

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KEDELAI (*Glycine max (L) merrill*)
TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Mendapat
Diet Tinggi Kolesterol**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Widiana Rachim

01.206.5320

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

KARYA TULIS ILMIAH
PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KEDELAI (*Glycine max (L) merrill*)
TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL
Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Mendapat
Diet Tinggi Kolesterol

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Widiana Rachim
01.206.5320


Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 10 Maret 2010
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji


dr. Minidian Fasitasari, M.Sc


dr. H. Joko Wahyu W., M.Kes

Pembimbing II


dr. Danis Pertiwi, M.Si. Med, Sp. PK


dr. Kristanto Muliana

Semarang, Maret 2010

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,


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

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan hidayah yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Kedelai (*Glycine max (L) merrill*) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Mendapat Diet Tinggi Kolesterol”** dengan baik. Karya Ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, dorongan, semangat dan petunjuk dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. dr. H. Taufiq R Nasihun, M. Kes, Sp.And, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Minidian Fasitasari, MSc, selaku dosen pembimbing I yang telah dengan sabar memberi ilmu, saran dan bimbingan kepada penulis untuk menyelesaikan karya tulis ini.
3. dr. Danis Pertiwi, M.si. Med, Sp. PK selaku dosen pembimbing II yang dengan ikhlas meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan hingga penulis n karya ilmiah ini dapat terselesaikan.

4. dr. H. Joko Wahyu W., M.Kes dan Dr. Kristanto Muliana, sebagai tim penguji yang telah memberikan masukan sehingga penyusunan karya tulis ini terselesaikan
5. dr. Hadi Sarosa, M.Kes, selaku Koordinator Kegiatan Ilmiah dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Mbak Tika dan seluruh staf Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang yang telah membantu dalam penelitian ini.
7. Bapak dan Ibu (H. Sumartopo, SKM dan Hj. Dwi Puji Nurhayani, SE) serta adik (Wilda Rachmania) tercinta, terima kasih atas perhatian, pengertian, dukungan, semangat dan doa yang tiada henti sehingga karya tulis ini dapat terselesaikan.
8. Teman-teman asisten laboratorium Patologi Anatomi, CIMSA, dan sahabat-sahabatku tercinta di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, terutama angkatan 2006, atas dukungan dan doa yang telah banyak memberikan inspirasi dalam penulisan karya tulis ilmiah ini.
9. Semua pihak yang telah ikut membantu selesainya Karya Tulis ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya dan mahasiswa kedokteran pada khususnya.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, Maret 2010

Penulis

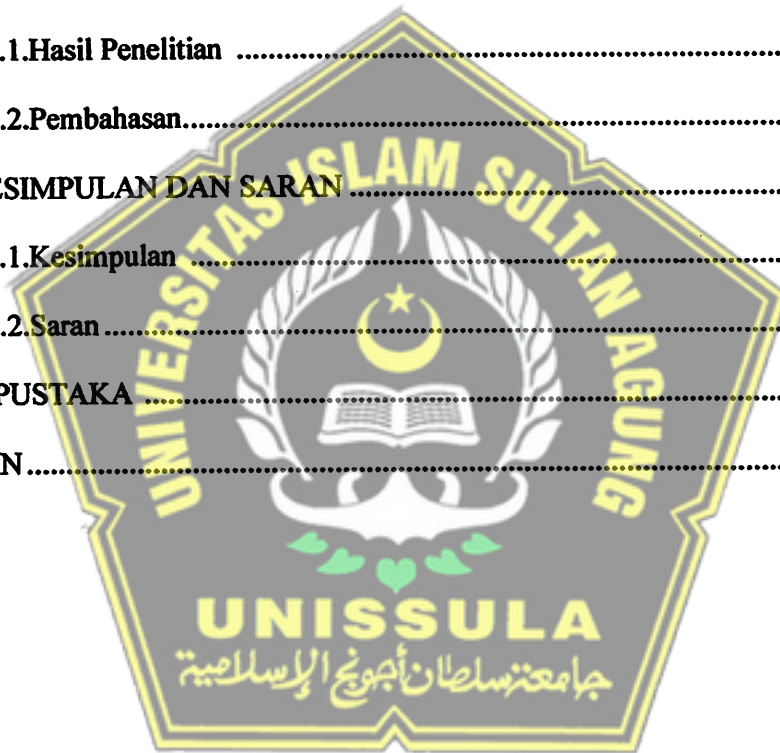
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1.Latar Belakang.....	1
1.2.Rumusan Masalah	3
1.3.Tujuan Penelitian	3
1.4.Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1.Kolesterol.....	6
2.1.1.Definisi Kolesterol.....	6
2.1.2.Fungsi Kolesterol.....	6
2.1.3.Metabolisme Kolesterol.....	7
2.1.3.1.Sintesis Kolesterol.....	7
2.1.3.2.Absorpsi Kolesterol.....	8

