

**Pengaruh Ekstrak Kedelai (*Glycine max*) terhadap Derajat
Lesi Aterosklerosis**

**Studi eksperimental pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar
yang Diinduksi Diet Kuning Telur**

Karya Tulis Ilmiah
untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Diajukan oleh
Eka Handika Septistalia Anggraeni
012065171

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2010

KARYA TULIS ILMIAH

**Pengaruh Ekstrak Kedelai (*Glycine max*) terhadap Derajat
Lesi Aterosklerosis**

**Studi eksperimental pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar
yang Diinduksi Diet Kuning Telur**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Eka Handika Septistalia Anggraeni

01.206.5171

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 15 April 2010
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

dr. H. Joko Wahyu, M.Kes

Pembimbing II

dr. Hj. Qathrunnada Djam'an, M.Si. Med

Anggota Tim Penguji

dr. HM. Agus Suprijono, M.Kes

dr. H. Muhtarom, M.Kes

Semarang, April 2010

Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan

Dr. dr. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, Sp. And

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Alhamdulillah robbil 'alamin, puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “ **Pengaruh Ekstrak Kedelai (*Glycine max*) terhadap Derajat Lesi Aterosklerosis** ” sebagai sebagian persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

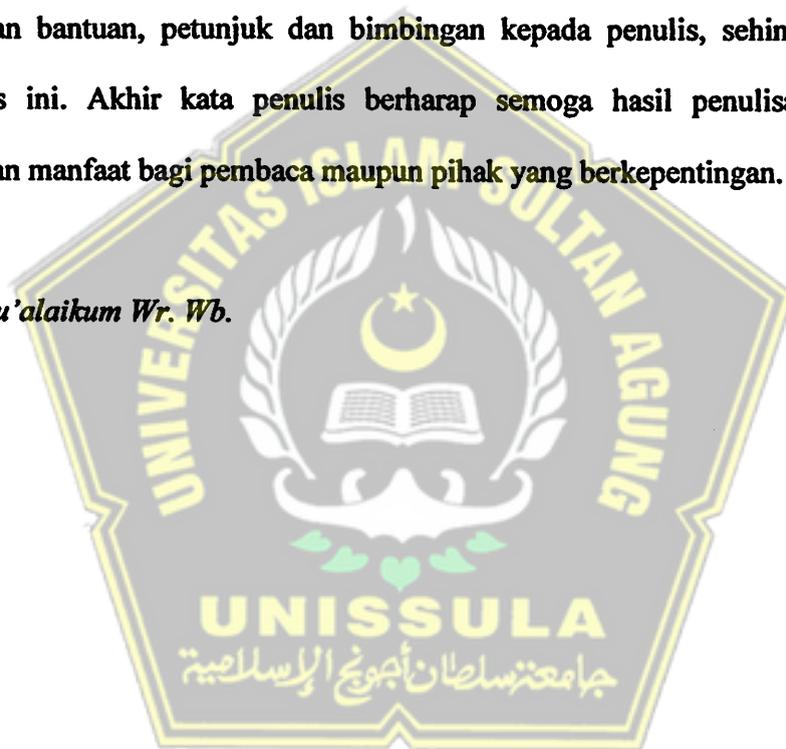
Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak, antara lain kepada :

1. DR. dr. Taufiq R. Nasihun, M.Kes., Sp.And, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberi ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian ini.
2. dr. H. Joko Wahyu, M.Kes dan dr. Hj. Qathrunnada Djam'an, M.Si. Med selaku Dosen Pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu untuk memberi ilmu, perhatian, dan dengan sabar memberikan bimbingan pada pelaksanaan dan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. dr. H. Muhtarom, M. Kes dan dr. HM. Agus Suprijono, M. Kes, selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menguji Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. Hadi Sarosa, M.Kes., selaku Koordinator Kegiatan Ilmiah dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

5. Kedua orang tua penulis, yang memberikan dukungan baik moral, materiil dan do'a yang tiada henti-hentinya.
6. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan, dorongan dan motivasi.

Semoga Allah berkenan membalas budi baik bagi semua pihak yang telah memberikan bantuan, petunjuk dan bimbingan kepada penulis, sehingga tersusun karya tulis ini. Akhir kata penulis berharap semoga hasil penulisan ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca maupun pihak yang berkepentingan.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.



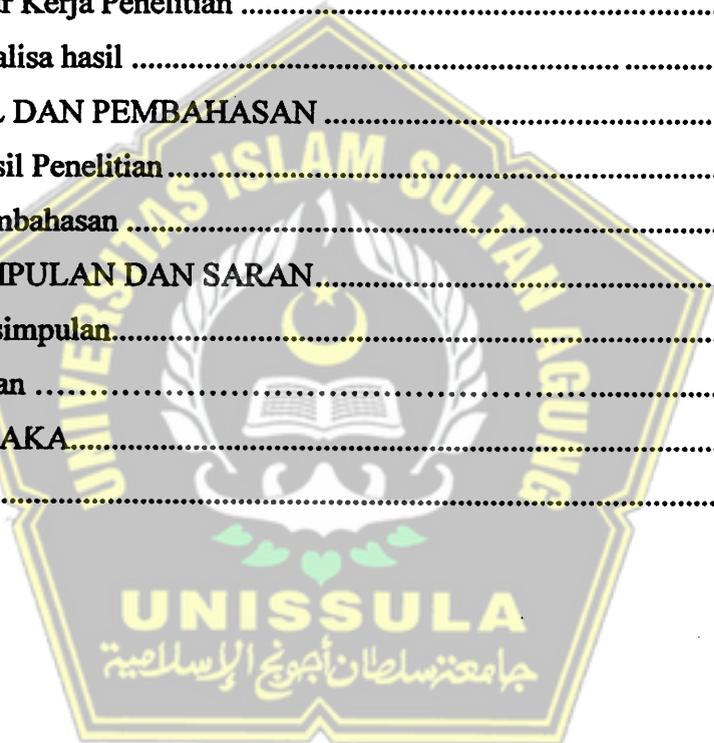
Semarang, 17 Februari 2010

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
INTISARI.....	x
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Aterosklerosis.....	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Faktor Resiko.....	5
2.1.3. Patogenesis.....	7
2.2. Pembuluh Darah.....	14
2.3. Ekstrak Kedelai.....	17
2.4. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kedelai terhadap Derajat Lesi Aterosklerosis.....	20
2.5. Hewan Percobaan.....	23
2.6. Kerangka Teori.....	25
2.7. Kerangka Konsep.....	26
2.8. Hipotesis.....	26

BAB III. METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	27
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	27
3.3. Populasi dan Sampel	28
3.4. Instrumen Penelitian	30
3.5. Cara penelitian	30
3.6. Tempat dan waktu	32
3.7. Alur Kerja Penelitian	33
3.8. Analisa hasil	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1. Hasil Penelitian.....	35
4.2. Pembahasan	39
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	44
5.1. Kesimpulan.....	44
5.2. Saran	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN.....	47



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. faktor resiko aterosklerosis	7
Tabel 4.1 derajat lesi aterosklerosis pada kelompok-kelompok perlakuan dalam penelitian.....	36
Tabel 4.2 uji Mann Whitney.....	38



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Proses Pembentukan Aterosklerosis..... 14



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penilaian Derajat Lesi Aterosklerosis *menurut American Heart Association*

Lampiran 2. Hasil Uji non Parametrik SPSS

Lampiran 3. Mean Derajat Lesi Aterosklerosis

Lampiran 4. Gambar Lesi Aterosklerosis dibawah Mikroskop Pembesaran 400 kali

Lampiran 5. Surat Penelitian



INTISARI

Aterosklerosis merupakan penimbunan kolesterol dalam pembuluh darah. Aterosklerosis dapat terjadi karena gaya hidup yang tidak sehat sehingga LDL meningkat. Ekstrak kedelai (*Glycine max*) dapat digunakan sebagai alternatif tindakan preventif terhadap terjadinya aterosklerosis karena efeknya terhadap penurunan LDL. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kedelai terhadap derajat lesi aterosklerosis dengan dosis 0,9 mg dan 1,8 mg pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar.

Jenis penelitian adalah eksperimental laboratorium dengan rancangan Post Test Randomized Control Group Design. Subjek penelitian menggunakan 24 tikus putih jantan galur wistar berumur 3 bulan dengan berat \pm 200 gram. Subjek penelitian dibagi dalam 4 kelompok. Kelompok I, diberi pakan standar dan aqua, kelompok II diberi pakan standar, kuning telur itik dan aqua, kelompok III diberi pakan standar, kuning telur itik, ekstrak kedelai dosis 0,9 mg dan aqua, kelompok IV diberi pakan standar, kuning telur itik, ekstrak kedelai 1,8 mg dan aqua. Perlakuan diberikan 3 minggu dan penilaian derajat lesi aterosklerosis menggunakan kriteria *The American Heart Association Committee on Vascular Lesions*. Data diolah menggunakan Kruskal-Wallis dan Mann Whitney.

