

**PENGARUH PEMBERIAN KEFIR TERHADAP LESI ATEROSKLEROSIS**  
**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Diet Tinggi**

**Lemak**

**Karya Tulis Ilmiah**

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran



**Oleh :**

**Novia Eka Sari**

**01.206.5240**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**  
**SEMARANG**

**2010**

**PERP.UNISSULA**

**PENGARUH PEMBERIAN KEFIR TERHADAP LESI ATEROSKLEROSIS**  
**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Diet Tinggi**

**Lemak**

**Karya Tulis Ilmiah**

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran



**Novia Eka Sari**

**01.206.5240**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**  
**SEMARANG**  
**2010**

**KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH PEMBERIAN KEFIR TERHADAP LESI ATEROSKLEROSIS**

**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Diet Tinggi Lemak**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

**Novia Eka Sari**  
**01.206.5240**

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 29 Maret 2010  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



dr. Susilorini

Anggota Tim Penguji



dr. HM. Agus Suprijono, M.Kes

Pembimbing II



dr. Ophi Indria Desanti, MPH



dr. H. Alexander Alif Nu'man, M.Kes

Semarang, Maret 2010

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

## PRAKATA

*Assalamualaikum Wr.Wb.*

Alhamdulillah, dengan memanjatkan puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya, serta sholawat dan salam penulis sampaikan kepada yang mulia Nabi Besar Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat dan para pengikutnya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan baik.

Karya Tulis Ilmiah yang berjudul "Pengaruh Pemberian Kefir Terhadap Lesi Aterosklerosis" ini disusun sebagai salah satu syarat yang harus dipenuhi untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Selesaiannya penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak terlepas dari bimbingan, arahan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun. M.Kes., Sp.And., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Ibu dr. Susilorini dan Ibu dr. Ophi Indria Desanti, MPH selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan bimbingan, saran dan pengarahan dengan sabar dan penuh pengertian kepada penulis, serta bersedia menyediakan waktu dan tenaganya dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.

3. Bapak dr. HM Agus S. M.Kes dan Bapak dr. Alexander Alif N. M.Kes selaku Dosen Penguji yang telah memberikan kritik dan saran serta bimbingan dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Kedua Orang tuaku tercinta, Bapak H.Darminto dan Ibu Hj.Siti Aminah dan adikku Diah Apriani yang telah memberikan dukungan, semangat dan doa yang tulus demi keberhasilan studi penulis.
5. Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unissula dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas masukan, kerja sama dan dukungannya.

Penulis berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang Kedokteran.

*Wassalamualaikum Wr. Wb*

UNISSULA

جامعة سلطان أبجوع الإسلامية Semarang, Maret 2010

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>x</b>
<b>INTISARI</b> .....	<b>xi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Perumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1 Manfaat Praktis .....	4
1.4.2 Manfaat Teoritis .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Lesi Aterosklerosis .....	6
2.1.1 Anatomi dan Histologi Pembulu Darah .....	6
2.1.2 Fisiologi Sistem Hemostasis Pembulu Darah .....	10



2.1.3	Aterosklerosis .....	12
2.1.3.1	Definisi .....	12
2.1.3.2	Etiopatogenesis .....	14
2.1.3.3	Morfologi Aterosklerosis .....	21
2.1.3.4	Manifestasi Klinis Aterosklerosis .....	23
2.2	Kefir .....	25
2.2.1	Definisi Kefir .....	25
2.2.2	Kandungan Gizi Kefir .....	29
2.2.3	Mekanisme Kefir Dalam Menghambat Perkembangan Lesi Aterosklerosis .....	30
2.2.4	Manfaat Kefir Yang Lain .....	31
2.3	Tikus Putih Jantan Galur Wistar .....	33
2.4	Kerangka Teori .....	35
2.5	Kerangka konsep .....	36
2.6	Hipotesis .....	36
<b>BAB III</b>	<b>METODE PENELITIAN</b> .....	<b>37</b>
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	37
3.2	Variabel dan Definisi Operasional .....	37
3.3	Populasi dan Sampel .....	39
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian .....	40
3.5	Cara Penelitian .....	42
3.6	Langkah-langkah Penelitian .....	42
3.7	Tes Pengaruh Kefir Terhadap Perkembangan Lesi Aterosklerosis	

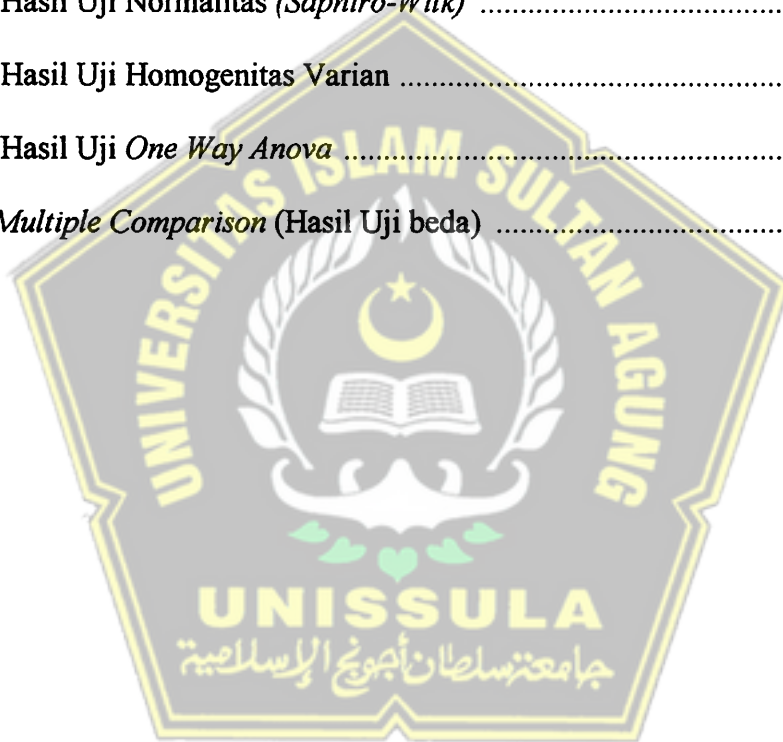
Tikus Hiperkolesterolemi .....	43
3.8 Alur Kerja Penelitian .....	46
3.9 Tempat dan Waktu .....	47
3.10 Analisis Hasil .....	47
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>48</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	48
4.2 Pembahasan .....	52
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>57</b>
5.1 Kesimpulan .....	57
5.2 Saran .....	57
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>59</b>
<b>LAMPIRAN-LAMPIRAN</b>	





## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Bakteri yang Terkandung di dalam Kefir .....	27
Tabel 2.2	Kandungan Kimia dan Nutrisi Kefir .....	30
Tabel 2.3	Kebutuhan Nutrisi Tikus .....	34
Tabel 4.1	Rata-rata Persentase Perkembangan Lesi Aterosklerosis .....	48
Tabel 4.2	Hasil Uji Normalitas ( <i>Saphiro-Wilk</i> ) .....	50
Tabel 4.3	Hasil Uji Homogenitas Varian .....	50
Tabel 4.4	Hasil Uji <i>One Way Anova</i> .....	50
Tabel 4.5	<i>Multiple Comparison</i> (Hasil Uji beda) .....	51



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patogenesis Aterosklerosis .....	20
Gambar 2.2 Gambaran Skematik Komponen Utama Plak Ateroma .....	21
Gambar 2.3 Plak Ateroma dengan Klasifikasi dan Neovaskularisasi .....	22
Gambar 2.4 Gambaran Makroskopik Aterosklerosis di Aorta .....	22
Gambar 4.1 Grafik Persentase Perkembangan Lesi Aterosklerosis .....	49



## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Data Hasil Sel Busa
- Lampiran 2 Data Hasil Ketebakan Dinding Aorta
- Lampiran 3 Data Rerata Perkembangan Lesi Aterosklerosis
- Lampiran 4 Hasil Uji Statistik
- Lampiran 5 Surat Keterangan
- Lampiran 6 Gambar Histopatologi Lesi Aterosklerosis



## INTISARI

Aterosklerosis merupakan salah satu penyakit kardiovaskuler yang menyebabkan kematian paling tinggi dibanding dengan penyakit kardiovaskuler lain. Hiperkolesterolemi yang diperoleh dari diet tinggi lemak menjadi salah satu risiko aterosklerosis. Kefir adalah minuman fermentasi susu yang dapat digunakan untuk alternatif diet dalam menurunkan kadar kolesterol darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kefir terhadap lesi aterosklerosis dilihat dari gambaran histopatologi.

Penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *randomized post test control group design* ini menggunakan tikus putih jantan galur wistar dibagi 4 kelompok secara random. K-I sebagai kontrol negatif (pakan standar), K-II perlakuan diet tinggi lemak, K-III diberi kefir 5,4 ml, K-IV diberi kefir 10,8 ml. Pakan diet tinggi lemak diberikan pada kelompok II, III, dan IV adalah kuning telur dan seluruh kelompok diberi air dan masa perlakuan selama 21 hari. Dekapitasi dilakukan hari ke-28 diikuti pengambilan aorta abdominalis dilanjutkan dengan perhitungan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta pada lesi aterosklerosis. Data penelitian diambil dari gambaran histopatologi lesi aterosklerosis dianalisis dengan menggunakan uji *One Way Anova*.

Dari hasil tersebut didapatkan perbedaan rerata jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test* dengan hasil ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan pemberian kefir 5,4 ml dan 10,8 ml terhadap lesi aterosklerosis. Rata-rata hasil lesi aterosklerosis K-I tipe I, K-II tipe III, K-III tipe II dan K-IV tipe I.

Dari hasil analisis disimpulkan bahwa pemberian kefir berpengaruh dalam menghambat perkembangan lesi aterosklerosis pada tikus putih jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak.

**Kata Kunci : kefir, lesi aterosklerosis, sel busa, ketebalan dinding aorta**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Penyakit kardiovaskuler menduduki urutan ke dua sebagai penyebab kematian pada tahun 1990, dan akan meningkat menjadi pembunuh pertama tersering (36% dari seluruh kematian pada tahun 2020) (Santoso, 2001). Faktor resiko penting pada penyakit kardiovaskuler adalah kenaikan kadar kolesterol melebihi angka normal (hiperkolesterolemi) dan kadar HDL yang terlalu rendah (Guyton dan Hall, 1997; Soeharto, 2004). Salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular yang dapat dikendalikan adalah hiperkolesterolemi (Anwar, 2003). Aterosklerosis merupakan salah satu dari penyakit kardiovaskuler yang menyebabkan kematian dan morbiditas paling tinggi dibanding dengan penyakit kardiovaskuler yang lain. Data epidemiologik tentang aterosklerosis umumnya dinyatakan dalam insidensi kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung iskemik (Kumar dkk, 2007).

Hiperkolesterolemi menjadi masalah yang serius karena merupakan salah satu faktor risiko yang paling utama untuk terjadinya penyakit jantung koroner karena hiperkolesterolemi mampu menyebabkan terjadinya sumbatan aterosklerosis (Nita, 2008). Emboli atau sumbatan aterosklerosis bersifat rentan untuk pecah. Bila sumbatan tersebut pecah akan terjadi reaksi pembekuan darah (trombosis) sehingga terbentuk

bekuan darah yang menambah tebal sumbatan. Reaksi trombosis ini melibatkan platelet yang teraktivasi. Akibatnya derajat sumbatan meningkat, bahkan bisa sampai menyumbat total. Pada sumbatan yang tidak total dapat timbul angina pektoris yang tidak stabil. Serangan jenis ini biasanya lebih berat, lebih lama, dan dapat timbul akibat aktivitas fisik yang lebih ringan. Bila terjadi sumbatan total, sel otot jantung dapat mati/infark (infark miokard akut), yang menimbulkan rasa nyeri yang amat sangat (Fahrul, 2009).