2.1.3.3. Transport Kolesterol.....	9
2.1.4. Klasifikasi.....	11
2.1.5. Pengukuran kadar kolesterol total	11
2.1.6. Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Kolesterol Dalam Darah.....	12
2.1.6.1. Usia	12
2.1.6.2. Jenis Kelamin.....	13
2.1.6.3. Pengaruh Genetik	13
2.1.6.4. Diet dan Gaya Hidup	13
2.1.6.5. Obesitas.....	14
2.1.6.6. Aktivitas Fisik atau Olahraga.....	14
2.1.7. Obat Penurun Kadar Kolesterol	14
2.1.7.1. Resin	14
2.1.7.2. Niasin	15
2.1.7.3. Penghambat HMG-COA Reduktasi.....	15
2.1.7.4. Turunan Fibrin Acid	16
2.2. Ekstrak Kedelai.....	16
2.2.1. Taksonomi Kedelai.....	16
2.2.2. Morfologi Kedelai.....	17
2.2.3. Kandungan Gizi Dalam Kedelai	17
2.2.4. Pola Konsumsi Masyarakat Terhadap Makanan Berbahan Dasar Kedelai	20
2.3. Hubungan Antara Ekstrak Kedelai Dengan Kadar Kolesterol Total.....	21
2.3.1. Lesitin	21

2.3.2. Glisin Dan Arginin.....	21
2.3.3. Isoflavon (Genistein, Daidzein, Glisetein).....	22
2.3.4. Fitosterol	23
2.3.5. Saponin	23
2.3.6. Serat	23
2.4. Kerangka Teori	24
2.5. Kerangka Konsep.....	24
2.6. Hipotesis	25
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	25
3.1. Jenis Dan Rancangan Penelitian	26
3.2. Variabel Dan Definisi Operasional	26
3.2.1. Variabel Penelitian	26
3.2.2. Definisi Operasional	26
3.3. Populasi Dan Sampel	27
3.3.1. Populasi Penelitian	27
3.3.2. Sampel Penelitian	27
3.4. Instrumen Dan Bahan Penelitian	28
3.4.1. Instrumen Penelitian.....	28
3.4.2. Bahan penelitian	29
3.5. Cara Penelitian	30
3.5.1. Persiapan Penelitian	30
3.5.2. Pelaksanaan Penelitian	31
3.5.3. Pengambilan Darah	32

3.5.4.Pengukuran Kadar Total Kolesterol	33
3.5.5.Alur Kerja Penelitian.....	34
3.6.Tempat Dan Waktu Penelitian	35
3.6.1.Tempat Penelitian.....	35
3.6.2.Waktu Penelitian	35
3.7.Analisa Hasil	35
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	36
4.1.Hasil Penelitian	36
4.2.Pembahasan.....	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1.Kesimpulan	43
5.2.Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	49



DAFTAR SINGKATAN



CHOD-PAP	: <i>Cholesterol Oxydase-Phenyl Amino Phyrazolone</i>
FH	: <i>Familial Hypercholesterolemic</i>
FMIPA	: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HPF	: <i>Highly Purified Fraction</i>
IDL	: <i>Intermediate-Density Lipoprotein</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
NCEP	: <i>National Cholesterol Education Program</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PUFA	: <i>Poly Unsaturated Fatty Acid</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SKRT	: Survei Kesehatan Rumah Tangga
UNISSULA	: Universitas Islam Sultan Agung
UNNES	: Universitas Negeri Semarang
UPHP	: Unit Pengembangan Hewan Percobaan
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1.Nilai Gizi Per 100 Gram Bahan Kedelai	18
Tabel 2.2.Komposisi Asam Amino Kedelai (mg/g Nitrogen Total).....	19
Tabel 2.3.Konsentrasi Isoflavon Pada Ekstrak Kedelai Yang Menggunakan Etanol...	19
Tabel 4.1.Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Pada Masing – Masing Kelompok Perlakuan.....	36
Tabel 4.2.Hasil Uji Post Hoc Kadar Kolesterol Total Antar 2 Kelompok	38



DAFTAR GAMBAR

Gambar

Halaman

Gambar 2.1. Ringkasan Pembentukan Kolesterol 8



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Hasil Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total.....	49
Lampiran 2. Statistik SPSS.....	50
Lampiran 3. Foto-Foto Penelitian.....	54
Lampiran 4. Surat Keterangan Penelitian.....	55
Lampiran 5. Hasil Penelitian Dari Unnes.....	56



INTISARI

Hiperlipidemia merupakan faktor risiko tertinggi terjadinya penyakit kardiovaskuler. Kedelai yang biasa diolah dalam berbagai produk makanan dipercaya memiliki efek hipolipidemik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak kedelai terhadap penurunan kadar kolesterol total pada tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet tinggi kolesterol.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan rancangan *post test only randomized control group design*. 25 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok I: pakan standar, kelompok II: pakan standar dan minyak babi, kelompok III: pakan standar, minyak babi, dan niasin 1,8 miligram, kelompok IV: pakan standar, minyak babi, dan ekstrak kedelai 0,45 gram, dan kelompok V: pakan standar, minyak babi, dan ekstrak kedelai 0,9 gram. Data diolah dengan uji *One way anova*, dilanjut dengan *Post hoc test*.