Hasil penelitian didapatkan $p=0,001$ ($p<0,05$) yang menunjukkan ada perbedaan signifikan pada satu pasangan kelompok atau lebih dan dilanjutkan dengan uji post-hoc Mann Whitney, yang menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok I dan kelompok II ($p=0,007$), kelompok II dan kelompok III ($p=0,004$), kelompok II dan kelompok IV ($p=0,004$), sedangkan pada kelompok III dan IV ($p=0,174$) tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Kesimpulannya adalah ada pengaruh ekstrak kedelai (*Glycine max*) terhadap penurunan derajat lesi aterosklerosis.

Kata kunci: penurunan derajat lesi aterosklerosis, ekstrak kedelai (*Glycine max*)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Aterosklerosis merupakan penyakit yang melibatkan aorta, cabang-cabang arteri besar, dan arteri sedang (Wilson, 2006). Aterosklerosis dapat terjadi karena gaya hidup manusia yang tidak sehat. Dewasa ini telah dilakukan banyak penelitian dalam upaya preventif dan kuratif terhadap aterosklerosis. Salah satunya adalah menggunakan kedelai dan olahannya. Kedelai (*Glycine max*), mengandung senyawa flavonoid yang bersifat estrogen like sehingga dapat memberikan proteksi pada pembuluh darah (Heinnermen 2003).

Penyakit jantung koroner dapat dicegah dengan melakukan tindakan preventif terhadap terjadinya aterosklerosis. Selama ini, sebagian besar kasus penyakit jantung koroner ditangani dengan menggunakan obat-obatan. Namun, apabila penelitian ini berhasil membuktikan bahwa ekstrak kedelai (*Glycine max*) mempunyai efek anti-aterosklerosis maka ekstrak kedelai (*Glycine max*) dapat digunakan sebagai alternatif dalam usaha pencegahan penyakit jantung koroner.

Penelitian terhadap terjadinya aterosklerosis dan pencegahannya telah banyak dilakukan misalnya penelitian yang dilakukan oleh

Potter (Heinnermen, 2003). Namun, penelitian yang dilakukan lebih menitikberatkan pada penurunan kolesterol darah, khususnya kadar LDL darah, yang dapat memicu terjadinya aterosklerosis. Selain itu, Potter menggunakan protein kedelai murni dan tepung kedelai sebagai bahan penurun kolesterol dalam penelitiannya. Sehingga, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai derajat keparahan aterosklerosis yang diamati secara histopatologis dengan diintervensi menggunakan ekstrak kacang kedelai (*Glycine max*).

Aterosklerosis dipicu oleh tingginya kadar kolesterol LDL. LDL ini bisa melekat di tunika intima arteri dan difagosit oleh makrofag sehingga membentuk sel busa. Reaksi ini juga dapat menimbulkan proliferasi otot polos dan perlekatan trombosit yang akan menambah ketebalan plak aterosklerosis (Schoen & Cotran, 2007). Ekstrak kedelai (*Glycine max*) mengandung senyawa 'phytochemicals' (Heinnermen, 2003). Selain itu, ekstrak kedelai (*Glycine max*) juga mengandung isoflavon dalam jumlah yang relatif besar. Dalam 1 gram protein kedelai, terkandung 3,5 mg isoflavon. Isoflavon diyakini mempunyai efek anti-aterosklerosis, anti-osteoporosis dan estrogenic (Winarsi, 2005). Diharapkan dengan efek anti-aterosklerosis dapat mencegah terjadinya aterosklerosis sebagai faktor resiko penyakit jantung koroner. Dalam penelitian ini digunakan kuning telur itik karena mengandung lemak lebih banyak daripada kuning telur ayam (Anonim, 2009).

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Apakah ada pengaruh ekstrak kedelai (*Glycine max*) terhadap derajat lesi aterosklerosis pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi diet kuning telur ?”

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan umum

1.3.1.1 Untuk mengetahui pengaruh ekstrak kedelai (*Glycine max*) terhadap derajat lesi aterosklerosis pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi diet kuning telur itik.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui derajat lesi aterosklerosis pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi diet kuning telur itik tanpa pemberian ekstrak kedelai (*Glycine max*).

1.3.2.2 Untuk mengetahui derajat lesi aterosklerosis pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi diet

kuning telur itik dengan pemberian ekstrak kedelai (*Glycine max*) dosis 1,8 mg dan 0,9 mg.

1.3.2.3 Untuk mengetahui perbedaan pengaruh ekstrak kedelai terhadap derajat lesi aterosklerosis pada dosis 1,8 mg dan 0,9 mg.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pendukung untuk penelitian-penelitian yang telah dilakukan.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan masyarakat tentang manfaat ekstrak kedelai (*Glycine max*) dan dapat digunakan sebagai tindakan preventif terhadap kenaikan kadar kolesterol yang dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

2.1.1 Definisi

Aterosklerosis merupakan keadaan pembuluh darah yang lumennya terdapat deposit-deposit plak (ateroma) kekuningan mengandung kolesterol, bahan lipoid dan lipofag terbentuk di dalam intima dan media interna arteri sedang dan besar (Dorland, 2002). Aterosklerosis juga melibatkan proses proliferasi sel otot polos vaskuler dan fibroblast (Sander, 2004). Atherosclerosis tidak menyerang arteriol dan tidak melibatkan sirkulasi vena (Wilson, 2005).

Definisi lain menyatakan bahwa aterosklerosis ditandai dengan lesi intima yang disebut ateroma atau plak ateromatosa atau fibrofatty plaques, yang menonjol ke dalam dan menyumbat lumen pembuluh, memperlemah media dibawahnya, dan mungkin mengalami penyulit serius (Schoen & Cotran, 2007).

2.1.2 Faktor Resiko

Perkembangan aterosklerosis disebabkan oleh banyak faktor. Berbagai faktor yang menyokong perkembangan aterosklerosis

tersebar luas pada penduduk di negara-negara maju, sehingga hanya anak-anak yang dapat terhindar dari penyakit ini (Wilson, 2006).

Faktor resiko aterosklerosis dapat dibagi menjadi faktor yang konstitusional (yang tidak dapat diubah) dan yang dapat diubah. Faktor konstitusional mencakup usia, jenis kelamin dan genetik (Schoen & Cotran, 2007).

Usia memiliki pengaruh dominan. Aterosklerosis biasanya belum nyata secara klinis sampai usia pertengahan atau lebih, saat lesi di arteri mulai mencederai organ. Antara usia 40 dan 60 tahun, insiden infark miokardium meningkat lima kali lipat (Schoen & Cotran, 2007).

Predisposisi familial terhadap aterosklerosis kemungkinan bersifat poligenik. Pada sebagian kasus, predisposisi tersebut berkaitan dengan berkumpulnya sekelompok faktor resiko lain, misalnya hipertensi, atau diabetes, sedangkan pada yang lain, predisposisi tersebut berkaitan dengan kelainan genetik dalam metabolisme lipoprotein yang menyebabkan kadar lemak darah sangat tinggi, seperti hiperkolesterolemia familial (Schoen & Cotran, 2007).

Tabel 2.1. Faktor resiko aterosklerosis

Faktor Resiko Untuk Aterosklerosis	
Resiko Mayor	Resiko Minor
<i>Tidak dapat dimodifikasi</i>	
Pertambahan usia Lelaki Riwayat keluarga Kelainan genetik	Kegemukan Kurang gerak Stres(kepribadian tipe 'A') Defisiensi estrogen pasca menopause
<i>Dapat dikendalikan</i> Hiperlipidemia Hipertensi Merokok Diabetes	Asupan karbohidrat tinggi Lipoprotein (a) Asupan lemak tak jenuh yang diperkeras (trans) Chlamydia pneumoniae

(Schoen & Cotran, 2007)

2. 1. 3 Patogenesis

Aterosklerosis merupakan penyakit yang memiliki dampak klinis yang sangat luas. Oleh karena itu, banyak dilakukan upaya untuk mengungkap kausanya (Schoen & Cotran, 2007)

.Konsep hipotesis yang dikenal sekarang ini adalah menganggap bahwa aterosklerosis merupakan salah satu penyakit infeksi dan aterosklerosis berawal dari jejas pada endotel vaskular. Jejas ini dapat disebabkan karena merokok, hipertensi, diabetes melitus, peningkatan

kadar LDL (Low Density Lipoprotein), penurunan HDL (High Density Lipoprotein), dan hyperhomocystinemia (Mc.Cance & Huether, 2006).