Kefir merupakan minuman yang berasal dari susu, hasil fermentasi oleh sejumlah mikroba, yaitu bakteri penghasil asam laktat, bakteri penghasil asam asetat, dan khamir atau ragi. Masyarakat luar negeri misalnya di Eropa Timur dan Timur Tengah sudah mengenal kefir sejak 1400 tahun yang lalu, dan sekarang ini masyarakat dunia telah menggunakannya untuk menurunkan kolesterol darah, melindungi saluran pencernaan dari bakteri pathogen, memperlancar buang air besar, mencegah rematik, osteoporosis, melancarkan peredaran darah, dan meningkatkan stamina (Anonim, 2008). Berbagai aktivitas minuman kefir telah banyak dilaporkan karena mengandung bakteri prebiotik, dan mempengaruhi terhadap perkembangan lesi arterosclerosis (Yuniastuti, 2006). Telah dilaporkan sesuai dengan penelitian Ari Yuniastuti, (2006) tentang pengaruh yogurt *Lactobacillus Casei* terhadap perkembangan lesi aterosklerosis tikus hiperkolesterolemi. Mekanisme penurunan kadar lipid darah oleh bakteri asam laktat yaitu dengan menghambat absorpsi



kolesterol makanan di usus halus dengan cara mengikat kolesterol tersebut pada sel bakteri, asimilasi kolesterol dan menekan resorpsi garam empedu oleh aktivitas enzim *bile salt hydrolase* bakteri (Hiramatsu, 2003). Para ahli kesehatan seperti Onge dan Farnwort menganjurkan untuk mengkonsumsi kefir sebanyak 300 ml perhari dan lebih baik lagi jika diminum setelah menyantap makanan tinggi lemak seperti steak, ikan bakar, dan lain sebagainya (Ide, 2008).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa peran kefir dalam menurunkan kadar lipid atau kolesterol darah berhubungan dengan bakteri asam laktat yang terkandung di dalamnya (Kawase, 2000). Pada penelitian yang pernah dilakukan, pemberian kefir sebanyak 300ml/ hari selama 2-3 minggu mampu menurunkan kadar kolesterol dan lipid darah serta tekanan darah dan juga setelah pemberian kefir sebanyak 100ml/hari selama 3 bulan mampu meningkatkan sistem imun terutama IgA (Kotze dan Van de Meer, 1993). Namun belum ada penelitian mengenai pemberian kefir terhadap lesi arterosklerosis pada penderita hiperkolesterolemi, maka penulis merasa penting untuk meneliti pengaruh pemberian kefir terhadap lesi aterosklerosis yang pada penelitian awal ini dilakukan terhadap hewan coba yaitu tikus jantan galur wistar.

## 1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut diatas, maka masalah yang dapat dirumuskan sebagai pertanyaan penelitian

adalah seperti berikut; “Adakah pengaruh pemberian kefir terhadap lesi aterosklerosis tikus putih jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak?”.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh kefir terhadap lesi aterosklerosis tikus putih jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1.3.2.1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian kefir dengan dosis 5,4 ml/hari terhadap lesi aterosklerosis tikus jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak.

1.3.2.2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian kefir dengan dosis 10,8 ml/hari terhadap lesi aterosklerosis tikus jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat Praktis**

Sebagai sumber informasi agar mamperluas wawasan masyarakat tentang manfaat yang terkandung di dalam kefir dibidang kesehatan dan penelitian ini dapat memberikan sumbangan pada dunia kesehatan.

#### 1.4.2. Manfaat Teoritis

Sebagai data sekunder bagi penelitian-penelitian selanjutnya mengenai penggunaan kefir untuk mencegah lesi aterosklerosis.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Lesi Aterosklerosis**

##### **2.1.1. Anatomi dan Histologi Pembuluh Darah**

###### **2.1.1.1. Anatomi**

Pembuluh darah terdiri dari tiga jenis yaitu arteri, vena, dan kapiler. Masing-masing memiliki anatomi yang berbeda.

2.1.1.1.1. Arteri dengan diameter 0,4 cm dan tebal dinding 1 mm membawa darah dari jantung dan mendistribusikannya ke seluruh jaringan tubuh melalui cabang-cabangnya, aorta adalah arteri besar dengan diameter 2,5 cm dan tebal dinding 2 mm (Ganong,2003), arteri yang terkecil diameternya kurang dari 0,1 mm disebut arteriola. Arteri sendiri tidak mempunyai katup (Snell, 2006).

2.1.1.1.2. Vena adalah pembuluh yang membawa darah kembali ke jantung, dinding vena tipis dan mudah diregangkan karena mengandung sedikit otot polos dan vena adalah pembuluh darah yang memiliki katup yang mencegah aliran balik (Ganong,2003). Vena yang terkecil disebut venula (Snell, 2006).

2.1.1.1.3. Kapiler adalah pembuluh yang sangat kecil dan berbentuk anyaman yang menghubungkan arteriola dan

venula (Snell, 2006). Diameter kapiler pada ujung arteri 5 mm dan 9 mm pada ujung vena, dinding kapiler memiliki tebal sekitar 1 mm dan terbuat dari satu lapis endotel. (Ganong,2003).

#### 2.1.1.2. Histologi

Dinding pembuluh darah nadi terdiri atas tiga lapisan (*L. tunika* mantel), dimana antara arteri besar, sedang, dan kecil memiliki lapisan yang berbeda, untuk arteri besar dan sedang memiliki lapisan antara lain :

2.1.1.2.1. Tunika intima : tunika intima terdiri atas lapisan sel endotel yang melapisi permukaan dalam pembuluh. Sel-sel ini duduk diatas lamina basal dan kecepatan pergantiannya 1% perhari. Dibawah endotel terdapat lapis subendotel, terdiri atas jaringan ikat jarang yang kadang-kadang mengandung sel otot polos. Baik seratserat jaringan ikat maupun sel otot polos, bila ada cenderung tersusun memanjang. Pada arteri, lapisan intima dipisahkan dari lapisan media oleh suatu lamina elastika interna. Lamina ini yang terdiri atas elastin, mempunyai celah (*venestra*) yang memungkinkan senyawa-senyawa berdifusi kedalam dan memberi makan sel-sel dibagian dalam dinding pembuluh darah tersebut.

2.1.1.2.2. Tunika media : Tunika media terutama terdiri atas lapisan-lapisan konsentris, tersusun oleh sel-sel otot polos secara berpilin. Tersebar di antara sel-sel otot polos terdapat serabut elastin dan lamella, serat retikular dan proteoglikans dalam jumlah yang bervariasi. Sel-sel otot polos menjadi sumber dari matrik ekstra seluler ini. Pada arteri yang lebih besar, sering kali ditemukan lamina elastika eksterna yang lebih tipis memisahkan tunika media dari tunika adventisia (diluarinya). Pada kapiler dan venul pasca-kapiler, tunika media disusun oleh sel-sel yang disebut perisid.

2.1.1.2.3. Tunika adventisia : Tunika adventisia terutama terdiri atas serat-serat kolagen dan elastin yang tersusun memanjang. Kolagen di adventisia ini adalah dari tipe I; pada media, yang banyak serat-serat retikulinya, kolagen itu terutama dari tipe III. Lapisan adventisia berangsur menyatu dengan jaringan ikat pembungkus organ, tempat dilaluinya pembuluh itu (Junquera dan Carneiro, 2007). Sedangkan pada arteriola hanya dilapisi oleh sel endotel saja, dan lumen dari arteriol sendiri relative sempit (Junquera dan Carneiro, 2007).



Pembuluh vena juga terdiri atas tiga lapisan sama halnya dengan arteri, namun yang membedakan antara keduanya adalah vena kecil dan sedang memiliki katup di bagian dalamnya. Katup ini terdiri atas lipatan semilunar tunika intima yang terjulur ke dalam lumen, yang terdiri dari jaringan ikat elastis dan kedua sisinya dilapisi endotel. Perbedaan antara vena besar, sedang dan venula adalah :

Vena besar memiliki tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Tunika media pada vena besar jauh lebih tipis, memiliki beberapa lapis sel otot polos dan banyak jaringan ikat. Tunika adventisia adalah lapisan yang paling tebal karena mengandung berkas otot polos secara memanjang. Otot pada lapisan adventisia ini berfungsi untuk memperkuat dinding dan mencegah pelebaran pembuluh itu sendiri (Junquera dan Carneiro, 2007).

Vena sedang pada tunika intima memiliki subendotel, namun tidak selalu ada. Pada tunika media terdiri atas berkas kecil sel otot polos yang berbaur dengan serat retikulin dan jalinan halus serat elastin (Junquera dan Carneiro, 2007).

Venula memiliki dinding yang sangat tipis. Tunika adventisia relatif tebal dan tunika media hanya mengandung perisit kontraktil, dengan sedikit sel otot polos (Junquera dan Carneiro, 2007).

### 2.1.2. Fisiologi Sistem Hemostasis Pembuluh Darah

Hemostasis adalah proses pembentukan bekuan pada dinding pembuluh darah yang rusak untuk mencegah kehilangan darah dan mempertahankan darah dalam keadaan cair di dalam sistem pembuluh darah (Ganong,2003). Sistem hemostasis dipengaruhi peran endotel pembuluh darah, faktor koagulan, serta aliran darah (Guyton dan Hall, 2007).

Endotel pembuluh darah juga memiliki peranan yang sangat penting untuk mencegah meluasnya pembekuan ke dalam pembuluh darah. Fungsi utama endotel adalah mengatur tonus pembuluh darah, mengatur adesi lekosit dan inflamasi, dan mempertahankan keseimbangan antara trombosis dan fibrinolisis (Setiyabudi, 2005). Endotel menghasilkan trombomodulin yaitu protein pengikat trombin yang ditempatkan dipermukaan selnya, plasmin (fibrinolisin) yaitu enzim yang melisiskan fibrin dan fibrinogen dengan menghasilkan produk degradasi fibrinogen (FDP) yang menghambat trombin (Ganong,2003). Prostaglandin juga dihasilkan endotel sebagai respons adanya kerusakan akibat gesekan pada pembuluh darah, Prostaglandin meningkatkan cAMP pada otot polos dan trombosit NO dan prostaglandin secara sinergistik menghambat agregasi trombosit sehingga dengan adanya kedua zat ini terjadilah penghambatan aktivasi trombosit secara maksimal (Setiyabudi, 2005).

Salah satu faktor penting yang dapat mencegah pembekuan dalam sistem pembuluh normal adalah protein berikatan dengan membran endotel, yaitu trombomodulin yang tidak hanya mengikat trombin namun juga dapat mengaktifkan protein plasma (protein C) yang bekerja sebagai antikoagulan. Antikoagulan yang paling kuat berperan adalah benang-benang fibrin dan antitrombin III. Sewaktu terjadi bekuan, trombin yang terbentuk dari protrombin diabsorpsi ke dalam benang-benang fibrin, dan akan mencegah penyebaran trombin ke daerah yang lain, trombin yang tidak terabsorpsi ke benang-benang fibrin akan berikatan dengan antitrombin III yang akan menghalangi efek trombin terhadap fibrinogen yang kemudian akan menginaktivkan trombin yang terikat tersebut (Guyton dan Hall, 2007).

Plasmin dibentuk oleh prokursor inaktif plasminogen melalui bantuan trombin dan aktivator plasminogen tipe jaringan (t-PA). Reseptor plasminogen terletak pada permukaan sel yang terdapat pada sel endotel, plasminogen akan aktif bila berikatan dengan reseptornya, sehingga pembuluh darah memiliki mekanisme yang menghalangi pembentukan bekuan. Selain yang telah disebutkan, heparin juga merupakan antikoagulan alami yang mempermudah kerja antitrombin III yaitu suatu penghambat faktor pembekuan dalam sirkulasi (Ganong,2003).

Aliran dalam pembuluh darah ditentukan oleh perbedaan tekanan antara kedua ujung pembuluh darah dan rintangan bagi aliran yang melalui pembuluh darah disebut tahanan vaskuler. Bila darah mengalir dengan kecepatan tetap melalui pembuluh darah yang panjang dan licin, maka darah mengalir dalam aliran *streamline/laminar*, dengan setiap lapisan darah tetap berjarak sama dari dinding dan bagian tengah berada di bagian tengah pembuluh darah. Ketika kecepatan aliran darah menjadi terlalu besar suatu melewati hambatan pada pembuluh darah, aliran berbelok tajam, atau saat aliran mengalir melalui permukaan dinding yang kasar, maka aliran dapat menjadi *turbulen* yaitu darah mengalir melintang pada pembuluh darah dan membentuk pusaran serupa dengan pusaran air, sehingga akan menambah besarnya gesekan pada dinding pembuluh darah (Guyton dan Hall, 2007).