Rerata kadar kolesterol total pada kelompok I: 58 mg/dl, kelompok II: 67 mg/dl, kelompok III: 58 mg/dl, kelompok IV: 61 mg/dl, kelompok V: 60 mg/dl. Ada perbedaan yang bermakna antar berbagai kelompok perlakuan dengan nilai $p = 0,011$ ($p < 0,05$). Hasil *Post hoc test* menunjukkan rerata kadar kolesterol total pada kelompok I tidak berbeda bermakna dengan kelompok III, IV, dan V ($p > 0,05$). Rerata kadar kolesterol total pada kelompok II berbeda bermakna dengan kelompok I, III, IV dan V ($p < 0,05$).

Disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang sama pada dosis 0,45 gram dan 0,9 gram ekstrak kedelai terhadap penurunan kadar kolesterol total pada tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet tinggi kolesterol. Namun pengaruh penurunan ini tidak lebih baik dibandingkan obat niasin.

Kata kunci : ekstrak kedelai, kadar kolesterol total, diet tinggi kolesterol

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya penyakit kardiovaskuler. Hal tersebut dikemukakan oleh *American Heart Association* dan telah dilakukan penelitian oleh Balitbang Kesehatan pada tahun 2000 sebagai faktor risiko tertinggi, yaitu sebesar 70,4% dari seluruh kejadian penyakit kardiovaskuler (Santoso, dkk, 2004). Kaligis dan Baraas (1999) menyebutkan bahwa dengan penurunan kadar kolesterol sebanyak 1% maka risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler akan menurun sebesar 2%. Penggunaan obat hipolipidemik sebagai upaya menurunkan kadar kolesterol ternyata menimbulkan kekecewaan karena memiliki efek samping seperti pada pasien yang mengkonsumsi statin, berdasarkan penelitian pada 402 pasien pengguna statin, sekitar 22% mengalami nyeri tulang, dibandingkan dengan sekitar 17% pasien yang tidak mengkonsumsi statin. Statin ini juga dapat menyebabkan rhabdomyolisis yang jika tidak dikontrol dapat menyebabkan gagal ginjal (Buettner, 2010). Disisi lain, WHO (2009) mulai menggalakkan pemakaian obat-obatan yang berasal dari alam sebagai bagian dari pelayanan kesehatan.

Di Indonesia, sesuai data SKRT tahun 1995 penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian nomor satu pada orang dewasa (usia diatas 35 tahun) untuk wilayah perkotaan, atau sekitar 31% dari total penyebab kematian (Purwanto, 2001). Prevalensi penyakit degeneratif pada jantung

dan pembuluh darah, sebagian besar disebabkan oleh perubahan pola konsumsi masyarakat yang sekarang ini mengarah pada jenis-jenis makanan kaya lemak dan karbohidrat tetapi rendah serat. Pengendalian terhadap tingginya kadar kolesterol menurut NCEP, dengan membatasi konsumsi lemak berlebih dan terapi obat (Santoso, dkk, 2004). Mekanisme kerja obat penurun kolesterol antara lain dengan meningkatkan ekskresi asam empedu, sehingga asam empedu menurun dan kolesterol digunakan untuk membentuk asam empedu baru yang mengakibatkan penurunan kolesterol seperti cara kerja niasin yang dikombinasikan dengan resin (Katzung, 2002)

Penelitian mengenai terapi kedelai terhadap kadar kolesterol sudah dan sedang dikembangkan. Penelitian Suh-Ching Yang (2007) mengemukakan bahwa isolat protein kedelai yang telah dihidrolisis dengan pepsin mempunyai efek hipolipidemik dengan cara meningkatkan pengeluaran dan menghambat absorpsi lemak. Penelitian lain menyebutkan bahwa pemberian susu kedelai dengan konsentrasi 2,25 gram/kgBB pada tikus hiperlipidemia dapat menurunkan kadar kolesterol sebesar 1,8-4,5% (Fajriah, 2009). Penelitian Sirtori dalam Mindell (2008) menunjukkan bahwa pada pasien hiperkolesterolemia yang mengkonsumsi protein kedelai selama tiga minggu menunjukkan penurunan kadar kolesterol total sebesar 21%. Berbagai penelitian inilah yang mendasari para spesialis jantung dari Amerika Serikat merekomendasikan terapi kedelai sebagai salah satu upaya setelah diketemukannya beberapa senyawa kimiawi yang dipercaya dapat

menurunkan kadar kolesterol sehingga mampu mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler (Mindell, 2008).

Beberapa kandungan dalam kedelai yang dipercaya mempunyai pengaruh terhadap kadar kolesterol dalam darah antara lain lesitin, asam amino glisin dan arginin, isoflavon (genistein, daidzein, glisetein), senyawa fitosterol, dan saponin (Astawan dan Kasih, 2008; Olivia, dkk, 2006; Winarsi, 2005). Berdasarkan pemaparan di atas, penulis merasa perlu meneliti tentang pengaruh pemberian ekstrak kedelai terhadap kadar kolesterol total tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet tinggi kolesterol. Pemilihan tikus sebagai hewan coba karena metabolisme lemak dalam tubuh tikus hampir dapat disamakan dengan metabolisme lemak pada manusia.