Titik sentral hipotesis ini adalah :

- Jejas endotel kronis, biasanya samar, yang menyebabkan disfungsi endotel, menimbulkan peningkatan permeabilitas, peningkatan leukosit dan kemungkinan trombosis.
- Merembesnya lipoprotein ke dalam dinding pembuluh, terutama LDL dengan kandungan kolesterol yang tinggi.
- Modifikasi lipoprotein pada lesi oleh oksidasi.
- Melekatnya monosit darah dan leukosit lain ke endotel, diikuti oleh migrasi ke dalam intima dan bertransformasi menjadi makrofag dan sel busa.
- Melekatnya trombosit.
- Pengeluaran faktor dari trombosit, makrofag atau sel vaskular yang menyebabkan migrasi sel otot polos dari media ke dalam intima.
- Proliferasi sel otot polos di intima, dan pengeluaran matriks ekstrasel sehingga terjadi kumulasi kolagen dan proteoglikan.
- Peningkatan penimbunan lemak di dalam sel (makrofag dan sel otot polos) dan luar sel.

Secara rinci, aterosklerosis dimulai dari adanya jejas endotel kronis atau berulang. Pada manusia, lesi dini dimulai di tempat yang endotelnya secara morfologis utuh. Penyebab spesifik disfungsi endotel belum diketahui secara pasti. Namun, faktor-faktor yang diduga terkait dengan hal ini antara lain adalah turunan asap rokok yang beredar dalam darah, homosistein, dan mungkin virus atau agen infeksi lainnya. Namun, dua faktor yang diduga mempunyai peranan penting dalam aterosklerosis adalah gangguan hemodinamik yang menyertai fungsi sirkulasi normal dan efek negatif dari hiperkolesterolemia (Schoen & Cotran, 2007).

Hiperlipidemia kronis terutama hiperkolesterolemia, dapat secara langsung mengganggu fungsi sel endotel melalui peningkatan pembentukan radikal bebas oksigen yang mendeaktivasi nitrat oksida, faktor pelepas endotel utama. Selain itu, terjadi penimbunan lipoprotein di dalam intima di tempat yang permeabilitas endotelnya meningkat. Perubahan kimiawi yang dipicu oleh radikal bebas yang dihasilkan dalam makrofag atau sel endotel di dinding arteri akan menghasikan LDL teroksidasi (termodifikasi). LDL teroksidasi dapat:

- Ditelan oleh makrofag melalui scavenger receptor (reseptor penyapu), sehingga dapat terbentuk sel busa
- Meningkatkan akumulasi monosit pada lesi

- Merangsang pengeluaran faktor pertumbuhan dan sitokin
- Bersifat sitotoksik bagi sel endotel dan sel otot polos
- Dapat menyebabkan disfungsi sel endotel

Monosit dan makrofag juga memegang peranan penting dalam terjadinya aterosklerosis. Sel ini:

- Melekat pada endotel di awal pembentukan aterosklerosis melalui molekul perekat endotel spesifik yang terbentuk di permukaan sel endotel disfungsional.
- Bermigrasi di antara sel endotel untuk masuk ke intima.
- Berubah menjadi makrofag dan dengan 'rakus' menelan lipoprotein, terutama LDL teroksidasi sehingga menjadi sel busa (Schoen & Cotran, 2007).

Makrofag juga menghasilkan interleukin 1, tumor necrosis factor-alpha (TNF α), interferon γ , toxic oxygen radicals dan heat shock proteins (Mc.Cance & Huether, 2006). Beberapa kemokin yang dikeluarkan oleh makrofag (misalnya: monocyte chemoattractant protein 1) dapat semakin merekrut leukosit ke dalam plak. Makrofag menghasilkan spesies oksigen toksik yang juga menyebabkan oksidasi LDL di lesi, dan sel ini mengeluarkan faktor pertumbuhan yang mungkin berperan menyebabkan oksidasi LDL di lesi, dan sel ini mengeluarkan faktor pertumbuhan yang mungkin berperan dalam

proliferasi sel otot polos. Limfosit T (baik CD4+ maupun CD8+) juga terdapat di ateroma namun perannya belum jelas (Mc.Cance & Huether, 2006).

Menurut *The American Heart Association Committee on Vascular Lesions* lesi aterosklerotik dibagi menjadi enam fase. Sistem klasifikasi ini mengaitkan fase klinik evolusi plak dengan tipe lesi yang tampak secara patologis. Klasifikasi tersebut mencakup:

- Lesi aterosklerotik tipe I

Lesi aterosklerotik tipe I atau lesi inisial memperlihatkan perubahan paling dini yang pertama kali bisa terdeteksi secara mikroskopik dan kimiawi. Secara seluler ditandai dengan penambahan sejumlah sel busa di tunika intima arteri dan penebalan adaptif tunika intima, terutama di regio yang mudah terkena.

- Lesi aterosklerotik tipe II

Lesi tipe II (garis lemak) berupa garis-garis, bercak atau bintik berwarna kuning di permukaan intima arteri. Gambaran mikroskopik aterosklerotik tipe II terdiri atas sel busa berlapis, miosit berisi butiran lemak, sejumlah besar makrofag tanpa butiran lemak, sel limfosit T dan sel mast di tunika intima, disertai butiran heterogen lipid ekstrasel. Garis lemak mulanya

terdiri atas makrofag, monosit dan limfosit T yang mengandung sel busa yang bergabung dengan sejumlah sel miosit. Tahapan pembentukan garis lemak meliputi:

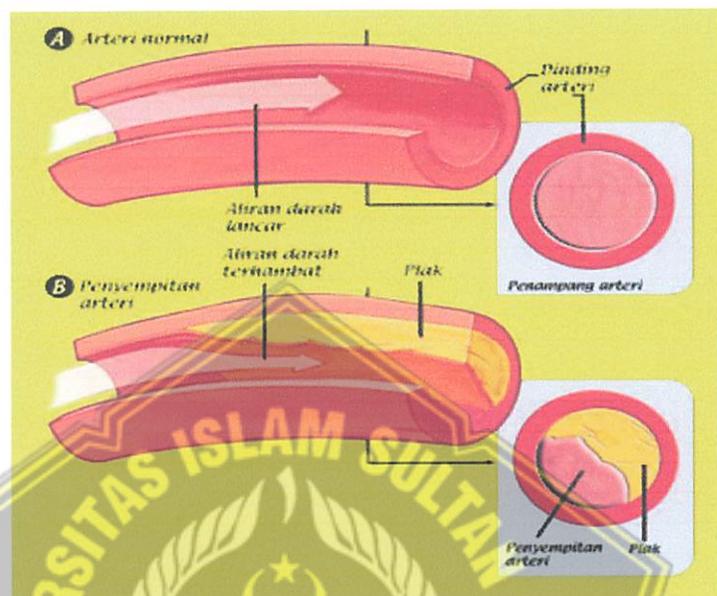
- Migrasi miosit yang distimulasi oleh PDGF, FGF 2 dan TGF
- Aktivasi sel T yang diperantarai oleh TNF, IL 2 dan GMCSF
- Pembentukan sel busa yang diperantarai oleh LDL-oks, MCSF, TNF, IL 1
- Adherensi dan agregasi platelet yang dirangsang oleh integrin, P-selektin, fibrin, tromboksan A2, faktor jaringan dan faktor lain yang bertanggung jawab terhadap adherensi dan migrasi leukosit.
- Lesi aterosklerotik tipe III
 - Lesi tipe III (intermedia, transisional, preateroma) merupakan jembatan morfologis dan kimiawi antara lesi tipe II dan lesi tipe lanjut (tipe IV). Gambaran histopatologisnya khas, ditandai timbunan butiran dan partikel lipid ekstrasel yang identik dengan lesi tipe II, di sekitar lapisan miosit di era tertentu yang mengalami penebalan adaptif tunika intima. Timbunan lipid yang lebih banyak dan tebal terletak tepat di

bawah lapisan makrofag dan sel busa, menggantikan matriks dan serabut proteoglikan intersel, serta mendorong dan memisahkan miosit.

- Lesi aterosklerotik tipe lanjut (IV, V dan VI)

Pada lesi tipe lanjut yang terbagi menjadi tipe IV, V dan VI, terdapat deposit lipid ekstrasel yang cukup besar untuk merusak intima, juga terjadi mekanisme trombotik yang lebih menonjol dalam mempercepat terjadinya aterosklerosis. Sedangkan pada stadium yang amat lanjut, deposit lipid yang memodifikasi tunika media dan adventitia dibawahnya. Lesi fase ini cenderung membentuk sumbat fibrosa yang memisahkan lesi dengan lumen arteri. Sumbat fibrosa menutupi campuran leukosit, lipid dan debris yang membentuk inti nekrotik. Pinggiran lesi meluas akibat adhesi dan masuknya lekosit yang terus berlangsung. Faktor utama yang berhubungan dengan akumulasi makrofag meliputi MCSF, MCP-1 dan LDL-oks. Inti nekrotik merupakan akibat terjadinya apoptosis dan nekrosis, peningkatan aktivitas proteolitik dan akumulasi lipid. Sumbat fibrosa terbentuk akibat meningkatnya aktivitas PDGF, TGF, IL 1, TNF dan

osteopontin, serta berkurangnya degradasi jaringan ikat (MFDU, 2005)



Gambar 2.1. Proses pembentukan aterosklerosis

2.2 Pembuluh darah

Pembuluh darah terdiri dari arteri, arteriol, kapiler, venula dan vena. Tiap-tiap tipe pembuluh darah tersebut mempunyai peran sendiri-sendiri terhadap fungsi sirkulasi. Sirkulasi merupakan suatu fungsi untuk melayani kebutuhan jaringan, untuk mentranspor nutrisi ke jaringan, untuk mentranspor produk-produk yang tidak berguna, untuk menghantarkan hormon dari satu bagian tubuh ke bagian tubuh yang lain, dan secara umum, untuk memelihara lingkungan yang sesuai dalam seluruh cairan jaringan agar bisa bertahan hidup secara optimal dan untuk fungsi sel-sel (Guyton & Hall, 2008).