### **2.1.3. Aterosklerosis**

#### **2.1.3.1. Definisi**

Arteriosklerosis secara harfiah adalah pengerasan arteri yaitu istilah pada penebalan dan hilangnya elastisitas dinding arteri. Kelainan ini memiliki tiga bentuk :

- 2.1.3.1.1. Arteriolosklerosis, penyakit arteri kecil dan arteriol. Ada dua jenis arteriolosklerosis, hialin dan hiperplastik. Penyakit ini menyebabkan penebalan dinding vaskuler

disertai penyempitan lumen yang dapat menyebabkan kerusakan iskemik di ujung pembuluh darah.

2.1.3.1.2. *Sklerosis kalsifikans medial Mockeberg*, ditandai dengan endapan kalsifikans di arteri muscular pada orang yang berusia lebih dari 50 tahun. Kalsifikasi yang secara radiologis terlihat dan sering dapat diraba ini tidak mempersempit lumen pembuluh.

2.1.3.1.3. Aterosklerosis, ditandai dengan lesi tunika intima yang disebut *ateroma*, atau *plak ateromatosa* atau *fibrofatty plaques* yang menonjol kedalam dan menyumbat lumen pembuluh darah, memperlemah media di bawahnya, dan sering mengalami penyulit serius. (Kumar dkk, 2007).

Aterosklerosis adalah suatu keadaan pada arteri besar dan sedang ditandai oleh penebalan setempat dari tunika intima, proliferasi sel-sel otot polos dan elemen ekstra sel dari jaringan ikat, dan penimbunan kolesterol dalam sel-sel otot polos dan makrofag. Arteri koronaria termasuk yang sering terkena aterosklerosis. (Junquera dan Carneiro, 2007).

Penyakit aterosklerosis paling sering mengenai arteri elastik (misal, aorta, arteria karotis, dan areteria illiaka) serta arteri muskular besar dan sedang (misal, arteria koronaria dan poplitea) . Pembuluh darah yang sering terkena adalah arteri mendarahi organ jantung, otak, ginjal, dan ekstermitas bawah (Kumar dkk, 2007).

### 2.1.3.2. Etiopatogenesis

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserid akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserid, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron.

Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Trigliserid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserid kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Adam, 2006).



Trigliserid dan kolesterol yang disintesis di hati dan di sekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL (*very low density lipoprotein*). Dalam sirkulasi, trigliserid dalam VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase*, VLDL akan diubah menjadi IDL (*intermediate density lipoprotein*) yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol LDL. Sebagian lagi dari kolesterol LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam sel*). Makin banyak kadar kolesterol LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL (Harper, 2006).

Hiperkolesterolemia adalah faktor resiko utama terjadinya aterosklerosis. Asupan kolesterol dan lemak yang tinggi pada makanan, seperti yang terdapat dalam kuning telur, lemak hewani, dan mentega, meningkatkan kadar kolesteror plasma. Hipertensi juga menjadi faktor resiko untuk semua usia. Begitu halnya dengan *diabetes mellitus* yang memicu hiperkolesterolemia. Selain itu faktor

resiko lain yang merupakan penyebab peningkatan insiden dan keparahan aterosklerosis pada laki-laki dan perempuan adalah merokok (Kumar dkk, 2007).

Ada dua hipotesis dominan yang dapat mengungkap patogenesis dari aterosklerosis, yang pertama adalah menekan pada proliferasi sel di tunika intima, sedangkan yang kedua adalah menekankan pembentukan trombus yang berulang (Kumar dkk, 2007).

Terbentuknya aterosklerosis adalah respon terhadap hipotesis jejas, yakni respon terhadap peradangan kronis dinding arteri yang dipicu oleh kerusakan endotel. Kerusakan endotel kronis biasanya samar dalam menyebabkan disfungsi endotel, menimbulkan peningkatan permeabilitas, perlekatan leukosit, dan kemungkinan trombosis, dimana lipoprotein akan menambah progresi proses aterosklerosis melalui interaksi lipoprotein dengan limfosit T dan monosit makrofag (Kumar dkk, 2007). Keberadaan sel limfosit T pada lesi aterosklerotik menunjukkan peran mekanisme respon imun spesifik (Budiani, 2008).

Akumulasi LDL akan merangsang makrofag dan sel endotel untuk memfagositosis. Didalam fagosom, lipoprotein akan dioksidasi dengan oksidasi radikal bebas yang di produksi oleh makrofag, radikal bebas inilah yang akan mengikat lipoprotein sehingga terbentuk LDL teroksidasi. LDL teroksidasi akan di telan

oleh makrofag melalui *scavenger receptor* (reseptor penyapu), yang berbeda dengan reseptor LDL sehingga terbentuk sel busa, hal ini akan meningkatkan akumulasi monosit di sel lesi dan merangsang pengeluaran faktor pertumbuhan dan sitokin yang bersifat sitotoksik bagi sel endotel dan sel otot polos sehingga dapat menyebabkan disfungsi sel endotel. Makrofag juga menghasilkan interleukin 1 yang meningkatkan perlekatan leukosit, kemokin yang dihasilkan oleh makrofag (misal, *monocyte chemoattractant protein 1*) dapat semakin merekrut leukosit ke dalam plak, makrofag juga menghasilkan oksigen toksik yang juga menyebabkan oksidasi LDL yang terdapat pada lesi, dan sel ini akan mengeluarkan faktor pertumbuhan yang berperan menyebabkan proliferasi sel otot polos. Beberapa faktor pertumbuhan yang berperan dalam proliferasi sel otot polos antara lain : *platelet-derived growth factor* yang dikeluarkan oleh trombosit yang melekat pada endotel yang rusak dan makrofag, serta faktor pertumbuhan fibrioblas, dan *transforming growth factor  $\alpha$*  (Kumar dkk, 2007).

Proliferasi ateroma oleh sel otot polos di tunika intima mengubah bercak perlemakan menjadi ateroma *fibrofatty* matang dan berperan menyebabkan pertumbuhan progresif lesi aterosklerotik (Kumar dkk, 2007).

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:

#### 2.1.3.2.1. Lesi aterosklerosis tipe I

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

#### 2.1.3.2.2. Lesi aterosklerosis tipe II

Lesi tipe II berupa garis-garis, bercak atau bintik berwarna kuning di permukaan tunika 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 lipid. Garis lemak mulanya terdiri atas makrofag, monosit dan limfosit T yang mengandung sel busa yang bergabung dengan sejumlah sel miosit.

#### 2.1.3.2.3. Lesi aterosklerosis tipe III

Lesi tipe III (intermedia, transisional, preateroma) merupakan jembatan morfologis dan kimiawi antara lesi

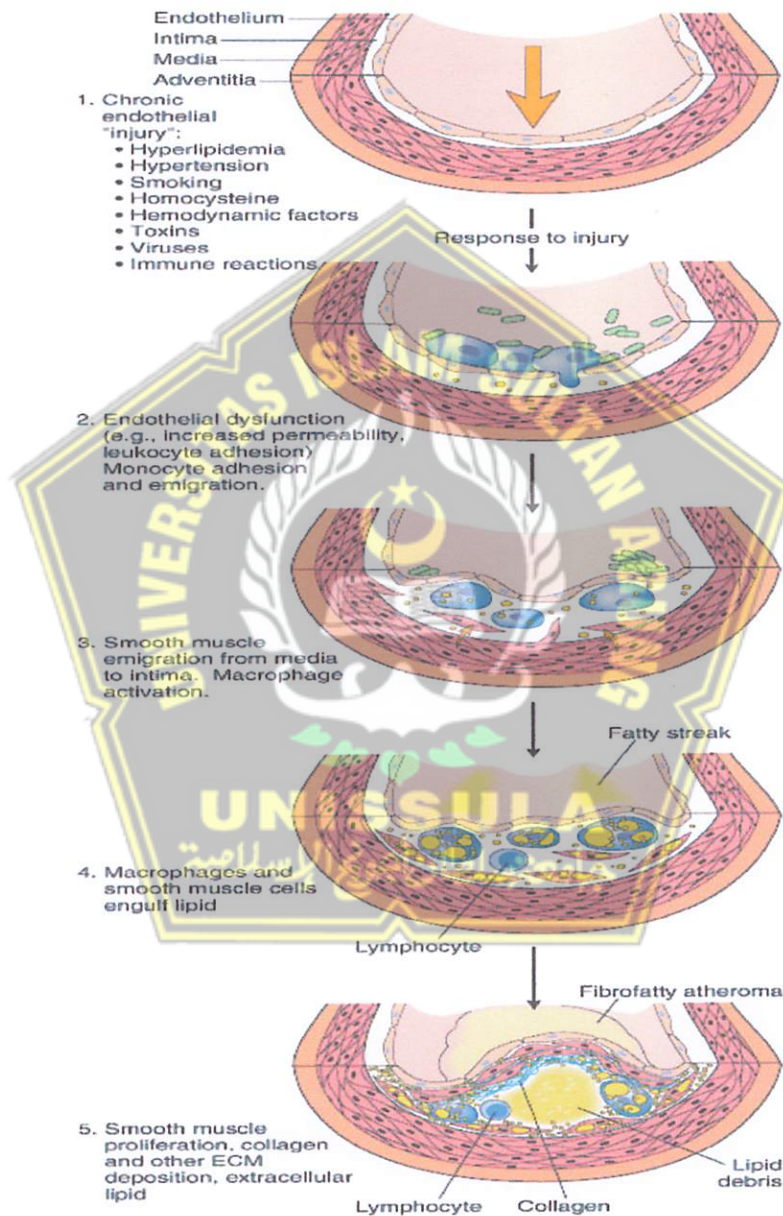
tipe II dan lesi tipe lanjut (tipe IV). Gambaran histopatologisnya khas, ditandai timbunan butiran dan partikel lipid ekstrasel yang identik dengan lesi tipe II, di sekitar lapisan miosit di era tertentu yang mengalami penebalan adaptif tunika intimanya. Timbunan lipid yang lebih banyak dan tebal terletak tepat di bawah lapisan makrofag dan sel busa, menggantikan matriks dan serabut proteoglikan intersel, serta mendorong dan memisahkan miosit.

#### 2.1.3.2.4. Lesi aterosklerosis 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 leukosit yang terus berlangsung. 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.



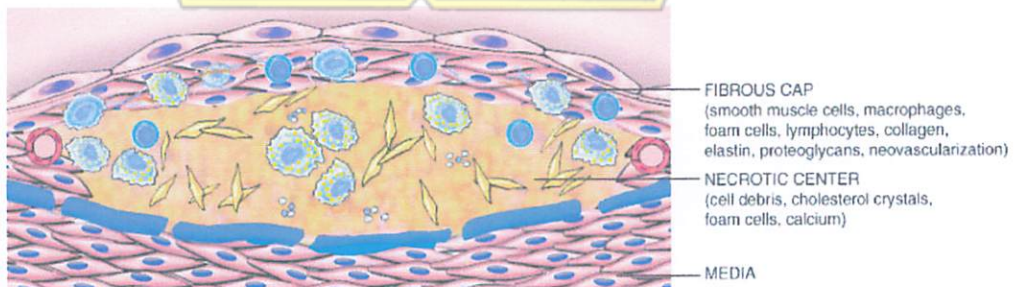
Gambar 2.1. Patogenesis Aterosklerosis (Kumar dkk, 2007).



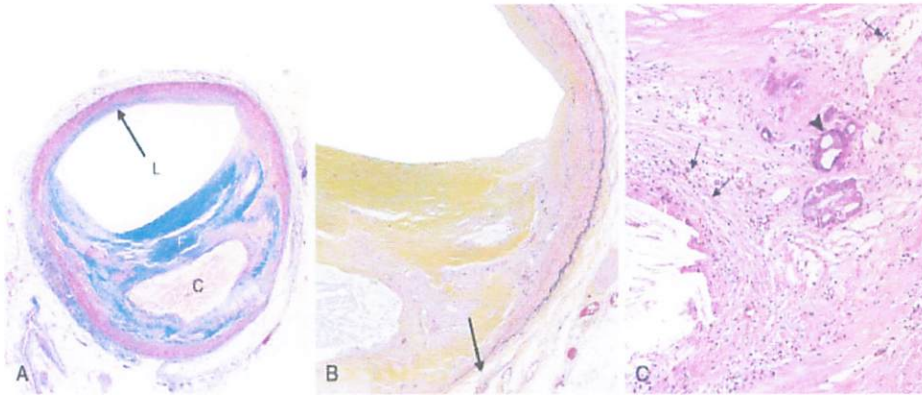
### 2.1.3.3. Morfologi Aterosklerosis

Aterosklerosis terdiri dari ateroma (*athero/leleh*) yang ditandai oleh terdapatnya plak ateromaosa dan sklerotik (*skleros/keras*) yaitu penebalan dinding arteri besar dan sedang (Junquera dan Carneiro, 2007).