1.2. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian adalah sebagai berikut :

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kedelai (*Glycine max (L) merrill*) terhadap penurunan kadar kolesterol total tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet tinggi kolesterol?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

Untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh pemberian ekstrak kedelai (*Glycine max (L) merrill*) terhadap penurunan kadar

kolesterol total pada tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet tinggi kolesterol.

1.3.2. Tujuan Khusus :

1.3.2.1. Untuk mengetahui kadar kolesterol total pada kelompok tikus putih jantan galur wistar yang hanya mendapat diet pakan standar dan aquadest

1.3.2.2. Untuk mengetahui kadar kolesterol total pada kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar dan diet tinggi kolesterol tanpa pemberian ekstrak kedelai

1.3.2.3. Untuk mengetahui kadar kolesterol total pada kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar, diet tinggi kolesterol dan pemberian niasin

1.3.2.4. Untuk mengetahui kadar kolesterol total pada kelompok tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar, diet tinggi kolesterol, dan ekstrak kedelai pada dosis 0,45 gram/ekor/hari, dan 0,9 gram/ekor/hari.

1.3.2.5. Untuk membedakan kadar kolesterol total pada keseluruhan kelompok tersebut

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat untuk penelitian

Hasil penelitian dapat dijadikan informasi dasar bagi penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat untuk masyarakat

Untuk memberikan informasi tentang manfaat ekstrak kedelai terhadap kadar kolesterol total.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kolesterol

2.1.1. Definisi Kolesterol

Kolesterol (bahasa Yunani = *chole*: empedu, *steros*: padat) adalah zat alamiah dengan sifat-sifat fisik serupa lemak dan berumus steroida (Tjay dan Rahardja, 1991).

Kolesterol adalah komponen alamiah dari makanan seperti daging sapi, babi, kambing, ayam, dan ikan, daging unggas, dan telur, karena kolesterol ini merupakan bagian normal dari sel binatang. Kolesterol hanya terdapat pada sel binatang dan tidak berasal dari tumbuh-tumbuhan (Soeharto, 2004).

Kolesterol adalah zat lilin berwarna putih yang dapat ditemukan dalam makanan yang kita makan, ia juga diproduksi oleh semua sel tubuh kita, terutama oleh sel-sel hati. Kolesterol tidak hanya menjadi komponen penting dari dinding-dinding sel, ia juga penting untuk produksi hormon-hormon tertentu (Lorig, 2004).

2.1.2. Fungsi Kolesterol

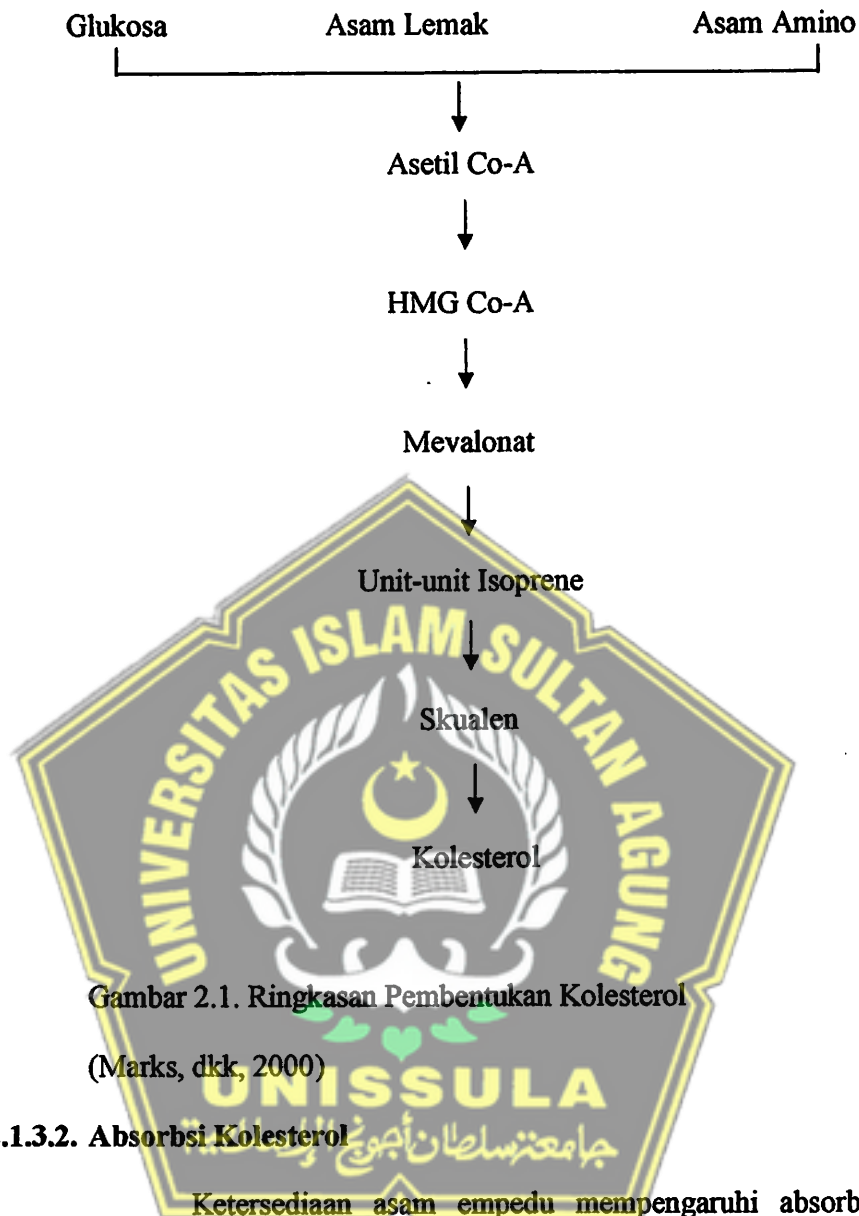
Kolesterol merupakan komponen esensial membran struktural semua sel dan merupakan komponen utama sel otak dan saraf. Kolesterol juga berperan sebagai bahan antara pembentukan sejumlah steroid penting, seperti asam empedu, asam folat, hormon adrenal korteks, estrogen, androgen, dan progesteron (Almatsier, 2009).