Fungsi arteri adalah untuk mentranspor darah di bawah tekanan tinggi ke jaringan. Oleh karena itu, arteri mempunyai dinding vaskular yang kuat, dan darah mengalir dengan cepat di arteri (Guyton & Hall, 2008). Secara histologis, arteri menunjukkan susunan lapisan sebagai berikut:

- Tunika intima, terdiri dari endotel sebelah dalam, lapisan subendotelial terdiri dari jaringan ikat dan membran elastika interna.
- Tunika media, terutama terdiri dari serat-serat muskular polos sirkular. Serat-serat elastika halus tercampur diantaranya.
- Tunika adventisia, terdiri dari jaringan ikat, di dalamnya terdapat serat-serat kecil dan pembuluh-pembuluh darah. Pembuluh darah tersebut disebut *vasa vasorum* atau pembuluh darah dari pembuluh darah (Eroschenko, 2003).

Terdapat 2 jenis jaringan ikat penyusun dinding arteri. Pertama adalah jaringan ikat kolagen, berfungsi untuk menahan regangan karena tekanan darah yang tinggi saat dicurahkan dari jantung. Kedua adalah serat elastin, berfungsi untuk menjadikan dinding pembuluh darah elastis sehingga bisa mengembang seperti balon saat menampung curahan jantung pertama kali (Sherwood, 2004).

Arterioli merupakan cabang-cabang kecil terakhir dari sistem arteri dan berfungsi sebagai katup kendali dimana darah dikeluarkan ke dalam kapiler. Arterioli memiliki dinding otot kuat yang mampu menutup arterioli atau untuk melakukan dilatasi. Sehingga, arterioli dapat mengubah aliran darah ke kapiler sebagai respon terhadap kebutuhan jaringan (Guyton & Hall, 2008).

Fungsi kapiler adalah untuk pertukaran cairan, zat makanan, elektrolit, hormon dan bahan lainnya antara darah dan cairan intersisial. Dinding kapiler sangat tipis dan permeabel untuk zat bermolekul kecil (Guyton & Hall, 2008). Dinding kapiler terdiri dari sel endotel yang rata. Di dinding ini juga tidak terdapat otot polos ataupun jaringan ikat (Sherwood, 2004). Diameter dinding kapiler juga sangat sempit. Hal ini menyebabkan sel darah merah hanya bisa lewat satu per satu dan sedikit mengalami perubahan bentuk karena tekanan dinding kapiler (Sherwood, 2004).

Venula mengumpulkan darah dari kapiler. Venula secara bertahap akan bergabung menjadi vena yang semakin besar. Sedangkan vena, berfungsi sebagai saluran penampung untuk mengangkut darah dari jaringan kembali ke jantung. Karena tekanan di sistem vena sangat rendah, dinding vena sangat tipis. Dinding vena yang tipis ini memiliki otot yang memungkinkan vena dapat berkontraksi dan berdilatasi (Guyton & Hall, 2008). Namun, dinding

vena tidak terlalu elastis. Hal ini disebabkan jaringan ikat kolagen yang lebih banyak dan kandungan jaringan ikat elastin lebih sedikit (Sherwood, 2004). Secara histologis, vena menunjukkan bagian-bagian sebagai berikut:

- Tunika intima, terdiri dari endotel dan lapisan sangat tipis serat-serat kolagen dan elastin halus yang bersatu dengan jaringan ikat dari tunika media.
- Tunika media, terdiri dari lapisan tipis serat muskular polos yang tersusun sirkular terpendam tidak erat dalam jaringan ikat.
- Tunika adventisia, terdiri dari lapisan lebar jaringan ikat (Eroschenko, 2003).

2.3 Ekstrak kedelai

Taksonomi kedelai adalah sebagai berikut:

- Nama ilmiah : *Glycine max*
- Species : *max*
- Genus : *Glycine*
- Sub-famili : *Papilionoideae*
- Famili : *Leguminosae*
- Ordo : *Polypetales*
- Kelas : *Dycotyledonae*

- Sub-divisi : *Angiospermae*
- Divisi : *Spermatophyta*
- Kingdom : *Plantae*

Kedelai mengandung senyawa kimia yang disebut phytochemicals. Phytochemicals dapat menurunkan kadar kolesterol sehingga mampu mengurangi resiko terserang penyakit jantung. Zat kimia lainnya adalah antioksidan yang dapat melindungi sel-sel dari molekul-molekul oksigen bebas yang ganas dan tidak menentu yang dapat merusak sel-sel normal (Heinnermen, 2003).

Kedelai yang telah diolah menjadi bentuk tepung kemudian diekstraksi menggunakan pelarut organik heksan dan metanol hingga dihasilkan preparat isoflavon. Isoflavon kedelai dideteksi dan diuji konsentrasinya menggunakan High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yang menghasilkan puncak-puncak sebanyak 9 buah pada preparat isoflavon kedelai yang menunjukkan keberadaan senyawa isoflavon. Hasil proses kromatografi tersebut menunjukkan kandungan isoflavon jenis daidzein sebesar 0.129 mg/ml atau setara dengan 28.67 mg/100 g berat kering pada sampel kedelai. Kandungan isoflavon jenis genistein ialah sebesar 0.009 mg/ml atau setara dengan 2 mg/100 g berat kering pada sampel kedelai. Potensi antioksidan yang dimiliki isoflavon kedelai diuji dengan menggunakan

metode kandungan total fenol dan aktivitas antioksidan. Kandungan total fenol yang ada dalam ekstrak isoflavon kedelai adalah sebesar 61.01 ppm atau setara dengan 13.56 mg/100 g berat kering. Pengujian aktivitas antioksidan pada isoflavon menghasilkan aktivitas antioksidan sebesar 61.32% pada isoflavon kedelai (Afanndi, 2007).

Ekstrak kedelai banyak mengandung berbagai jenis zat yang bermanfaat dan beberapa diantaranya bersifat sangat unik dalam bahan makanan ini. Zat-zat itu antara lain (Mindell, 2008):

- a. Isoflavon, merupakan senyawa yang sejenis dengan estrogen alami, namun dengan satu perbedaan penting bahwa estrogen kedelai dapat membantu mencegah hormon penyebab kanker (Winarsi, 2005). Kedelai (*Glycine max*) mengandung berbagai jenis isoflavon, diantaranya adalah daidzein, genistein dan glisitein. Isoflavon ini dapat ditemukan dengan tiga glukosida konjugasinya sehingga secara total di dalam kedelai dapat ditemukan 12 jenis isoflavon. Isoflavon tersebut antara lain, daidzein, asetildaidzein, malonildaidzein, genistein, asetilgenistein, malonilgenistein, glisitin, asetilglisitin dan malonilglisitin.

Setelah kedelai (*Glycine max*) dicerna dalam traktus intestinalis, isoflavon akan dihidrolisis oleh glukosidase

intestinal sehingga terbentuk aglikon daidzein, genistein dan glisitein. Sedangkan perubahan isoflavon glukosida menjadi aglikon dikatalisis oleh enzim glukosidase (Winarsi, 2005).

b. Protease inhibitor, disebut juga 'anti-carcinogen universal'. Protease inhibitor yang terdapat pada kedelai adalah *BBI (Bowman Birk Inhibitor)* yang merupakan anticarcinogen potensial.

c. Asam Fitat, merupakan antioksidan yang dapat melindungi biji-bijian dari kerusakan oksidasi radikal bebas yang dapat mengakibatkan mutasi DNA. Asam Fitat merupakan suatu senyawa yang berikatan dengan besi dan senyawa logam lainnya. Di dalam tubuh, apabila besi berikatan dengan oksigen akan mengakibatkan terbentuknya radikal bebas yang dapat menyerang DNA. Asam Fitat dapat mencegah peristiwa ini dengan mengikat besi sehingga tidak bisa berikatan dengan oksigen.