Ateroma terdiri atas lesi fokal yang meninggi yang berawal di dalam tunika intima, memiliki inti lemak (terutama kolesterol dan ester kolesterol) yang lunak, kuning, dan grumosa serta dilapisi oleh selaput fibrosa putih yang padat. Secara mikroskopis lapisan fibrosa superfisial terdiri atas sel otot polos dan kolagen yang relatif padat. Kemudian dibawah lapisan fibrosa superfisial terdapat daerah selular yang terdiri atas makrofag, sel otot polos dan limfosit T. Di lapisan yang lebih dalam dari lapisan fibrosa terdapat inti nekrotik, yang mengandung massa lemak yang tersusun acak, celah yang mengandung kolesterol, debris dari sel yang mati, sel busa, fibrin, trombus dan protein plasma lainnya (Kumar dkk, 2007).



Gambar 2.2. Gambaran Skematik Komponen Utama Plak Ateroma (Kumar dkk, 2007).



Gambar 2.3. Plak Ateroma dengan Kalsifikasi dan Neovaskularisasi (Kumar dkk, 2007).

Plak ateromatosa yang juga disebut plak fibrofatty tampak putih sampai kuning-putih dan menempel di lumen arteri. Ukuran plak bervariasi dari garis tengah 0,3 sampai 1,5 cm, tetapi kadang-kadang menyatu membentuk massa yang lebih besar.



Gambar 2.4 Gambaran Makroskopik Aterosklerosis di Aorta (Kumar dkk, 2007).

#### 2.1.3.4. Manifestasi Klinis Aterosklerosis

Lesi aterosklerosis tahap lanjut merupakan lesi yang sangat rentan terhadap perubahan patologik yang memiliki beberapa manifestasi klinis berikut :

- 2.1.3.4.1. Ruptur, ulserasi, atau erosi fokal di permukaan luminal plak ateromatosa dapat menyebabkan zat yang sangat trombogenik terpajan sehingga membentuk trombus atau terlepasnya debris ke dalam aliran darah dan menimbulkan mikroembolus yang tersusun oleh isi lesi.
- 2.1.3.4.2. Terjadi perdarahan dalam plak yang dipicu oleh ruptur lapisan fibrosa penutup atau kapiler berdinding tipis yang memperdarahi plak. Hematom yang terbentuk dapat menyebabkan plak membesar atau memicu ruptur plak.
- 2.1.3.4.3. Trombosis pada plak menjadi penyulit pada lesi yang mengalami ruptur, ulserasi, erosi, atau perdarahan dan dapat menyebabkan oklusi lumen parsial atau total. Trombus akan menyatu ke dalam plak sehingga plak akan menjadi semakin besar.
- 2.1.3.4.4. Dapat terjadi dilatasi pembuluh darah, akibat tekanan yang dipicu oleh lesi aterosklerosis pada lapisan media di bawahnya , disertai lenyapnya jaringan elastik yang menyebabkan pembuluh melemah dan berpotensi pecah (Kumar dkk, 2007).

Pada organ yang diperdarahi oleh arteri dengan aterosklerosis akan mendapatkan darah dalam jumlah yang tidak memadai sehingga pengangkutan O<sub>2</sub> ke jaringan organ akan berkurang (Dedy, 2009). Kemudian muncul gejala awal yang akan berlangsung secara perlahan-lahan seperti nyeri dada (*angina*) karena aliran O<sub>2</sub> ke jantung berkurang atau ketika berjalan merasakan kram di tungkai (*klaudikasio intermiten*) karena aliran O<sub>2</sub> juga ke tungkai berkurang. Komplikasi yang akan muncul antara lain :

- 2.1.3.4.5. Angina pektoris: Nyeri tiba-tiba yang biasanya dirasakan didada atau kadang-kadang ditempat lain seperti lengan atau bahu kiri.
- 2.1.3.4.6. Infark miokard adalah istilah medis untuk serangan jantung.
- 2.1.3.4.7. Stroke dipakai untuk menyebut kerusakan otak akibat kurangnya aliran darah ke suatu area di otak. Stroke yang disebabkan oleh aterosklerosis membuat darah yang mensuplai O<sub>2</sub> tidak bisa mencapai jaringan otak, sehingga terjadi kematian sel-sel otak.
- 2.1.3.4.8. Hipertensi akibat hilangnya elastisitas arteri.
- 2.1.3.4.9. Gagal jantung terjadi jika jantung yang lemah tidak mampu lagi memompa darah secara efektif ke seluruh tubuh (Donne, 2009).



## 2.2. Kefir

### 2.2.1. Definisi Kefir

Kefir merupakan minuman fermentasi susu yang berasal dari pegunungan Caucasian Unisoviet. Kata kefir berasal dari bahasa Turki yaitu “Keyif” yang berarti “perasaan yang menyenangkan”, hal ini karena setelah mengkonsumsi kefir maka seseorang akan merasakan perasaan sehat dan baik (Otes dan Cagindi, 2003).

Berbeda dengan minuman fermentasi lain seperti yogurt dan yakult karena hasil fermentasi kefir merupakan campuran dari matrik “*kefir grains*”. *Kefir grains* terlihat seperti batu karang atau bunga kol, mengandung bakteri asam laktat (*homofermentative* dan *heterofermentative*) dan *yeast*. Sedangkan yogurt mengandung 2 spesies bakteri yaitu *Streptococcus thermophilus* dan *Lactobacillus bulgaricus*, dan pada yakult hanya mengandung satu spesies bakteri yaitu *L.casei shirota strain* (Bernard, 2009).

Semua jenis susu dapat menjadi bahan dasar kefir, seperti susu sapi (paling sering), susu domba, susu kedelai, dan lain sebagainya (Otes dan Cagindi, 2003). Selama proses fermentasi akan menghasilkan banyak komponen kefir seperti alkohol (etil alkohol), asam laktat, asam asetat, karbondioksida dan komponen aromatik sehingga akan menghasilkan rasa asam yang menyegarkan (Kim dkk, 1996).

Bakteri asam laktat merupakan bakteri gram positif, tidak menghasilkan spora, berbentuk bulat atau batang yang memproduksi asam laktat sebagai produk akhir metabolik utama selama fermentasi karbohidrat. Bakteri asam laktat termasuk kedalam bakteri probiotik dan dimasukkan dalam status GRAS (*generally recognized as safe*) karena tidak menghasilkan senyawa beracun. Berdasarkan jalur metabolisme fermentasi maka bakteri asam laktat dikelompokkan menjadi *homolactic bacteria fermentation* dan *heterolactic bacteria fermentation* (Joklik dkk, 1992).

Bakteri homolaktik berkerja pada kondisi banyak glukosa namun oksigen terbatas. Bakteri homolaktik memecah 1 molekul glukosa melalui *Embden-Meyerhof-Parnas (EMP) pathway* sehingga menghasilkan 2 molekul piruvat, selanjutnya piruvat akan direduksi menjadi asam laktat oleh enzim *lactic dehydrogenase* (LDH) dengan NADH sebagai donor hydrogen. Dalam proses ini akan dihasilkan 2 molekul ATP per glukosa yang dikonsumsi. Bakteri yang termasuk dalam kelompok *homolactic* bakteri yaitu *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, dan *Lactobacilli grup I* yaitu *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *L. helveticus*, *L. salivarius* (Joklik dkk, 1992).

Bakteri heterolaktik menggunakan *pentose phosphate pathway* atau *pentose phosphoketolase pathway* sebagai jalur



alternatif. Satu molekul glukosa-6-phosphate didehidrogenase menjadi 6-phosphoglukonat dan selanjutnya didekarboksilasi sehingga menghasilkan 1 molekul CO<sub>2</sub>. Pentose-5-phosphate dipecah menjadi 1 molekul *glyceraldehyde phosphate* (GAP) dan 1 molekul acetyl phosphate. GAP selanjutnya dimetabolisme menjadi laktat dalam homofermentasi, dengan acetyl phosphate direduksi menjadi etanol melalui acetyl-CoA dan acetaldehyde. Secara signifikan energi yang diproduksi dari fermentasi bakteri heterolactic lebih sedikit dari pada bakteri homolactic. Bakteri yang termasuk kedalam kelompok *heterolactic* yaitu *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Weissella*, dan grup III *Lactobacilli* yaitu *L. brevis*, *L. buchneri*, *L. fermentum*, *L. reuteri* (Joklik dkk, 1992).

Tabel 2.1. Bakteri yang Terkandung di dalam Kefir

---

I. LACTOBACILLI

---

*Lb. Acidophilus*

*Lb. Brevis*

*Lb. Casei*

*Lb. casei subsp. Rhamnosus*

*Lb. casei subsp. Pseudopantarum*

*Lb. paracasei subsp. Paracasei*

*Lb. Cellobiosus*

*Lb. delbrueckii subsp. Bulgaricus*

*Lb. delbrueckii subsp. Lactis*

*Lb. Fructivorans*

*Lb. helveticus subsp. Lactis*

*Lb. Hilgardii*

*Lb. Kefiri*

*Lb. Kefiranofacien*

---

## Lanjutan Tabel 2.1

---

*Lb. kefigranum sp. Nov*

*Lb. parakefir sp.nov*

*Lb. Lactis*

*Lb. Plantarum*

---

**II. LACTOCOCCI/STREPTOCOCCI**

---

*Lactococci lactis subsp. Lactis*

*Lc. lactis var. Diacetyllactis*

*Lc. lactis subsp.cremoris*

*Streptococci salivarius subsp.  
Thermophilus*

*S. lactis*

*Enterococcus durans*

*Leuconostoc cremoris*

*Leuconostoc mesenteroides*

---

**III. YEAST**

---

*Candida kefir*

*C. pseudotropicalis*

*C. rances*

*C. tenuis*

*Kluyveromyces lactis*

*Kluyveromyces var.Marxianus*

*K. bulgaricus*

*K. fragilis*

*Saccharomyces subsp. torulopsi holmii*

*S. carlbegensis*

*S. unisporus*

*Debaryomyces hansenii*

*Zygosaccharomyces rouxii*

---

**IV. ACETOBACTER**

---

*Acebacter aceti*

*A. rasens*

---

(Bernard, 2009)

### 2.2.2. Kandungan Gizi Kefir

Kandungan gizi kefir hampir sama dengan gizi susu bahan kefir. Kelebihan kefir dibandingkan dengan susu segar adalah karena asam yang terbentuk oleh bakteri asam laktat selama proses fermentasi dapat memperpanjang masa simpan, mencegah pertumbuhan mikroorganisme pembusuk sehingga kerusakan susu dapat dicegah, dan mencegah pertumbuhan mikroorganisme patogen (Wahyudi, 2008).



Tabel 2.2. Kandungan Kimia dan Nutrisi Kefir

Komponen	100g	Komponen	100g
Energi	65	Mineral (g)	.
	Kcal		
Lemak (%)	3,5	Kalsium	0,12
Protein (%)	3,3	Fosfor	0,10
Laktosa (%)	4,0	Magnesium	12
Air (%)	87,5	Potassium	0,15
		Sodium	0,05
Asam susu (g)	0,8	Klorida	0,10
Ethyl alcohol (g)	0,9		
Asam laktat (g)	1	Elektrolit	
Kolesterol (mg)	13	Besi (mg)	0,05
Fosfat (mg)	40	Tembaga ( $\mu$ g)	12
		Molybdenum	5,5
		( $\mu$ g)	
Asam amino esensial (g)		Mangan ( $\mu$ g)	5
Tryptophan	0,05	Zinc (mg)	0,36
Phenylalanin+tyrosine	0,35		
Leucine	0,34		
Isoleucine	0,21	Komponen aromatic	
Threonine	0,17	Acetaldehyde	
Methionine+cystine	0,12	Diacetyl	
Lysine	0,27	Aceton	
Valine	0,22		
Vitamin (mg)			
A	0,06	B12	0,5
Carotene	0,02	Niacin	0,09
B1	0,04	C	1
B2	0,17	D	0,08
B6	0,05	E	0,11

(Otes dan Cagindi, 2003).