2.1.3. Metabolisme Kolesterol

2.1.3.1. Sintesis Kolesterol

Selain berasal dari luar, tubuh juga memproduksi kolesterol. Persentase sintesis kolesterol dari dalam tubuh lebih besar dibandingkan dari luar tubuh, yaitu sekitar 80%. Kolesterol produksi tubuh disintesa dari asetil koenzim A (asetil Ko-A). Asetil Ko-A berasal dari metabolisme zat gizi sumber kalori (lemak, karbohidrat, dan protein) (Setiati, 2009).

Prekursor untuk sintesis kolesterol adalah asetil Co-A yang dapat dibentuk dari glukosa, asam lemak atau asam amino. Di dalam hati, dua molekul Co-A lainnya membentuk hidroksi metil glutanil Co-A (HMG Co-A). Reduksi HMG Co-A menghasilkan mevalonat. Reaksi yang dikatalisasi oleh HMG Co-A reduktase ini adalah reaksi penentu kecepatan pembentukan kolesterol mevalonat menghasilkan unit isoprene yang akhirnya saling bergabung membentuk skualen. Siklisasi skualen menghasilkan system cincin steroid dan sejumlah reaksi selanjutnya menghasilkan kolesterol. (Gambar 2.1.)



Gambar 2.1. Ringkasan Pembentukan Kolesterol

(Marks, dkk, 2000)

2.1.3.2. Absorpsi Kolesterol

Ketersediaan asam empedu mempengaruhi absorpsi kolesterol. Asam empedu mempunyai peranan penting dalam absorpsi kolesterol melalui pembentukan kompleks lipid, yang disebut “micelle” campuran. Sekitar 98% asam empedu yang disekresikan akan direabsorpsi, terutama di ileum distalis.

Setelah direabsorpsi, asam empedu kembali ke hati lewat vena porta dan kemudian bisa disekresikan kembali.

Kolesterol usus harus dilarutkan agar bisa diabsorpsi, dan pelarutan terjadi dalam “micelle”, tempat kolesterol menempati pusat hidrofobik. Disamping kolesterol dan asam empedu terkonjugasi, “micelle” mengandung asam lemak, monogliserida dan lisolesitin. Pembentukan “micelle” memungkinkan difusi kolesterol melintasi lapisan air tak bergerak, yang dianggap mewakili sawar terhadap absorpsi kolesterol melintasi permukaan lumen sel usus. Setelah difusi pasif melintasi dinding sel, kolesterol bercampur dengan peningkatan kolesterol yang ada di dalam sel usus dan digabung dengan asam lemak rantai panjang ke dalam kilomikron. Proses ini terutama terjadi di dalam usus bagian atas, tempat konsentrasi asam lemak relatif tinggi. Di samping trigliserida dan kolesterol makanan yang membentuk massa inti partikel kilomikron, permukaan partikel mengandung fosfolipid, apolipoprotein dan kolesterol bebas. Kilomikron disekresi ke dalam limfe usus dan mencapai sirkulasi lewat duktus thoracicus (Gotto dan Wittles, 1991).

2.1.3.3. Transport Kolesterol

Lemak dan kolesterol tidak larut dalam cairan darah (Setiati, 2009). Dengan demikian lemak dan kolesterol yang

terbentuk di dalam usus halus dikemas untuk diabsorpsi secara aktif dan ditransportasi oleh darah. Bahan-bahan ini bergabung dengan protein-protein khusus untuk membentuk alat angkut lipida yang dinamakan lipoprotein (Almatsier, 2009)

Tubuh membentuk empat jenis lipoprotein, yaitu kilomikron, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*), HDL (*High Density Lipoprotein*). Tiap jenis lipoprotein berbeda dalam ukuran dan densitas dalam mengukur berbagai jenis lipida dalam jumlah yang berbeda pula.