2.4 Pengaruh Pemberian Ekstrak Kedelai terhadap Derajat Lesi Aterosklerosis

Kedelai dapat berperan sebagai penurun kadar kolesterol. Dengan cara ini, kedelai dapat menghambat progresivitas aterosklerosis. Mekanisme penurunan kolesterol oleh kedelai belum diketahui secara pasti. Namun,

terdapat beberapa teori yang mengemukakan hipotesis mengenai mekanisme kerja tersebut, antara lain:

a. Peran isoflavon, penelitian dengan diet tinggi isoflavon ternyata memberikan temuan yang menarik. Isoflavon berpotensi untuk berperan sebagai antioksidan. Potensi antioksidan ini yang mencegah terbentuknya LDL teroksidasi. Selain itu, pada dinding vaskuler, isoflavon mempunyai efek:

- Menghambat proliferasi sel-sel otot polos
- Meningkatkan fungsi sel endotel baik dalam perbaikan ataupun pertumbuhan
- Mencegah terjadinya reaksi inflamasi.

Di samping itu, isoflavon mempunyai mekanisme lain yang sangat kompleks, untuk mencegah terjadinya LDL teroksidasi, yaitu melalui:

- Isoflavon mencegah produksi ROS atau sebagai scavenger ROS.
- Isoflavon menjaga kadar antioksidan endogen dalam lipoprotein misalnya vitamin E dan β -karotene.

- Isoflavon melindungi DNA dari kerusakan oksidatif yang diinduksi H_2O_2 dan asam arakhidonat.
 - Isoflavon berperan dalam perbaikan sel-sel endotel.
 - Isoflavon meningkatkan recovery arteri.
- b. Pengaruh hormon tiroid, penelitian pada binatang menunjukkan bahwa kedelai dapat meningkatkan kadar plasma darah tiroksine, sebuah hormon yang diproduksi oleh kelenjar thyroid, yang pada saat yang sama juga mengurangi kadar kolesterol darah (Heinnerman, 2003). Salah satu mekanisme penurunan konsentrasi kolesterol oleh hormon thyroid adalah dengan meningkatkan kecepatan sekresi kolesterol yang bermakna di dalam empedu dan jumlah kolesterol yang hilang dalam feses. Peningkatan sekresi ini disebabkan oleh peningkatan jumlah reseptor LDL yang diinduksi oleh hormon thyroid pada sel-sel hati yang mengarah pada pemindahan LDL dari plasma dan sekresi LDL selanjutnya oleh sel-sel hati (Guyton, 2008)
- c. Pengaruh asam fitat, zat yang terikat pada zat besi, asam fitik meningkatkan penyerapan tembaga dalam tubuh.

Pada beberapa penelitian kekurangan tembaga selalu berkaitan dengan meningkatnya kadar kolesterol (Heinnerman, 2003). Tembaga merupakan kofaktor enzim $C_{18}\Delta^9$ desaturase. Enzim $C_{18}\Delta^9$ desaturase merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam konversi asam stearic (asam lemak C_{18} tersaturasi) menjadi asam oleat (asam lemak C_{18} tunggal tidak tersaturasi) (Devlin, 2006).

2.5 Hewan Percobaan

Hewan percobaan (tikus putih jantan galur wistar). Taksonomi subjek penelitian adalah:

Kelas : *mamalia*

Ordo : *dentia*

Famili : *muridae*

Subfamily : *murince*

Genus : *rattus*

Species : *Rattus norwegicus*

(Kusumawati, 2004)

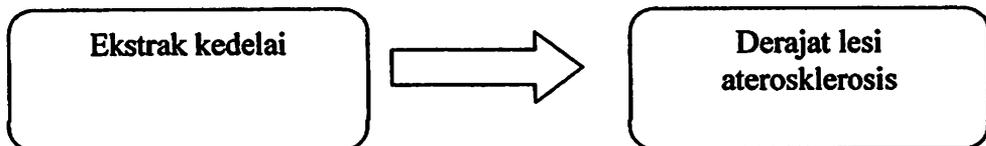
Tikus putih jantan galur wistar berbeda dengan tikus liar. Tikus putih jantan galur wistar lebih cepat dewasa dan mudah berkembang biak. Umur dewasa 3-4 bulan. Berat tikus jantan dewasa 200-250 gr sedangkan betina

dewasa 180-220 gr. Suhu per rectal adalah sekitar 36°C-39°C (Francisca, 1999). Penelitian ini menggunakan tikus jantan oleh karena kadar kolesterolnya tidak terpengaruh variasi hormone (Rahayu, 2005). Telah diketahui bahwa hormone estrogen berpengaruh terhadap kadar kolesterol dalam darah (Ganong, 2002).

Tikus putih jantan galur wistar ini diinduksi dengan diet kuning telur itik karena telur itik memiliki kandungan lemak yang lebih tinggi dari telur ayam. Hampir semua lemak dalam sebutir telur itik terdapat pada bagian kuningnya, mencapai 35 persen, sedangkan di bagian putihnya tidak ada sama sekali. Lemak pada telur terdiri dari trigliserida (lemak netral), fosfolipida (umumnya berupa lesitin), dan kolesterol (Anonim, 2009). Kandungan lemak pada kuning telur itik adalah 14,3 gram per 100 gram dan pada kuning telur ayam adalah 11,5 gram per 100 gram (Anonim, 2009).

Fungsi trigliserida dan fosfolipida bagi tubuh adalah sebagai sumber energi, satu gram lemak menghasilkan 9 kilokalori energi. Lemak dalam telur berbentuk emulsi atau bergabung dengan air (Anonim, 2009).

2.6 KERANGKA KONSEP



2.7 HIPOTESIS

Ada pengaruh ekstrak kedelai (*Glycine max*) terhadap derajat lesi aterosklerosis pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi diet kuning telur.



BAB III

METODE PENELITIAN

1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian Post Test Only Control Group Design.

2. Variable dan Definisi Operasional

2.1 Variabel Penelitian

- Variabel Bebas : ekstrak kedelai (*Glycine max*)
- Variabel terikat : derajat lesi aterosklerotik pada pembuluh darah tikus jantan galus wistar

2.2 Definisi Operasional

- Ekstrak kedelai (*Glycine max*)

Ekstrak kedelai diperoleh dari proses pengekstrakan kedelai (*Glycine max*) mentah yang dilakukan di laboratorium kimia FMIPA UNNES. Dosis yang digunakan pada manusia adalah sebanyak 100 mg dan 50 mg. Sehingga, dosis pada tikus putih galur wistar adalah:

$$\begin{aligned} \text{Dosis 1} &= 0,018 \times 100 \text{ mg} \\ &= 1,8 \text{ mg} \end{aligned}$$

Dosis 2= $0,018 \times 50 \text{ mg}$

= 0,9 mg

Ekstrak kedelai diberikan sekali sehari secara peroral.

Skala: nominal

➤ Derajat lesi aterosklerosis

Lesi aterosklerosis merupakan suatu lesi yang diambil dari aorta abdominal setelah tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet kuning telur itik didekapitasi. Bagian dari aorta abdominal yang diambil meliputi bifurcation aorta dan arteri iliaca. Kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan menggunakan pewarnaan hematoxilin eosin dan menggunakan mikroskop pembesaran 400 kali untuk melihat derajat lesi. Pemeriksaan derajat lesi aterosklerosis dilakukan oleh 2 residen ahli patologi anatomi di Rumah Sakit Karyadi Semarang. Penilaian terhadap derajat lesi aterosklerosis menggunakan kriteria *The American Heart Association Committee on Vascular Lesions* (lampiran 1)

Skala: ordinal

3. Populasi dan Sampel

➤ Populasi

Hewan percobaan yang dipergunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norwegicus*) galur wistar yang dipelihara dan dikembangkan di

Laboratorium biologi UNNES (Universitas Negeri Semarang) pada bulan Februari 2010.

➤ Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar dengan berat ± 200 gram, umur 3 bulan yang dikembangkan di Laboratorium biologi UNNES (Universitas Negeri Semarang) dan memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi:

- Berat badan ± 200 gr
- Tikus galur wistar
- Umur tikus 3 bulan
- Kondisi sehat, aktif dan tidak cacat

Kriteria eksklusi:

- Tikus sudah pernah mendapatkan intervensi lain selain kacang kedelai (*Glycine max*)

Untuk menentukan berapa jumlah tikus putih jantan galur wistar dalam tiap kelompok dapat ditentukan dengan menggunakan ketetapan WHO, yaitu minimal 5 ekor tikus dalam 1 kelompok perlakuan (Kusumawati, 2004). Dalam penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus dan dibagi dalam 4 kelompok perlakuan.