### 2.2.3. Mekanisme kefir dalam menghambat perkembangan lesi aterosklerosis

Bakteri asam laktat dalam kefir mampu meningkatkan metabolisme kolesterol dalam usus halus menjadikan kolesterol tidak menumpuk dalam pembuluh darah. Kolesterol dari makanan

diikat pada sel bakteri di dalam usus halus sehingga tidak diserap tubuh. Bakteri asam laktat melakukan asimilasi kolesterol sehingga mampu meningkatkan kadar asam lemak rantai pendek (seperti asam butirat dan propionat) yang dapat menurunkan sirkulasi kolesterol, baik melalui penghambatan sintesis kolesterol di hati maupun dengan cara meredistribusi kolesterol dari plasma menuju hati, serta mampu melakukan dekonjugasi *bile salt hydrolase* yang akan merangsang hati untuk menyintesis lebih banyak *bile salt* dari kolesterol serum (Hiramatsu, 2003). Enzim *bile salt hydrolase* yang dimiliki oleh bakteri asam laktat bisa melakukan dekonjugasi garam empedu di usus halus sehingga mencegah absorpsi kembali ke tubuh sehingga *Lactobacillus* yang terkandung dalam kefir dapat mengikat kolesterol yang terdapat pada aliran darah, kemudian dibawa ke usus halus untuk dibuang bersama feses (Xiao, 2003).

#### **2.2.4. Manfaat kefir yang lain**

- 2.2.4.1. Kefir dapat menurunkan kadar kolesterol darah.
- 2.2.4.2. Kefir melindungi saluran pencernaan. Melalui;
  - 2.2.4.2.1. Bakteri probiotik yang dikandung dalam kefir yang mampu menempel pada mukosa usus, berkolonisasi, agar dapat berinteraksi dengan epitel usus sehingga dapat menstimulir sistem imun dan dapat mengatur pertumbuhan bakteri patogen.

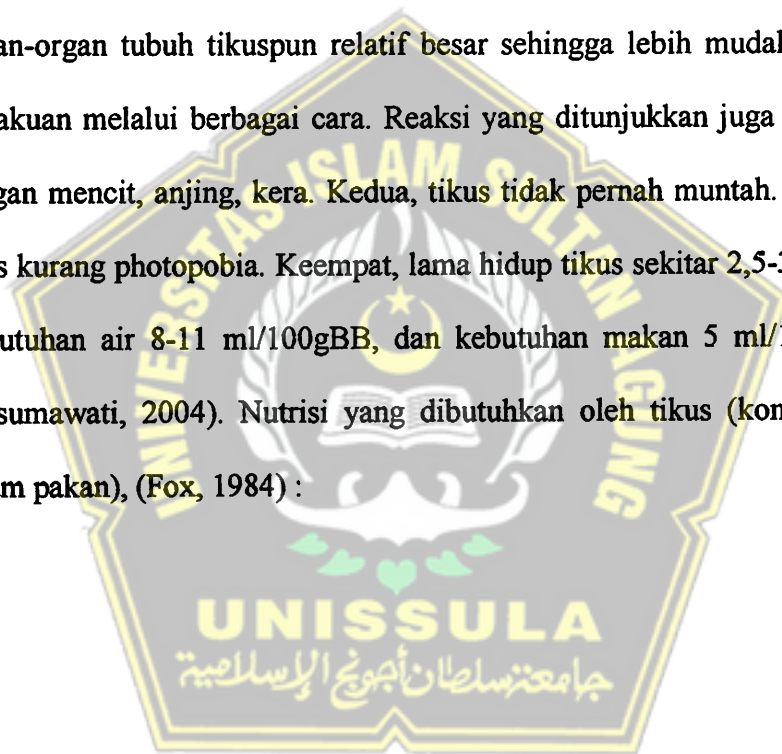
- 2.2.4.2.2. Suasana asam yang dibentuk sehingga tidak baik untuk lingkungan hidup bakteri patogen (Kotze, 1996).
- 2.2.4.3. Kalsium, magnesium dan Tryptophan yaitu salah satu asam amino yang terpenting berlimpah di Kefir, berperan memberikan rasa relax di sistem saraf.
- 2.2.4.4. Kandungan tiamin, riboflavin dan Vit B12 dalam kefir berperan melancarkan peredaran darah, mencegah peradangan sendi, rematik dan meningkatkan stamina.
- 2.2.4.5. Memperlancar buang air besar dengan cara bakteri probiotik yang dikandung dalam kefir yang mampu menempel pada mukosa usus, kemudian berkolonisasi agar dapat berinteraksi dengan epitel usus sehingga dapat menstimulir sistem imun dan dapat mengatur pertumbuhan bakteri pathogen (Farnwothr, 2003).
- 2.2.4.6. Cocok untuk orang yang mengalami intoleransi laktosa karena bakteri sehat yang digunakan untuk fermentasi susu membantu penguraian laktosa menjadi bentuk yang mudah diserap usus manusia (Labayen, 2001).

Bakteri sehat yang digunakan untuk fermentasi susu membantu penguraian laktosa menjadi bentuk yang mudah diserap usus manusia (Wahyudi, 2008).



### 2.3. Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Hewan coba yang peneliti pilih yakni tikus putih jantan galur wistar, dengan alasan bahwa pertama berat badan tikus dapat mencapai optimum berat sekitar 500 gram. Pada usia 2 bulan berat badan dapat mencapai 200-300 gram. Dengan ukuran tersebut tikus lebih mudah dipegang, dikendalikan, atau diambil darahnya dalam ukuran besar. Organ-organ tubuh tikuspun relatif besar sehingga lebih mudah diberi perlakuan melalui berbagai cara. Reaksi yang ditunjukkan juga serupa dengan mencit, anjing, kera. Kedua, tikus tidak pernah muntah. Ketiga, tikus kurang photopobia. Keempat, lama hidup tikus sekitar 2,5-3 tahun. Kebutuhan air 8-11 ml/100gBB, dan kebutuhan makan 5 ml/100gBB (Kusumawati, 2004). Nutrisi yang dibutuhkan oleh tikus (konsentrasi dalam pakan), (Fox, 1984) :



Tabel 2.3. Kebutuhan Nutrisi Tikus

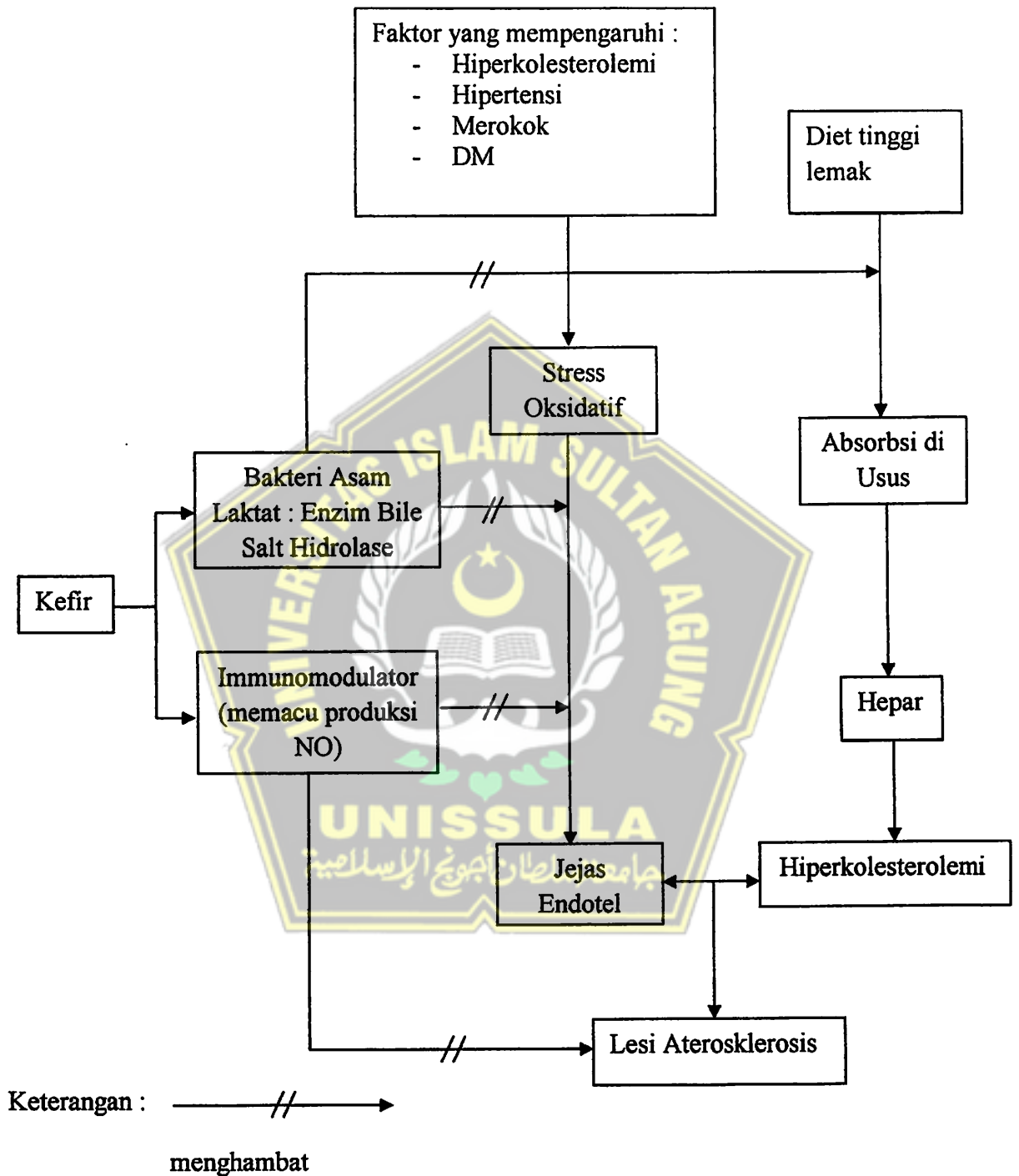
Bahan		Pertumbuhan gravid/laktasi	Maintenance
Protein		12 %	4 %
Lemak		5 %	5 %
Serat kasar		388 kcal/g	3800 kcal/g
Mineral	Kalsium	0,5 %	
	Khlorida	0,05 %	
	Magnesium	0,04 %	
	Fosfor	0,4 %	
	Potassium	0,36 %	
	Sodium	0,05 %	
	Sulfur	0,03 %	
	Khromium	0,3 mg/kg	

(Kusumawati, 2004)

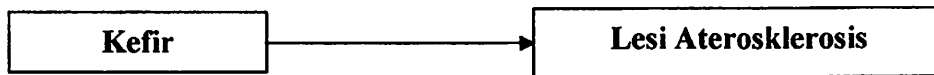
Tikus jantan galur wistar pada subyek penelitian ini dapat diklasifikasikan sebagai :

- Regnum : *Animalia*
- Filum : *Chordata*
- Kelas : *Mamalia*
- Ordo : *Rodentia*
- Suborde : *Odontoceti*
- Familia : *Muridae*
- Genus : *Rattus*
- Spesies : *Rattus norvegicus* (Kusumawati, 2004).

## 2.4. Kerangka Teori



## 2.5. Kerangka Konsep



## 2.6. Hipotesis

Berdasarkan uraian tinjauan pustaka diatas, maka dapat disusun hipotesis sebagai berikut :

Ada pengaruh pemberian kefir dalam menghambat perkembangan lesi aterosklerosis tikus putih jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak.



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan penelitian “*randomized post test only control group design*”.

#### **3.2. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variable penelitian**

###### **3.2.1.1. Variable Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian kefir.

###### **3.2.1.2. Variable Terikat**

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah lesi aterosklerosis yang meliputi jumlah sel busa lesi aterosklerosis dan ketebalan aorta.

##### **3.2.2. Definisi operasional**

###### **3.2.2.1. Variabel Bebas**

Kefir adalah pemberian minuman fermentasi jenis kefir yang diproduksi oleh Cv. Assnom Adisakti Jaya. Dosis pemberian kefir yang dianjurkan pada manusia 300 ml perhari. Berdasarkan Laurence dan Bacharach tahun 1964 angka konversi dari manusia (70 kg) ke tikus (200 gr) diperoleh dari ratio antara berat badan

tikus dan berat badan manusia yakni 0,018, sehingga diperoleh dosis kefir pada tikus dengan berat badan 200 gr adalah 5,4 ml.