Sebagian besar kolesterol ditemukan dalam bentuk teresterifikasi. Kolesterol diangkut di dalam lipoprotein plasma, dan proporsi terbesar kolesterol terdapat dalam LDL. Akan tetapi, pada keadaan ketika secara kuantitatif VLDL lebih dominan, peningkatan proporsi. Kilomikron bereaksi dengan lipoprotein lipase untuk membentuk sisa kilomikron, hanya sekitar 5% ester kolesterol yang hilang. Sisanya diambil oleh hati, sisa kilomikron bereaksi dengan sisa reseptor LDL atau dengan reseptor LDL dan dihidrolisis menjadi kolesterol. VLDL yang terbentuk di hati mengangkut kolesterol ke dalam plasma. Sebagian besar kolesterol di dalam VLDL tertahan pada sisa VLDL (IDL) yang diambil oleh hati atau dikonversi menjadi

LDL yang selanjutnya akan diambil oleh reseptor HDL di hati dan jaringan ekstrahepatik (Murray, dkk, 2003).

2.1.4. Klasifikasi

Total kolesterol sebenarnya merupakan susunan dari banyak zat, termasuk trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol (Lorig, 2004). Angka-angka total kolesterol yang dianjurkan oleh *National Cholesterol Education Program* (NCEP) adalah sebagai berikut.

- 1) Kadar total kolesterol darah normal = 200 mg/dl, atau kurang
- 2) Kadar total kolesterol darah sedang atau ambang batas tinggi (*borderline high*) = 200-239 mg/dl
- 3) Kadar total kolesterol tinggi = 240 mg/dl ke atas.

Angka-angka dari NCEP ini dipakai sebagai acuan di berbagai institusi kesehatan di banyak negara (Soeharto, 2004)

Sedangkan pada tikus, kadar kolesterol normal antara 10-54 mg/dl (Kusumawati, 2004)

2.1.5. Pengukuran Kadar Kolesterol Total

Selama ini pengukuran kadar kolesterol lebih dikenal melalui pemeriksaan laboratorium. Sacher dan McPherson (2004) mengungkapkan bahwa pengukuran kolesterol total dahulu dilakukan dengan metode kimiawi kolorimetrik yang memperlihatkan adanya interferensi dari zat-zat lain. Saat ini sebagian besar metode kolesterol menggunakan enzim kolesterol oksidase dan bersifat jauh lebih spesifik.

Pengukuran kadar kolesterol selain melalui tes laboratorium, dapat diupayakan melalui pengukuran antropometri dengan menilai lemak tubuh. Berdasarkan tabel Durnin & Womersley yang termasuk overweight adalah mereka yang mempunyai persentase lemak tubuh > 20% untuk laki laki dan > 30% untuk wanita, atau ukuran skinfold 60 mm untuk laki laki dan 65 mm untuk wanita. Ukuran skinfold didasarkan pada penjumlahan empat bagian skinfold (triceps, biceps, suprailiac, dan subscapular) (Fadila, 2009).

Pada metode dengan pengukuran antropometri, kelemahannya karena hanya ditentukan dengan persentase lemak tubuh dan tidak disertai dengan angka yang pasti dalam satuan mg/dl, sehingga tidak dapat digunakan dalam metode pengukuran kolesterol dalam penelitian ini.

2.1.6. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kolesterol Dalam Darah

2.1.6.1. Usia

Usia merupakan salah satu faktor resiko alami. Semakin tua bagian organ manusia akan semakin menurun kemampuannya untuk berfungsi. Semakin tua usia seseorang, pembuluh arteri koroner akan mengalami penurunan fungsi dan PJK merupakan penyakit yang menyerang pembuluh darah secara progresif lambat. Adanya proses pengapuran dan penimbunan elemen-elemen kolesterol tidak jarang terjadi sejak usia muda (Soeharto, 2004)

2.1.6.2. Jenis kelamin

Pria pada rentang usia remaja sampai usia sekitar lima puluh tahun, memiliki risiko 2-3 kali lipat kemungkinan menderita penyakit kardiovaskuler dibandingkan dengan wanita. Tetapi setelah usia lima puluh tahun ke atas, wanita memiliki risiko yang sama dengan pria. Hal ini disebabkan karena adanya penurunan kadar estrogen akibat proses menopause. Estrogen ini dipercaya dapat mencegah terbentuknya plak pada arteri dengan menaikkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL (Soeharto, 2004).

2.1.6.3. Pengaruh genetik

Kadar kolesterol yang tinggi yang bukan akibat dari diet tinggi kolesterol mungkin dapat berhubungan dengan factor genetik atau keturunan. Adanya *Familial Hypercholesterolemic* (FH) dapat disebabkan karena jumlah reseptor LDL yang sedikit sehingga kadar LDL akan melonjak drastis (Soeharto, 2004).