4. Instrument Penelitian

➤ Alat

- Kandang tikus lengkap dengan pakan dan minumannya
- Timbangan tikus Nigushi Scale
- Sonde lambung untuk tikus
- Pisau dan gunting bedah

➤ Bahan

- Kedelai (*Glycine max*)
- Aquadest
- kuning telur
- formalin

5. Cara Penelitian

- Menetapkan populasi terjangkau dan mengambil sample sebanyak 24 ekor tikus jantan galur wistar.
- Cara pemilihan sample adalah dengan metode random sampling. Pertama, tikus yang memenuhi kriteria inklusi diberi nomor. Kemudian, peneliti membuat undian yang berisi nomor urut tikus. Peneliti mengambil undian secara acak hingga memenuhi jumlah masing-masing 6 tikus dalam keempat kelompok.
- Tikus-tikus tersebut dibagi dalam 4 kelompok perlakuan, yaitu sebagai berikut:

Perlakuan I → pakan standart + aqua

Perlakuan II → pakan Standard + aqua + kuning telur itik

Perlakuan III → pakan standart + aqua + kuning telur itik + kedelai ($50 \text{ mg/hari} \times 0,018 = 0,9 \text{ mg/hari}$)

Perlakuan IV → pakan standart + aqua + kuning telur itik + kedelai ($100 \text{ mg/hari} \times 0,018 = 1,8 \text{ mg/hari}$)

- Tikus putih (*Rattus norwegicus*) jantan galur wistar diberi pakan sesuai dengan kelompok percobaannya.
- Setelah 3 minggu paparan dengan diet tinggi kolesterol dengan menggunakan kuning telur itik dan kedelai (*Glycine max*), maka tikus putih jantan galur wistar tersebut didekapitasi.
- Tikus putih jantan galur wistar tersebut dibedah dan diambil aorta abdominalnya.
- Aorta abdominal yang dipotong meliputi daerah bifurcatio aorta dan arteri iliaca.
- Memasukkan aorta abdominal dalam campuran formalin agar tidak merusak jaringan sebelum pembuatan preparat.
- Daerah bifurcatio aorta tersebut dipotong dan dibuat blok paravin
- Daerah bifurcatio aorta abdominal diwarnai dengan pewarnaan hematoxilin eosin dan dibaca dibawah mikroskop pembesaran 400 kali oleh 2 residen ahli patologi anatomi di rumah sakit Karyadi Semarang .

- Mengambil gambar dari mikroskop menggunakan kamera digital di laboratorium fakultas biologi FMIPA UNNES
- Melakukan skoring untuk pengolahan data menggunakan SPSS
 1. Derajat 0 : skor 1
 2. Derajat 1 : skor 2
 3. Derajat 2 : skor 3
 4. Derajat 3 : skor 4
 5. Derajat lanjut : skor 5
- Menentukan perbandingan derajat lesi aterosklerosis pada tiap kelompok aorta abdominal tikus putih jantan galur wistar.

6. Tempat dan Waktu Penelitian

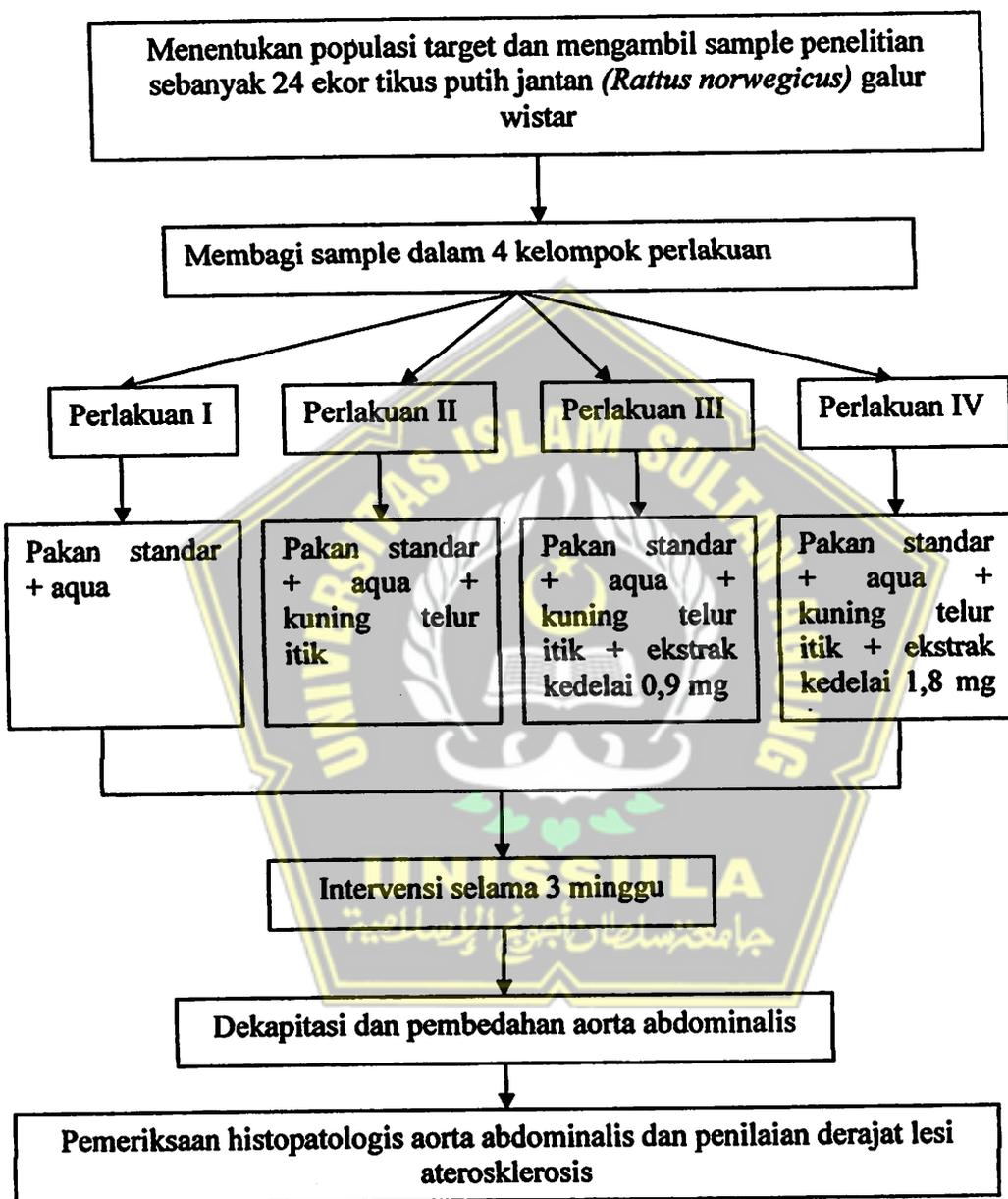
➤ Tempat Penelitian

Pemeliharaan hewan percobaan, pengamatan, perlakuan dilakukan di Laboratorium Biologi FMIPA UNNES. Pengamatan derajat lesi aterosklerosis dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi RS. Karyadi Semarang.

➤ Waktu Penelitian

Januari-Februari 2010

7. Alur Kerja Penelitian



8. Analisis Hasil

Data hasil pengukuran derajat lesi aterosklerosis pada setiap tikus diolah dengan program computer SPSS 15.0 dengan menggunakan uji non-parametric Kruskal-Wallis karena skala pengukuran variable tergantung dan variable bebas merupakan skala kategorikal.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1.HASIL PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas pemberian ekstrak kedelai (*Glycine max*) dengan dosis 0,9 mg dan 1,8 mg terhadap derajat aterosklerosis tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang terdapat di laboratorium biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES). Pengambilan sampel dilakukan dengan cara randomisasi hingga diperoleh sampel penelitian sebanyak 24 ekor tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar berusia 3 bulan dengan berat kurang lebih 200 gram. Sampel tersebut dibagi dalam 4 kelompok perlakuan sehingga dalam masing-masing kelompok perlakuan terdapat 6 ekor tikus.

Pada tabel hasil penelitian dapat diketahui bahwa ada kelompok yang jumlah sampelnya kurang dari 6. Hal ini disebabkan karena ada tikus yang mati selama percobaan, maka pada kelompok perlakuan I (diberi pakan standar), hanya terdapat 4 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar sebagai sample. Begitu pula pada kelompok perlakuan II (diberi pakan standar dan kuning telur itik), hanya terdapat 5 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar sebagai sample.