Ketentuan menurut Donatus dkk (1992) dapat dikalikan 2-10 kali dosis manusia. Jadi dosis yang diberikan ketikus dalam penelitian ini yaitu; 5,4 ml dan 10,8/hari.

Skala ; ratio

#### 3.2.2.2. Variabel Terikat

Lesi aterosklerosis adalah ditemukannya bercak sel busa atau juga ditandai oleh penebalan dinding aorta pada tikus hiperkolesterolemi. Penghitungan jumlah sel busa dan pengukuran ketebalan dinding aorta dilakukan pada sediaan histopatologi tunika intima dan tunika media aorta abdominalis dengan mengategorikan derajat lesi aterosklerosis sebagai berikut :

3.2.2.2.1. Lesi aterosklerosis tipe I : ada penambahan sejumlah sel busa di tunika intima arteri atau penebalan tunika intima.

3.2.2.2.2. Lesi aterosklerosis tipe II : adanya garis-garis lemak berupa bercak atau bintik berwarna kuning di permukaan tunika intima arteri.

3.2.2.2.3. Lesi aterosklerosis tipe III : ditandai timbunan butiran dan partikel lipid ekstrasel yang identik dengan lesi tipe II, timbunan lipid yang lebih banyak dan tebal terletak tepat di bawah lapisan makrofag dan sel busa.



- 3.2.2.2.4. Lesi aterosklerosis tipe lanjutan (IV, V, dan VI) :  
terdapat deposit lipid ekstrasel yang cukup besar untuk  
merusak intima, juga terjadi mekanisme trombotik.

Skala ; ratio

### **3.3. Populasi dan Sampel**

#### **3.3.1. Populasi Penelitian**

Hewan percobaan adalah 300 ekor tikus jantan galur wistar dewasa yang dipelihara di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang periode Februari 2010.

#### **3.3.2. Sampel penelitian**

Hewan coba yang digunakan adalah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang diambil secara random yakni sebagai berikut :

##### **3.3.2.1. Kriteria inklusi**

- 3.3.2.1.1. Jenis kelamin tikus jantan
- 3.3.2.1.2. Umur tikus 2 bulan
- 3.3.2.1.3. Sehat pada penampilan luar
- 3.3.2.1.4. Banyak gerak atau lincah
- 3.3.2.1.5. Makan dan minum normal
- 3.3.2.1.6. Tidak ada luka dan tidak cacat
- 3.3.2.1.7. Berat badan 200-250 gram

##### **3.3.2.2. Kriteria eksklusi**

- 3.3.2.2.1. Tikus mati

Hewan coba yang digunakan menurut WHO (1993) minimal 5 ekor tiap kelompok. Dan dalam penelitian digunakan 24 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus yang diambil secara random.

### **3.4. Instrument dan Bahan Penelitian**

#### **3.4.1. Instrument**

##### **3.4.1.1. Instrument kefir**

3.4.1.1.1. Pipet ukur

3.4.1.1.2. Toples kaca

3.4.1.1.3. Pisau dapur

##### **3.4.1.2. Instrument tikus dan perlakuan**

3.4.1.2.1. Timbangan tikus *Nigushi Scale*

3.4.1.2.2. Tabung untuk menampung organ yang akan difiksasi dalam formalin

3.4.1.2.3. Kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minum, di bersihkan dan diganti tiga kali sehari.

3.4.1.2.4. Spuit 3 cc

3.4.1.2.5. Sonde

##### **3.4.1.3. Instrument pengamatan hasil**

3.4.1.3.1. Mikroskop

3.4.1.3.2. Rak, tabung reaksi, dan pipet

3.4.1.3.3. Pulpen dan kertas perhitungan

3.4.1.3.4. Kaca obyek

3.4.1.3.5. Kaca penutup

### **3.4.2. Bahan penelitian**

3.4.2.1. Bahan penelitian perlakuan

3.4.2.1.1. Kefir

3.4.2.2. Bahan hewan coba

3.4.2.2.1. Tikus jantan galur wistar umur 2 bulan dengan berat 200-250 gram sebanyak 6 ekor per kelompok perlakuan.

3.4.2.2.2. Pakan kuning telur untuk makan tikus 15 – 20 gram/hari

3.4.2.2.3. Air atau aquades

3.4.2.3. Bahan untuk pembuatan preparat

3.4.2.3.1. Parafin cair

3.4.2.3.2. Karbol xylo, xilol lilin dan xilol pembersih

3.4.2.3.3. Formalin 10%, aceton

3.4.2.3.4. Zat warna *Hematoksin Eosin* (HE)

3.4.2.3.5. Balsem kanada

3.4.2.3.6. *Polilisin*

### 3.5. Cara Penelitian

Kefir diberikan secara oral menggunakan sonde 3 kali sehari sesaat setelah pemberian diet lemak selama 28 hari. Penentuan pemberian kefir secara peroral pada tikus dengan mengkonversi dari kebutuhan kefir yang dianjurkan pada manusia adalah sebesar 300 ml perhari.

Dosis kefir pada tikus dengan berat badan 200 gr

$$= 0,018 \times (\text{dosis manusia}) \text{ ml}$$

$$= 0,018 \times 300 \text{ ml} = 5,4 \text{ ml/hari}$$

### 3.6. Langkah – langkah penelitian

3.6.1. Menimbang masing-masing berat badan tikus.

3.6.2. Sebelum penelitian hewan coba diadaptasikan dengan suasana laboratorium selama 1 minggu, makanan dan air diberikan secara bebas. Pencahayaan dilakukan dengan perbandingan 12 jam siang dan 12 jam malam.

3.6.3. Tikus jantan galur wistar dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok mendapat perlakuan sebagai berikut :

3.6.3.1. Kelompok I kontrol negatif dengan perlakuan kontrol : 6 tikus jantan galur wistar diperlakukan dengan diberi pakan standar + air .

3.6.3.2. Kelompok II dengan perlakuan kontrol : 6 tikus jantan galur wistar diperlakukan dengan diberi pakan tinggi lemak (kuning telur) + pakan standar + air.

3.6.3.3. Kelompok III dengan pelakuan pertama: 6 tikus jantan galur wistar diperlakukan dengan diberi pakan tinggi lemak (kuning telur) + kefir 5,4 ml/hari + pakan standar + air.

3.6.3.4. Kelompok IV dengan pelakuan kedua: 6 tikus jantan galur wistar diperlakukan dengan diberi pakan tinggi lemak (kuning telur) + kefir 10,8 ml/hari + pakan standar + air.

### **3.7. Tes pengaruh kefir terhadap perkembangan lesi aterosklerosis tikus hiperkolesterolemi**

Perhitungan jumlah sel busa dilakukan dengan pengambilan aorta abdominalis sepanjang 5 cm (dibawah arteri renalis sampai percabangan arteri illiaca termasuk bifurcation aorta).

#### **3.7.1. Dilakukan *proccesing* jaringan :**

3.7.1.1. Sediaan jaringan yang didapat kemudian dipotong basah yakni pemotongan jaringan tersebut dengan pemotongan langsung

3.7.1.2. Setelah pemotongan basah dari jaringan basah tersebut, difiksasi dengan larutan formalin 10 % dalam waktu 12 – 18 jam

3.7.1.3. Preparat dikeluarkan dari larutan formalin 10 %, dikeringkan kemudian dicuci dalam air yang mengalir dengan tujuan menghilangkan formalin yang masih

melekat. Kemudian dipotong menjadi bagian yang tipis lalu dimasukkan dalam kaset

3.7.1.4. Dilanjutkan dengan pemrosesan jaringan yang meliputi tahapan *dehydrasi*, *clearing*, *impregnasi*, dan *embedding*.

Dehidrasi dilakukan dengan etanol bertingkat 70 %, 80 % selama 1 jam, 95 % selama 2 jam, dan 95 % selama 1 jam. Kemudian menggunakan etanol absolut → 1 jam, 1 jam, 1 jam.

3.7.1.5. Kemudian dilakukan *clearing* / penjernihan dengan xylol → 1 jam, 1 jam, 2 jam.

3.7.1.6. Kemudian dilakukan *impregnasi* dengan infiltrasi paraffin dengan cara dimasukkan dalam oven yang telah diisikan paraffin cair pada suhu  $56^{\circ} - 58^{\circ}$  C selama → 2 jam, 2 jam, 2 jam.

3.7.1.7. Sediaan jaringan tersebut kemudian dikeluarkan dari oven ditunggu hingga membentuk blok paraffin.

3.7.1.8. Jaringan dalam blok paraffin dipotong dengan menggunakan mikrotom setebal 5 mikron

3.7.1.9. Kemudian dilakukan pengecatan *Sudan Black* dan pewarnaan *Hematoksilin Eosin* kemudian ditutup dengan deck glass

3.7.1.10. Sel busa dilihat di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x dan dihitung jumlah sel busa di tunika intima dan



tunika media pada penampang melintang aorta abdominalis

3.7.1.11. Pemeriksaan dan pengukuran ketebalan dinding aorta dilakukan dengan memakai preparat *Hematoksilin Eosin* yang telah ada di atas

3.7.1.12. Potongan diletakkan di atas kaca obyek yang sebelumnya telah diolesi *polilisin*

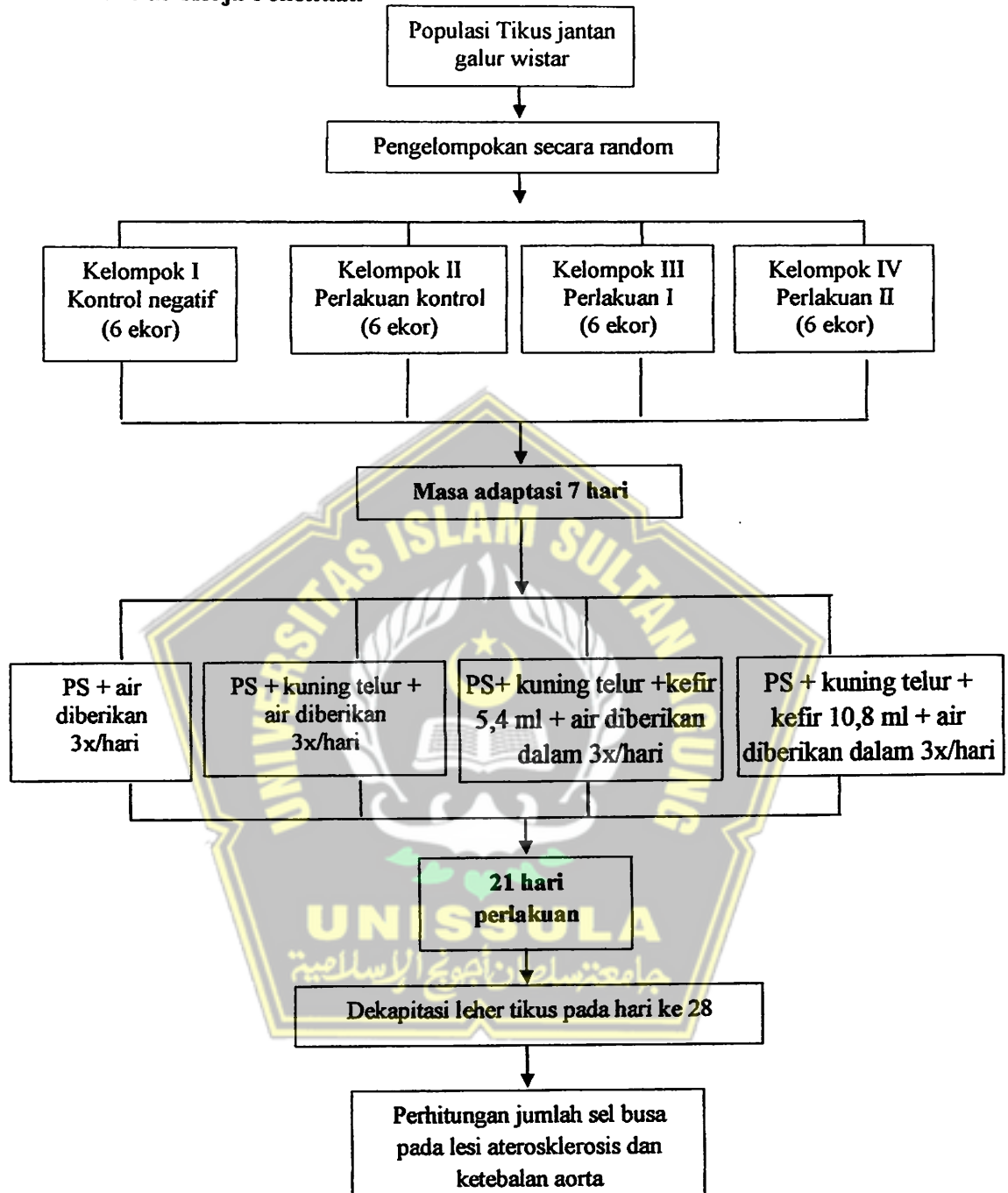
3.7.1.13. Pencairan dan pembuangan paraffin dari potongan sediaan dilakukan dengan pemanasan dalam incubator

3.7.1.14. Setelah bersih dilakukan pengecatan *Hematoksilin Eosin* dan diberi balsem Kanada dan ditutup dengan kaca penutup

3.7.1.15. Pemeriksaan dan pengukuran ketebalan penampang melintang aorta dari tunika intima sampai tunika media pada 8 zona (jam 12.00, 13.30, 15.00, 16.30, 18.00, 19.30, 21.00, dan 22.30)

3.7.1.16. Selanjutnya dihitung ketebalan rata-rata pada ke-8 zona tersebut.

### 3.8. Alur Kerja Penelitian



### 3.9. Tempat dan Waktu

#### 3.9.1. Tempat penelitian

Penelitian telah dilaksanakan di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang.