2.1.6.4. Diet dan gaya hidup

Konsumsi makanan rendah serat dan tinggi kolesterol akan meningkatkan kadar kolesterol darah. Selain itu, berdasarkan penelitian *Framingham Heart Study* menemukan bahwa merokok menurunkan kadar kolesterol HDL sekitar 11% untuk laki-laki dan 14% untuk perempuan (Soeharto, 2004)

2.1.6.5. Obesitas

Obesitas atau kegemukan adalah kata yang digunakan untuk menunjukkan adanya penumpukan lemak tubuh (*body fat*) yang melebihi batas normal. Pada dasarnya kegemukan merupakan suatu penimbunan lemak yang berlebihan di dalam tubuh. Jumlah lemak pada tubuh seseorang umumnya meningkat sejalan dengan bertambahnya usia terutama disebabkan oleh semakin melambatnya metabolisme dan semakin berkurangnya aktivitas fisik (Soeharto, 2004).

2.1.6.6. Aktivitas Fisik atau olahraga

Menurut Lorig (2004) aktivitas fisik atau olahraga yang teratur dapat meningkatkan kadar HDL sebesar 12%, menurunkan kadar trigliserida sebesar 12%, dan menurunkan kadar LDL sebesar 1%.

2.1.7. Obat Penurun Kadar Kolesterol

2.1.7.1. Resin

Resin menurunkan kadar kolesterol dengan mengikat asam empedu pada saluran cerna. Akibatnya kolesterol yang diabsorpsi lewat saluran cerna akan terhambat dan keluar bersama tinja. Penurunan kadar asam empedu akan menyebabkan produksi asam empedu baru yang berasal dari

kolesterol. Hal ini menyebabkan penurunan kolesterol dalam hati (Katzung, 2002).

2.1.7.2. Niasin

Niasin merupakan salah satu komponen vitamin B kompleks. Mekanisme kerja utama niasin mempengaruhi sekresi VLDL dengan menghambat lipolisis jaringan lemak sehingga asam lemak yang diperlukan untuk sintesis VLDL menurun. Akibatnya menurunkan produksi LDL dan menyebabkan peningkatan ekskresi sterol netral pada tinja secara akut disebabkan mobilisasi kolesterol dari tempat pengumpulannya di jaringan (Katzung, 2002)

2.1.7.3. Penghambat HMG-CoA Reduktase

Bentuk aktif penghambat reduktase merupakan analog structural HMG-CoA intermediate yang dibentuk oleh reduktase HMG-CoA dalam sintesis mevalonat. Analog tersebut menyebabkan hambatan parsial pada enzim dan menurut teori dapat menghambat isoprenoid sehingga menyebabkan peningkatan afinitas reseptor LDL. Efek ini meningkatkan kecepatan katabolisme LDL, jadi mengurangi kadar LDL plasma. Obat ini juga dapat menyebabkan penurunan trigliserida plasma dan peningkatan kadar HDL (Katzung, 1998).

2.1.7.4. Turunan Fibrat Acid

Gemfibrozil merupakan turunan generasi pertama dari asam fibrat turunan dari klofibrat. Obat ini diabsorpsi secara kuantitatif oleh usus dan terikat kuat pada plasma protein dan mengalami sirkulasi intrahepatik dan mudah melintasi plasenta. Gemfibrozil meningkatkan lipolisis sehingga lipolisis intrasel menurun, kadar VLDL plasma menurun, sebagian disebabkan penurunan sekresi oleh hati (Katzung, 1998).

2.2. Ekstrak Kedelai

Ekstrak kedelai didapat dari hasil ekstraksi kedelai utuh dengan menggunakan larutan alkohol 96%. Pada tahap akhir, hasil filtrat kedelai diuapkan untuk menghilangkan alkohol sehingga menjadi bubuk kering (Pramusyahid, 2007)

2.2.1. Taksonomi Kedelai

Kedelai merupakan tanaman yang termasuk dalam genus *Glycine*. Tanaman ini mempunyai kaitan erat dengan tumbuhan berdaun empat, kacang-kacangan, dan alfafa. Klasifikasi lengkapnya adalah sebagai berikut (Rukmana dan Yuniasih, 1996) :

- Kingdom : Plantae
- Divisi : Spermatophyta
- Sub-divisi : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledonae

Ordo	: Polypetales
Famili	: Leguminosae
Sub-famili	: Papilionoideae
Genus	: Glycine
Species	: <i>Glycine max (L) Merrill</i>