Masing-masing kelompok diberi perlakuan dengan dosis berbeda-beda sesuai dengan alur penelitian. Pengamatan dilakukan setelah intervensi sesuai

dengan alur penelitian dan pembedahan pasca 3 minggu intervensi. Derajat lesi aterosklerosis yang diperoleh setelah pembedahan aorta abdominalis dan pembacaan di bawah mikroskop pembesaran 400 kali adalah sebagai berikut

Tabel 4.1 Derajat lesi aterosklerosis pada kelompok-kelompok perlakuan dalam penelitian

Nomor urut sample	Perlakuan I	Perlakuan II	Perlakuan Iii	Perlakuan IV
Sample 1	Derajat 0	Derajat III	Derajat I	Derajat 0
Sample 2	Derajat 0	Derajat III	Derajat I	Derajat 0
Sample 3	Derajat 0	Derajat III	Derajat 0	Derajat 0
Sample 4	Derajat 0	Derajat III	Derajat 0	Derajat 0
Sample 5	-	Derajat II	Derajat 0	Derajat 0
Sample 6	-	-	Derajat 0	Derajat 0

Keterangan:

(-) : sample mati dalam penelitian

Derajat 0: bila gambaran histopatologi dalam batas normal yaitu tidak ditemukannya penebalan tunika intima dan sel busa.

Derajat I: bila gambaran histopatologi ditandai dengan penambahan sejumlah sel busa di tunika intima arteri dan penebalan adaptif tunika intima.

Derajat II: bila gambaran histopatologis ditandai dengan garis-garis, bercak atau bintik berwarna kuning di permukaan intima arteri, sel busa berlapis, miosit berisi butiran lemak, sejumlah besar makrofag tanpa butiran

lemak, sel limfosit T dan sel mast di tunika intima, disertai butiran heterogen lipid ekstrasel.

Derajat III: bila gambaran histopatologi ditandai dengan timbunan butiran dan partikel lipid ekstrasel yang identik dengan lesi tipe II, di sekitar lapisan miosit di era tertentu yang mengalami penebalan adaptif tunika intimanya.

Derajat lanjut (IV, V, VI): bila gambaran histopatologis ditandai dengan deposit lipid ekstrasel yang cukup besar untuk merusak intima, juga terjadi mekanisme trombotik yang lebih menonjol.

Dari data diatas diketahui bahwa pada kelompok perlakuan II ditemukan derajat lesi aterosklerotik yang paling berat bila dibandingkan dengan kelompok lain yaitu 4 sample derajat III dan 1 sampel derajat II. Sedangkan pada dosis 0,9 mg ditemukan 2 sample derajat I dan 4 sample derajat 0. pada kelompok perlakuan dosis 1,8 mg semua sampel menunjukkan derajat 0.

Untuk mengetahui efektivitas ekstrak kedelai (*Glycine max*) terhadap penurunan derajat lesi aterosklerosis, perlu dilakukan uji menggunakan SPSS. Skala derajat lesi aterosklerosis dan skala dosis yang digunakan sama-sama menggunakan skala kategorikal. Sehingga, dilakukan uji SPSS menggunakan uji non parametrik *Kruskall-Wallis* (Dahlan, 2004).

Hasil uji analisis *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai sebesar 0,001 ($p < 0,05$), jadi dapat diambil kesimpulan terdapat perbedaan minimal 1 pasang antara kelompok perlakuan. Untuk mengetahui kelompok perlakuan mana yang

mempunyai perbedaan, maka dilakukan analisis *post hoc* dengan uji *Mann-Whitney* dan dikatakan signifikan (ada perbedaan) jika $\text{sig.}(p < 0,05)$ (Dahlan, 2004).

Tabel 4.2 Uji Mann Whitney

Kelompok intervensi	Perlakuan I	Perlakuan II	Perlakuan III	Perlakuan IV
Perlakuan I	-	0,007*	0,221	1,000
Perlakuan II	0,007	-	0,004*	0,004*
Perlakuan III	0,221	0,004*	-	0,174
Perlakuan IV	1,000	0,004*	0,174	-

Keterangan *: ada perbedaan (signifikan)

Dari tabel 4.2 didapatkan hasil bahwa kelompok yang terdapat perbedaan pada kelompok perlakuan I (diinduksi dengan pakan tikus standar) dan kelompok perlakuan II (diinduksi dengan kuning telur itik dan pakan standar tikus) dengan $p=0,007$ ($p < 0,05$), kelompok perlakuan II terhadap kelompok perlakuan III yang diinduksi dengan dosis ekstrak kedelai 0,9 mg dengan $p= 0,004$ ($p < 0,05$) dan kelompok perlakuan II dengan kelompok perlakuan yang menggunakan dosis ekstrak kedelai 1,8 mg $p= 0,004$ ($p < 0,05$). Sedangkan antara kelompok perlakuan I terhadap dosis 0,9 mg tidak terdapat perbedaan yang signifikan karena $p= 0,221$ ($p > 0,05$). Hasil ini juga dijumpai dalam perbandingan antara kelompok perlakuan I terhadap kelompok perlakuan IV karena $p= 1,000$ ($p < 0,05$). Perbandingan antara kelompok intervensi dosis ekstrak kedelai 0,9 mg dan dosis 1,8 mg juga tidak signifikan karena $p= 0,174$ ($p > 0,05$).

4.2.PEMBAHASAN

Dari hasil pengolahan data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai $p= 0,001$ ($p<0,05$), hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan bermakna minimal 1 pasang kelompok perlakuan. Untuk mengetahui pasangan kelompok yang memiliki signifikansi bermakna, maka dilakukan analisa post hoc menggunakan uji Mann Whitney (Dahlan, 2004). Dari hasil penelitian, didapatkan bahwa derajat lesi aterosklerosis yang paling tinggi adalah pada kelompok kontrol positif. Perbedaan secara signifikan ditunjukkan antara kontrol positif dan kelompok perlakuan dengan menggunakan ekstrak kedelai dosis 0,9 mg dan 1,8 mg. Namun antara dosis 0,9 mg dan 1,8 mg tidak terdapat perbedaan bermakna. Sehingga dapat disimpulkan, bahwa ekstrak kedelai (*Glycine max*) efektif dalam menurunkan derajat lesi aterosklerosis. Namun, perbedaan dosis tidak mempengaruhi derajat lesi.

Pada kelompok perlakuan II yang diinduksi dengan kuning telur bebek dan pakan standar tikus, menunjukkan hasil perbedaan bermakna terhadap kelompok perlakuan I yang hanya memperoleh pakan standar. Kandungan lemak telur itik adalah sebesar 14,3 gram per 100 gram, lebih tinggi bila dibandingkan dengan lemak telur ayam yang hanya 11, 5 gram per 100 gram (Anonim, 2009). Hampir semua lemak dalam sebutir telur itik terdapat pada bagian kuningnya, mencapai 35 persen, sedangkan di bagian putihnya tidak-ada sama sekali. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Remi Sulistyو pada tahun 2008, bahwa

pemberian 10-15 cc kuning telur itik per hari selama 2 minggu berturut-turut dapat membentuk lesi aterosklerotik tipe inisial atau derajat I sampai derajat III. Hasil penelitian ini pun menunjukkan hal yang sama bahwa pemberian kuning telur itik sebanyak 10-15 cc per hari selama 3 minggu berturut-turut menunjukkan lesi aterosklerotik tipe III pada 4 sampel aorta abdominalis tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar, dan lesi aterosklerosis tipe II pada 1 sampel yang lain.

Lesi aterosklerotik yang terbentuk pada tikus kelompok perlakuan II timbul akibat adanya, jejas endotel kronis yang disebabkan oleh LDL. Hal ini dapat mengakibatkan disfungsi endotel dan meningkatnya permeabilitas vaskuler. Akibat peningkatan permeabilitas vascular yang meningkat, lipoprotein terutama LDL dapat merembes keluar dan terjadilah proses oksidasi. LDL teroksidasi ini dapat menarik monosit darah dan leukosit lain ke endotel, diikuti oleh migrasi ke dalam tunika intima dan bertransformasi menjadi makrofag dan sel busa. Aktivitas kemokin dari leukosit dan trombosit yang melekat dapat meningkatkan akumulasi kolagen, proteoglikan dan lemak. Sehingga terjadilah lesi aterosklerosis. Dimulai dari derajat I, yang ditandai dengan penambahan jumlah sel busa dan penebalan adaptif tunika intima, hingga derajat III, yang ditandai oleh sel busa berlapis, miosit berisi butiran lemak, sel limfosit T dan sel mast di tunika intima disertai dengan butiran heterogen lipid ekstrasel (Schoen & Cotran, 2007).

Pada kelompok perlakuan III yang diinduksi dengan pakan standar tikus, kuning telur itik dan ekstrak kedelai (*Glycine max*) dosis 0,9 mg menunjukkan perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan II yang hanya diinduksi dengan kuning telur dan pakan standar tikus. Pada uji SPSS didapatkan nilai $p=0,004$ ($p < 0,05$), yang menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan III dan perlakuan II. Dari hasil pengamatan di bawah mikroskop pembesaran 400x, didapatkan 2 sampel lesi tipe inisial atau tipe I dan 4 sampel lainnya merupakan tipe 0 atau pembuluh darah masih dalam keadaan normal, tunika intima belum menebal dan tidak terdapat sel busa. Hasil penelitian ini mendukung hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Ariyo dan Villablanca pada tahun 2002 dan Vincent serta Fitzpatrick pada tahun 2000 bahwa produk pangan kedelai berperan pada pencegahan Coronary Heart Disease atau Penyakit Jantung Koroner yang dipicu oleh aterosklerosis. Efek proteksi ekstrak kedelai terhadap aterosklerosis kemungkinan disebabkan oleh adanya isoflavon yang berperan dalam pencegahan perlekatan trombosit serta mencegah proliferasi sel-sel otot polos tunika intima (Winarsi, 2005).