#### 3.9.2. Waktu Penelitian

Penelitian telah dilaksanakan pada bulan Februari sampai dengan bulan Maret 2010.

### 3.10. Analisis Hasil

Hasil penelitian berupa gambaran histopatologi yang dinilai dari jumlah sel busa lesi aterosklerosis dihitung rata-rata jumlahnya yang tampak dengan empat kali lapang pandang pada obyek penelitian setiap tikusnya, dan untuk ketebalan dinding aorta diukur dengan melihat ke-8 zona dan dihitung rata-rata jumlahnya. Analisa pertama dinilai normalitas data distribusinya dengan menggunakan *Saphiro-Wilk* sebab jumlah sampel yang digunakan kurang dari 50 ekor, varians data harus sama dan distribusi data harus normal. Setelah didapatkan hasil data yang sama dan memiliki distribusi normal maka dilanjutkan dengan menggunakan analisis uji statistik parametrik *One-way anova* untuk mengetahui pengaruh pemberian kefir terhadap perkembangan lesi aterosklerosis pada tikus jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak, dilanjutkan uji Tukey HSD pada tingkat kepercayaan 95%.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Sampel hewan uji yang digunakan dalam penelitian adalah tikus putih jantan strain wistar sebanyak 24 ekor dengan umur 2-3 bulan, sehat dan berat badan 200-250 gram, yang terbagi dalam 4 kelompok sampel, tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus yang diambil secara *random*. Setelah dilakukan penelitian selama 28 hari dengan perlakuan yang berbeda-beda pada setiap kelompoknya, kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk mengamati dan menghitung jumlah sel busa dan mengukur ketebalan dinding aorta pada tikus dengan lesi aterosklerosis.

**Tabel 4.1. Rata-rata Persentase Perkembangan Lesi Aterosklerosis pada 4 kelompok.**

Tikus	Kel I	Kel II	Kel III	Kel IV
1	Tipe I	Tipe III	Tipe II	Tipe I
2	Tipe I	Tipe III	Tipe II	Tipe I
3	Tipe I	Tipe III	Tipe II	Tipe I
4	Tipe I	Tipe III	Tipe II	Tipe I
5	Tipe I	Tipe III	Tipe II	Tipe I
6	Tipe I	Tipe III	Tipe II	Tipe I

Keterangan :

Kelompok I : Kelompok kontrol negatif ( diberi pakan standar pelet) dan air.

Kelompok II : Kelompok diberi diet tinggi lemak dan air.

Kelompok III : Kelompok Perlakuan I diberi kefir dosis 5,4 ml+ diet tinggi lemak + air.

Kelompok IV : Kelompok Perlakuan II diberi kefir dosis 10,8+diet tinggi lemak+air.

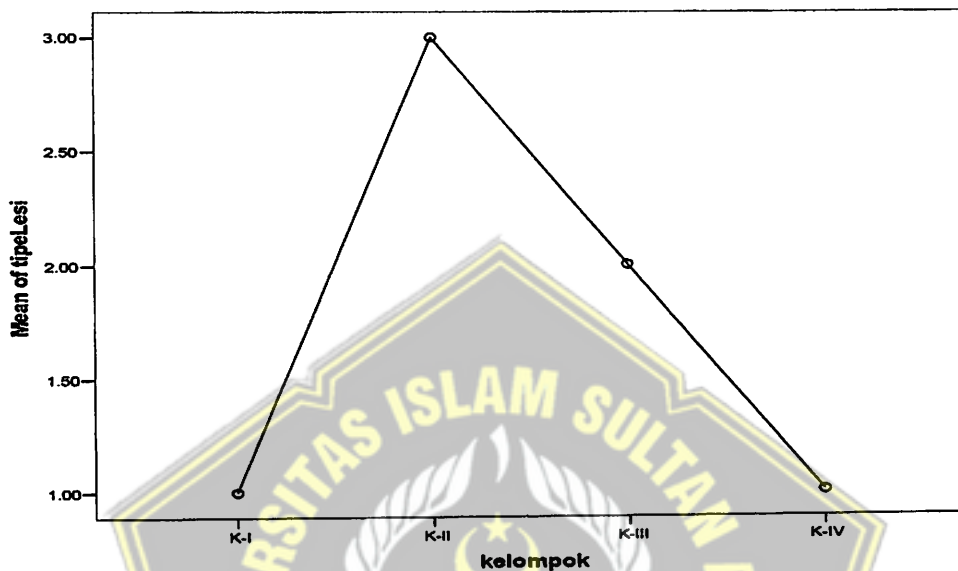
Keterangan Tipe Lesi :

Lesi aterosklerosis tipe I : ada penambahan sejumlah sel busa di tunika intima arteri atau penebalan tunika intima.

Lesi aterosklerosis tipe II : adanya garis-garis lemak berupa bercak atau bintik berwarna kuning di permukaan tunika intima arteri.

Lesi aterosklerosis tipe III : ditandai timbunan butiran dan partikel lipid ekstrasel yang identik dengan lesi tipe II, timbunan lipid yang lebih banyak dan tebal terletak tepat di bawah lapisan makrofaq dan sel busa.

Lesi aterosklerosis tipe lanjutan (IV, V, dan VI) : terdapat deposit lipid ekstrasel yang cukup besar untuk merusak intima, juga terjadi mekanisme trombotik.



**Gambar 4.1. Grafik Tipe Lesi Aterosklerosis pada 4 Kelompok**

Dari data hasil penelitian Tabel 4.1 dan Gambar 4.1 menunjukkan perkembangan lesi aterosklerosis tikus meningkat setelah diberikan diet tinggi lemak, kemudian mengalami penurunan setelah diberi kefir dan penurunan lesi aterosklerosis meningkat setelah konsentrasi kefir dinaikkan.

Pengujian signifikansi perbedaan rata-rata perkembangan lesi aterosklerosis tiap kelompok dilakukan dengan uji One-way anova dengan syarat harus terpenuhi normalitas data dan homogenitas variannya. Adapun hasil uji normalitasnya terlihat pada Tabel 4.2.

**Tabel 4.2. Hasil Uji Normalitas (*Shapiro-Wilk*)**

	Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV
asyp sig	0,635	0,593	0,906	0,993

Normalitas data perkembangan lesi aterosklerosis pada tikus menghasilkan nilai Sig diatas 0,05. Berarti data pada penelitian ini memiliki sebaran data yang normal, sehingga syarat normalitas data pada penelitian ini terpenuhi.

Dan untuk uji homogenitas varian sebagai berikut:

**Tabel 4.3. Hasil Uji Homogenitas Varian**

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
0,757	3	20	0,531

Angka sig pada uji homogenitas perkembangan lesi aterosklerosis pada tikus diatas 0,05 sehingga syarat homogenitas varian pada penelitian ini terpenuhi.

Oleh karena data bersifat normal dan homogen, maka untuk analisa statistik digunakan uji statistik parametrik dengan uji *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* ditampilkan pada Tabel 4.4.

**Tabel 4.4. Hasil Uji One Way Anova Rata-rata perkembangan lesi aterosklerosis**

	F	Sig.
Between Groups	1069,151	,000

Dari Tabel 4.4 di atas diketahui nilai probabilitas adalah 0,000. Oleh karena nilai probabilitas  $< 0,05$  dapat diartikan terdapat perbedaan lesi aterosklerosis secara bermakna pada keempat kelompok. Untuk mengetahui kelompok manakah yang berbeda, maka dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc Test*. Hasil uji



perbedaan antara kelompok yang digunakan dalam penelitian ini ditampilkan pada Tabel 4.5.

**Tabel 4.5. *Multiple Comparisons* (hasil uji beda)**

kelompok	K1	K2	K3	K4
K1	-	0,000	0,000	0,000
K2	0,000	-	0,000	0,000
K3	0,000	0,000	-	0,000
K4	0,000	0,000	0,000	-

Berdasarkan nilai probabilitas (Dahlan, 2006) :

- Jika probabilitas/ Sig > 0,05, maka Ho diterima
- Jika probabilitas/ Sig < 0,05, maka Ho ditolak

Keterangan:

Ho = kedua rata-rata sampel adalah sama

Pada Tabel 4.5, dari hasil uji *Post Hoc*, diketahui nilai P sebesar 0,000 antara kelompok I (kelompok kontrol negatif) dengan kelompok II (kelompok kontrol positif; diet tinggi lemak), kelompok III (kelompok perlakuan I: pemberian kefir dosis 5,4 ml dan diet tinggi lemak), kelompok IV (kelompok perlakuan II: pemberian kefir dosis 10,8 ml dan diet tinggi lemak). Jika dilihat dari besarnya nilai signifikansi yang kurang dari 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa rata-rata selisih kelompok I (kontrol negatif) dengan ketiga kelompok lainnya (kelompok kontrol positif, I dan II) memang berbeda.

#### 4.2. Pembahasan

Berdasarkan pada hasil *Post Hoc Test* terdapat perbedaan yang bermakna mengenai lesi aterosklerosis pada kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan I, dan kelompok perlakuan II. Hasil penghitungan lesi aterosklerosis setelah perlakuan menunjukkan bahwa lesi aterosklerosis pada kelompok kontrol positif tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan I dan kelompok perlakuan II. Rerata lesi aterosklerosis kelompok perlakuan I lebih tinggi dibanding kelompok perlakuan II. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa seiring peningkatan dosis kefir terjadi penurunan lesi aterosklerosis.

Pada pengamatan gambaran histopatologi lesi aterosklerosis menunjukkan gambaran lesi aterosklerosis pada kelompok kontrol positif lebih banyak jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan I dan kelompok perlakuan II. Pada gambaran lesi aterosklerosis tampak sel busa tersebar dan dapat ditemui dalam setiap lapang pandang dan terdapat peningkatan ketebalan dinding aorta, namun jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta pada kelompok perlakuan II lebih sedikit jumlahnya dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan I.

Hasil pengamatan mikroskopis pada kelompok I sebagai kelompok kontrol negatif dengan pembesaran 400x terlihat beberapa sel busa dan peningkatan ketebalan aorta. Derajat lesi aterosklerosis pada kelompok I menurut kriteria AHA adalah lesi aterosklerosis tipe I, karena ada penambahan sel busa di tunika intima arteri. Meskipun hanya diberi pakan standar sudah

terlihat ada gambaran lesi aterosklerosis pada pembuluh darah tikus, sehingga ada kemungkinan bahwa sebelum dilakukan perlakuan tikus sudah mengalami hiperkolesterolemi yang menjadi faktor resiko aterosklerosis (Kumar, 2007). Untuk mengurangi perancu tersebut maka dilakukan randomisasi sehingga variabel-variabel perancu yang tidak ikut diteliti dapat terbagi secara seimbang antar kelompok (Dahlan, 2001).

