurun mendekati kadar Ox-LDL plasma kelompok yang diberi pakan standar

Hal lain yang bisa dilihat dari uji *Post Hoc* metode *Duncan* adalah tidak ditemukannya perbedaan signifikan antara kadar Ox-LDL plasma kelompok DL8 dan DL16, yang berarti bahwa kadar Ox-LDL plasma pada kelompok perlakuan yang diberi HFD selama 8 minggu tidak jauh berbeda dengan kelompok perlakuan yang diberi HFD selama 16 minggu.

6.6 Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran

Penelitian ini memberikan hasil bahwa pemberian Darapladib berpengaruh terhadap penurunan kadar Ox-LDL plasma pada tikus Sprague-Dawley model dislipidemia. Dengan demikian, Darapladib dapat dipertimbangkan penggunaanya sebagai salah satu terapi aterosklerosis. Namun demikian, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui toksisitas, dosis, serta efek samping pemberian Darapladib baik pada hewan coba maupun manusia.

6.7 Keterbatasan Penelitian

Variasi genetik antar individu hewan coba merupakan salah satu keterbatasan dalam penelitian ini oleh karena dapat memengaruhi hasil pengukuran kadar Ox-LDL plasma. Pengukuran kadar Ox-LDL plasma yang ideal adalah dengan menggunakan metode pengulangan pengambilan sampel dalam 1 individu. Walaupun demikian hingga saat ini metode pengambilan sampel Ox-LDL plasma yang dapat membiarkan tikus tetap hidup setelah proses pengambilan selesai masih belum ada di Indonesia. Keterbatasan lain adalah hanya diberikannya Darapladib secara *single dose*, sehingga efek dari dosis pemberian Darapladib tidak dapat diukur melalui penelitian ini.