. Pada kelompok perlakuan III dan IV didapatkan gambaran derajat lesi aterosklerosis tipe inisial dan pembuluh darah normal. Hal ini dimungkinkan karena adanya aktivitas anti-aterosklerosis pada ekstrak kedelai (*Glycine max*). Ekstrak kedelai (*Glycine max*), dapat meningkatkan hormone tiroid sehingga mampu meningkatkan laju metabolisme basal tubuh. Efek dari aktifitas ini adalah menurunnya kadar lipida darah, sehingga dapat mencegah aterosklerosis . Selain

itu, asam fitat yang terkandung dalam ekstrak kedelai mampu membantu penyerapan tembaga dari diet makanan sehari-hari yang dikatalisis oleh enzim desaturase. Peningkatan penyerapan tembaga dapat mencegah hiperlipidemia sehingga aterosklerosis pun tidak terbentuk (Devlin, 2006). Isoflavon dalam ekstrak kedelai pun memiliki peran besar. Isoflavon dapat mencegah perlekatan monosit dan leukosit di tunica intima, sehingga sel busa tidak terbentuk. Isoflavon juga berperan dalam penghambatan proliferasi sel-sel otot polos tunica intima (Winarsi, 2005).

Pada hasil penelitian kelompok perlakuan III (menggunakan ekstrak kedelai dosis 0,9 mg) dan IV (menggunakan ekstrak kedelai dosis 1,8 mg) tidak didapatkan perbedaan yang signifikan. Nilai $p = 0,174$ ($p > 0,05$) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dalam penggunaan dua dosis yang berbeda. Ekstrak kedelai mampu mencegah terbentuknya lesi aterosklerosis dengan berbagai macam cara. Antara lain, melalui penurunan lipoprotein densitas rendah (*LDL / Low Density Lipoprotein*), aktivitas antioksidannya yang melindungi sel tubuh dari radikal bebas dan melalui penghambatan proliferasi sel otot polos tunica intima. Di dalam ekstrak kedelai terdapat senyawa yang disebut isoflavon. Senyawa kimia inilah yang mempunyai sifat antioksidan. Sifat antioksidan isoflavon ditunjukkan melalui gugus hidroksilnya. Ketika isoflavon berinteraksi dengan senyawa oksidan, maka senyawa isoflavon memberikan satu gugus H kepada senyawa oksidan. Seketika itu juga senyawa isoflavon berubah menjadi radikal isoflavon sementara senyawa oksidan menjadi senyawa yang

stabil. Meskipun isoflavon berubah menjadi senyawa radikal, namun senyawa tersebut tidak memiliki potensi untuk melakukan propagasi. Senyawa radikal tersebut akan dinon-aktifkan oleh senyawa radikal lain sehingga kembali menjadi senyawa yang stabil (Winarsi, 2005).

Ikatan radikal isoflavon hanya terbentuk apabila berikatan dengan radikal bebas. Sehingga, bila dalam penelitian ini digunakan induksi diet kuning telur dalam dosis yang sama, maka radikal bebas yang dihasilkan oleh lemak dalam kuning telur itik juga dalam kisaran yang relatif sama pada kelompok perlakuan. Ikatan gugus hidroksil antara dosis 0,9 mg dan 1,8 mg untuk menonaktifkan radikal bebas pun relatif sama. Sehingga, dosis yang lebih besar, tidak memiliki pengaruh banyak dalam menurunkan derajat lesi aterosklerotik.

Kendala yang dialami selama penelitian ini adalah kesulitan dalam memberikan ekstrak kedelai dalam bentuk bubuk pada sample penelitian. Sehingga diperlukan alat bantu berupa sonde lambung tikus untuk mempermudah pemberian ekstrak kedelai tersebut. Selain itu, dalam proses penilaian derajat lesi aterosklerosis juga masih berupa lesi tipe awal, yaitu derajat I, II dan III. Sehingga belum dapat diketahui manfaat ekstrak kedelai dalam pencegahan lesi aterosklerosis derajat lanjut (derajat IV, V dan VI).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- 5.1.1 Ekstrak kedelai (*Glycine max*) efektif dalam menurunkan derajat lesi aterosklerosis.
- 5.1.2 Kelompok kontrol positif diperoleh 4 sampel derajat lesi aterosklerosis tipe III dan 1 sample derajat II sedangkan pada kelompok dengan intervensi ekstrak kedelai (*Glycine max*) dosis 0,9 mg dijumpai 2 sampel derajat lesi aterosklerosis tipe I dan 4 sampel derajat lesi aterosklerosis 0.
- 5.1.3 Perbedaan dosis ekstrak kedelai (*Glycine max*) tidak memberikan pengaruh signifikan dalam mencegah aterosklerosis.

5.2 Saran

- 5.2.1 Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut menggunakan kedelai (*Glycine max*) dengan bentuk sediaan lain yang mudah dikonsumsi.
- 5.2.2 Perlu dilakukan percobaan dengan menggunakan waktu yang lebih lama agar dapat diperoleh lesi aterosklerotik lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Affandi, Analisis Isoflavon dan Antioksidan Kedelai dan Tempe, Dalam: <http://unikaatmajaya.ac.id.html>. Dikutip tanggal 26 September 2009
- Anonim, Epidemiologi PJK, Dalam: <http://himapid.blogspot.com/2008/10/penyakit-kardiovaskuler-pkv-terutama.html>. dikutip tanggal 26 Setember 2009
- Anonim, Usaha Itik Petelur, Dalam: <http://www.bi.go.id/sipuk/id/?id=4&no=90505&idrb=40502>. dikutip tanggal 25 September 2009
- Devlin, Thomas M, 2006, Biochemistry with Clinical Correlatin, Edisi 6, A John Wiley & Sons Inc, 1406
- Dorland, W. A. Newman, 2002, Kamus Kedokteran Dorland, Edisi 29, EGC, Jakarta
- Eroschenko, Victor P, 2003, Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional, Edisi 9, EGC, Jakarta, 93
- Fransisca, Y.L, 1999, Pengaruh Pemberian Antasida terhadap Daya Antiseptik Aspirin pada Tikus Putih, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta, 9
- Ganong, W.F, 2002, Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi XX, EGC, Jakarta, 324, 495
- Guyton, Arthur C., Hall, John E., 2008, Fisiologi Kedokteran, EGC, Jakarta, 1100
- Heinnermen, John, 2003, Khasiat Kedelai Bagi Kesehatan Anda, Prestasi Pustakarya, Jakarta, 48-62
- Kusumawati, D, 2004, Bersahabat dengan Hewan Coba, Gajahmada University Press, Yogyakarta, 13
- Mc. Cance, Kathryn L., Huether, Sue E., 2005, Pathophysiology 5th edition: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children, 1081-1086
- Medical Facly of Diponegoro University (MFDU). Medika Media Muda. Dalam: http://www.m3undip.org/ed2/artikel_terkini_full_text_01.htm. Dikutip tanggal 25 September 2009

- Medical Faculty of Diponegoro University (MFDU). Medika Media Muda. Dalam: http://www.m3undip.org/ed2/artikel_terkini_full_text_02.htm. Dikutip tanggal 25 September 2009
- Medical Faculty of Diponegoro University (MFDU). Medika Media Muda. Dalam: http://www.m3undip.org/ed2/artikel_terkini_full_text_03.htm. Dikutip tanggal 25 September 2009
- Mindell, Earl, 2008, Terapi Kedelai, Delaprastra Publishing, Jakarta, 48-62
- Rahayu, T, 2005, Kadar Kolesterol Darah Tikus Putih (*Rattus Norwegicus L*) setelah Pemberian Cairan Kombucha Per-Oral, Jurnal Penelitian Sains dan Teknologi, Volume 6, 90
- Sander, Mochammad Aleq, 2004, Atlas Berwarna Patologi Anatomi Edisi Revisi Jilid 1, 97-101
- Schoen, Frderick J., Cotran, Ramzi S., 2007, Buku Ajar Patologi, Volume 2, Edisi 7, EGC, Jakarta, 369-378
- Sherwood, Lauralee, 2004, Human Physiology from Cells to System, 333-360
- Wilson, Lorraine M, 2005, Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, Volume 1, EGC, 132-137
- Winarsi, Hery, 2005, Isoflavon: Berbagai Sumber, Sifat dan Manfaatnya pada Penyakit Degeneratif, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, 1, 49-53