Pada kelompok II (kontrol positif) tampak sebagian besar lesi aterosklerosis dan termasuk kedalam derajat lesi aterosklerosis tipe III karena ditandai oleh timbunan butiran dan partikel lipid ekstrasel yang lebih banyak dan tebal. Secara teori beratnya penyakit aterosklerosis disebabkan oleh diet tinggi lemak, hipertensi, DM, dan merokok. Maka benar jika dalam penelitian ini yaitu pada kelompok II memberikan gambaran lesi aterosklerosis yang lebih berat dibandingkan dengan kelompok I (kontrol negatif). Hal ini terjadi karena dengan pemberian diet tinggi lemak akan menyebabkan akumulasi lemak dalam bentuk triasilgliserid di organ tubuh. Akumulasi lemak tersebut bermanfaat sebagai cadangan energi, yang sewaktu-waktu dapat dipecah apabila tubuh memerlukan seperti pada keadaan kelaparan atau sedang melakukan aktivitas fisik yang tinggi. Namun jika akumulasi lemak tersebut menumpuk terus menerus maka akan menyebabkan keadaan yang disebut hiperkolesterolemi. Dimana akumulasi lemak tersebut jika disertai dengan stres oksidatif akan dapat berkembang menjadi aterosklerosis.

Pada saat terjadi lesi aterosklerosis telah terjadi disfungsi endotel sehingga kemampuannya dalam memproduksi NO menurun, perannya

digantikan oleh makrofag. Salah satu fungsi NO adalah menghambat oksidasi LDL dan sebagai antioksidan. Penurunan NO mengakibatkan oksidasi LDL meningkat dan menimbulkan penumpukan sel busa, juga terjadi produksi radikal bebas yang berlebihan yang memicu peningkatan oksidasi LDL. Banyaknya lesi aterosklerosis pada kelompok II lebih besar bila dibandingkan dengan kelompok III dan IV, begitu halnya dengan kelompok III gambaran lesi aterosklerosis pada kelompok ini menunjukkan tipe II dan kelompok IV termasuk tipe II karena memiliki lesi aterosklerosis lebih sedikit di bandingkan dengan kelompok III. Hal ini karena kelompok III dan IV telah diberi kefir yang mengandung *Bakteri Asam Laktat* yang memiliki kemampuan mengikat kolesterol di dalam usus halus sehingga mengurangi penyerapannya ke dalam tubuh dan mencegah terjadinya akumulasi kolesterol di dalam organ-organ tubuh diantaranya hepar, dan dengan cara menghasilkan enzim *bile salt hydrolase*. Enzim *bile salt hydrolase* tersebut merubah asam glikokolat (asam empedu primer) menjadi asam deoksikolat (asam empedu sekunder) dan merubah asam tauro- dan glikokenodeoksikolik (asam empede primer) menjadi asam litokolat (asam empedu sekunder). Karena sifat ketidak larutan yang dimiliki oleh asam litokolat dan asam deoksikolat, maka hanya sedikit asam empedu yang akan kembali ke hati melalui siklus enterohepatik, yang digunakan kembali untuk pembentukan empedu. Karena hanya sedikit asam empedu yang kembali ke dalam siklus enterohepatik, maka untuk pembentukan empedu berikutnya, sumber kolesterol lebih banyak berasal dari cadangan kolesterol dalam hati. Dan jika cadangan kolesterol dalam hati tidak

mencukupi untuk pembentukan empedu, maka akan dilakukan sintesis kolesterol dari asetil koA yang berasal dari asam lemak, glukosa dan asam amino. Dimana asam lemak dapat diperoleh dari katalisis cadangan lemak (triasilgliserol) dan pada akhirnya penimbunan lemak di hati dapat berkurang (Hiramatsu, 2003).

Pada penelitian ini terlihat bahwa lesi aterosklerosis menurun setelah pemberian dosis kefir dinaikkan yaitu dari dosis 5,4 ml menjadi 10,8 ml. sehingga dapat disimpulkan bahwa kefir dengan dosis 10,8 ml lebih efektif dalam mencegah lesi aterosklerosis dibandingkan kefir dengan dosis 5,4 ml. Dan telah terbukti bahwa pada penelitian yang telah dilakukan oleh Otse dan Kotsze (1996) bahwa dengan mengkonsumsi 100 ml kefir tiap hari selama 21 hari dapat menurunkan kadar lipid dan kolesterol darah manusia. Dimana dalam penelitian ini dosis kefir yang dianjurkan tersebut setelah dikonfersikan ke dosis tikus jantan galur wistar. Pada penelitian lain dibuktikan oleh Yuniastuti (2006) bahwa pemberian susu fermentasi *Lactobacillus casei* pada tikus jantan galur wistar dapat menurunkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan meningkatkan kolesterol HDL serta menurunkan kadar trigliserid. Penurunan kadar kolesterol ini juga akan menurunkan LDL oksidasi sehingga akan menurunkan jumlah sel busa.

Gambaran ketebalan dinding aorta pada kelompok kontrol positif terlihat lesi aterosklerosis yang ditandai adanya sel busa berlapis dan miosit berisi butiran lemak. Keadaan ini disebabkan karena jejas LDL teroksidasi dan perubahan hemodinamik sehingga menimbulkan disfungsi endotel dan



berlanjut terjadi lesi aterosklerosis. Akibat dari disfungsi endotel akan terjadi gangguan keseimbangan antara NO, endotelin, prostaglandin dan angiotensin II, peningkatan beberapa faktor pengatur pertumbuhan seperti Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF), Insulin Like Growth Factor (IGF), Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) dan faktor-faktor inflamasi (Bonneux, 2000). Perubahan ini akan memicu aktivasi monosit/makrofag dan aktivasi miosit yang dapat meningkatkan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta.

Bakteri asam laktat dapat berperan sebagai immunomodulator dengan memacu produksi NO melalui kerja *nitrit oxide syntase* (NOS), aktifitas NOS juga dapat diaktifkan oleh IL- $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Peningkatan NO dapat menghambat proliferasi sel otot polos dan penurunan ketebalan aorta (Salminen, 1998). Hal ini didukung hasil penelitian yang dilakukan oleh Gibson bahwa pemberian bakteri probiotik secara *in vitro* dapat menghambat proliferasi sel otot polos yang diambil dari isolasi sel aterosklerosis.

Dalam penelitian ini peneliti mengalami beberapa kendala, diantaranya ialah keterbatasan waktu dan belum sempat dilakukan pengamatan mengenai efek toksik kefir. Peneliti hanya mampu melakukan pengamatan selama 21 hari, untuk itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang penurunan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta dengan menggunakan bakteri *lactobacilli* yang berbeda dengan waktu diet tinggi lemak tinggi kolesterol yang lebih lama sehingga didapatkan lesi aterosklerosis tipe lanjut.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1.Kesimpulan**

- 5.1.1. Terdapat pengaruh pemberian kefir dalam menghambat lesi aterosklerosis tikus putih jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak
- 5.1.2. Terdapat pengaruh pemberian kefir dosis 5,4 ml dalam menghambat perkembangan lesi aterosklerosis pada tikus putih jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak.
- 5.1.3. Terdapat pengaruh pemberian kefir dosis 10,8 ml dalam menghambat perkembangan lesi aterosklerosis pada tikus putih jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak.

#### **5.2.Saran**

- 5.2.1. Diperlukan penelitian lebih lama untuk mengetahui tipe lesi aterosklerosis. Karena diet tinggi lemak selama 21 hari pada tikus putih jantan galur wistar hanya mampu memberikan gambaran awal dari perjalanan penyakit aterosklerosis dilihat dari lesi aterosklerosis berupa pembentukan sel busa dan bertambahnya ketebalan dinding aorta. Oleh karena itu masih perlu dilakukan penelitian

lebih lanjut dengan waktu yang lebih lama sehingga dapat diamati gambaran lesi aterosklerosis tipe lanjut.

5.2.2. Perlu dilakukan penelitian efek toksik yang dapat ditimbulkan oleh pemberian kefir.

5.2.3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang lesi aterosklerosis dengan menggunakan strain bakteri prebiotik yang berbeda.



## DAFTAR PUSTAKA

- Amirudin R., 2006, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, jilid I, Edisi IV, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 415-419
- Amstrong F, 1995, *Buku Ajar Biokimia*, EGC, Jakarta, 249-250.
- Angulo P, 2002, *Nonalcoholic fatty liver disease*, dalam Wening sari, jurnal kedokteran YARSI, Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta, 93.
- Bernard J, 2009, *Kefir Minuman Fermentasi Kaya Manfaat*, [www.indoserver.web.id](http://www.indoserver.web.id), 28 Agustus 2009.
- Casarett, Doull's, 2007, *Toxicologi : The Basic Science of Poisons*, The McGraw-Hill Companies, Inc. Cansas USA.
- Dahlan S, 2006, *Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan : Uji Hipotesis dengan menggunakan SPSS*, PT Arkans, Jakarta, 1-27.
- Donatus, I.A., Suhardjono, D., Nurlaila, Sugiyanto, Hakim, L., Wahyono, D., Mulyono, 1992, *Petunjuk Praktikum Toksikologi*, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 4, 21-22
- Farnworth, E.R., 2006, *Kefir A Complex Probiotic*, *Food Science and Technology Bulletin : Functional Foods*, Volume 2, Issue 1, [www.foodsciencecentral.com](http://www.foodsciencecentral.com), 9 Oktober 2009.
- Ganong W.F., *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 20, ECG, Jakarta, 519-525.
- Guyton A, 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 9, EGC, Jakarta, 1103-1107.
- Hasan I, 2007, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, jilid I, Edisi IV, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 462-466.
- Hiramatsu A , 2003, *Effects of milk products fermentasi by bifidobacterium longum on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers*, Journal dairy science association, Japan, 2456.
- Ide P, 2008, *Health secret of kefir*, Elex media komputindo, Jakarta, 17-39.
- Joklik, Willett, Amos, Wilfert, 1992, *Zinsser microbiology*, edisi 20, Prentice-hall international, 30-33.
- Junquera C, Carneiro J, 2007, *Histologi Dasar : Teks dan Atlas*, EGC, Jakarta, Alih Bahasa : dr. Jan Tambayong.

- Kawase M., Hashimoto H., Hosoda M., Morita H., Hosono A., 2000, *Effect of administration of fermented milk containing whey protein concentrate to rats and healthy man on serum lipids and blood pressure*, *Journal dairy science association*, vol 8, Technical research laboratory, Japan, 255-263.
- Kumar V, Cotran Ramzi S, Robbins Stanley L, 2007, *Buku Ajar Patologi* edisi 7, EGC, Jakarta, Alih Bahasa : dr. Awal Prasetyo, dr. Brahm U, dan dr. Toni Priliono.
- Kotze, 1996. *Antagonism of lactic acid bacteria against phytopathogenic bacteria*, vol 52, Department of microbiology and plant pathology university of Pretoria, South Africa, 552-555.
- Otes S., Cagindi O., 2003, *kefir a probiotic Dairy-composition, nutritional and Therapeutic Aspects*, *Pakistan journal of nutrition*, Pakistan, 54-59.
- Sarwono D, 2003, *Disfungsi Endotel pada Penyakit Kardiovaskular*, Edisi I, Bayumedia Publishing, Malang, 1-11.
- Snell R, 2006. *Anatomi Klinik*, EGC, Jakarta, 80-85.
- Wahyudi, 2008, *Bugar dengan susu fermentasi*, Universitas muhammadiyah malang, Malang, 47.
- Wilson P, S.A., Lorrane, W, 2002, *Patofisiologi Konsep Jenis Proses-proses Penyakit*, EGC, Jakarta, 25-300.
- WHO, 1993. *Research Guidelines for The Safety and Efficacy of Herbal Medicine*, Regional Office for The Western Pacific, Manila, 35.
- Xiao Z., 2004, *Effects of an exopolysaccharide (kefiran) on lipids, blood pressure, blood glucose, and constipation*, *Research and Development Division*, Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan. maeda@daiwa-pharm.com.
- Yuniastuti A, 2005, *Pengaruh Yogurt Lactobacillus casei Terhadap Perkembangan Lesi Aterosklerosis Tikus Hiperkolesterolemi*, berkala kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Jakarta, 118-126.