2.2.2. Morfologi Kedelai

Kedelai merupakan tanaman semusim, berupa semak rendah, tumbuh tegak, berdaun lebat. Tinggi tanaman berkisar 10-200 cm, dapat bercabang sedikit atau banyak tergantung kultivar dan lingkungan hidup. Bagian kedelai yang dapat dimakan sebenarnya merupakan biji dari polong kedelai. Biji kedelai berkeping dua terbungkus kulit biji dan jaringan endosperma. Bentuk biji kedelai pada umumnya bulat lonjong, tetapi ada yang bundar atau bulat agak pipih. Pada kulit biji kedelai terdapat katiledon yang merupakan bagian terbesar dari biji, berisi bahan makanan cadangan yang mengandung lemak dan protein dan berguna untuk pertumbuhan awal tanaman (Lamina, 1989). Kedelai yang masih mentah dan belum diproduksi memiliki sifat yang keras dan tidak menarik dikonsumsi (Mindell, 2008)

2.2.3. Kandungan Gizi dalam Kedelai

Kedelai mempunyai beberapa kelebihan dibandingkan dengan berbagai macam daging, disamping itu kedelai tidak mengandung kolesterol dan juga sumber yang baik dari isoflavon dan *phytochemical* penting lainnya yang sangat berguna bagi tubuh. Di samping itu, kacang

kedelai dalam kondisi mentah dan belum diproduksi masih mengandung senyawa-senyawa yang disebut *protease inhibitor (trypsin inhibitor)* yang dapat menghambat pencernaan protein di dalam tubuh. Semua kedelai merupakan sumber serat dan mineral yang baik seperti besi, kalsium, fosfor, magnesium, dan vitamin B seperti thiamin, riboflavin, dan niasin (Mindell, 2008).

Alasan utama kedelai diminati masyarakat luas di dunia antara lain adalah karena dalam biji kedelai terkandung gizi yang sangat tinggi, terutama kadar protein nabatinya mengandung asam amino paling lengkap yang biasanya terdapat pada makanan hewani seperti daging (Rukmana dan Yuniasih, 1996).

Nilai gizi kedelai pada Tabel 2.1., komposisi asam amino kedelai pada Tabel 2.2., dan konsentrasi isoflavon pada ekstrak kedelai pada Tabel 2.3.

Tabel 2.1. Nilai gizi per 100 gram bahan kedelai

Kandungan	Nilai Gizi
Kalori	330 kalori
Protein	35 gram
Lemak	18 gram
Karbohidrat	35 gram
Kalsium	227 mg
Fosfor	585 mg
Besi	8 mg
Vitamin A	110 SI
Vitamin B	1 mg

Sumber: Direktorat Penyuluhan Tanaman Pangan, Direktorat Pertanian Tanaman Pangan, 1986 (Lamina, 1989)

Tabel 2.2. Komposisi asam amino kedelai (mg/g nitrogen total)

Kandungan	Nilai Asam Amino
Nitrogen (g)	5,99
Isolensin	290,00
Leusin	494,00
Lisin	391,00
Metionin	84,00
Sistin	81,00
Fenilalamin	341,00
Treonin	247,00
Triptofan	76,00
Valin	291,00
Arginin	428,00
Histidin	168,00
Alanin	279,00
Asam aspartat	728,00
Asam glutamat	1185,00
Glisin	259,00
Prolin	332,00
Serin	309,00
Asam amino pembatas	S ^{a)}

^{a)} S = Asam amino pengandung belerang

Sumber: Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi, 1985 (Lamina, 1989)

Tabel 2.3. Konsentrasi isoflavon pada ekstrak kedelai yang menggunakan etanol

Komponen	Kandungan dalam ekstrak (mg/g)
Daidzin	167
Glycitin	21
Genistin	562
Malonyl genistin	15
Acetyl genistin	13
Daidzein	3
Genistein	8
Total	789

Sumber: Balmir, dkk, 1996

2.2.4. Pola Konsumsi Masyarakat terhadap Makanan Berbahan Dasar Kedelai

Kacang kedelai bagi industri pengolahan pangan di Indonesia banyak digunakan sebagai bahan baku pembuatan tahu, tempe, dan kecap. Konsumsi kedelai mencapai lebih dari 2,24 juta setiap tahunnya. Menurut Winarno, dkk (1979) dalam Lamina (1989), dari produksi kedelai yang dihasilkan petani hanya sekitar 1% yang dikonsumsi secara langsung (tanpa diproses lebih lanjut) yang disajikan dalam bentuk rebus dan goreng, 95% diproses lebih lanjut, dan 4% lainnya dipakai untuk benih dan hilang pada saat pasca panen. Gambaran konsumsi protein rakyat Indonesia rata-rata sekitar 47 gram/kapita/hari, dimana sumber utama protein tersebut berasal dari bahan pangan nabati, yaitu sekitar 90% (Muchtadi, 1983). Kedelai selain dapat diolah menjadi produk-produk tradisional (tahu, tempe, kecap, tauco), tetapi juga dapat dijadikan *food supplement*. *Food supplement* dalam bentuk yang praktis merupakan salah satu strategi untuk menaikkan daya konsumsi kedelai di masyarakat mengingat berubahnya pola gaya hidup masyarakat yang cenderung mencari sesuatu yang mudah dan praktis (Darma, dkk, 2008).

Begitu besarnya kontribusi kedelai dalam hal penyediaan bahan pangan bergizi bagi manusia sehingga kedelai biasa dijuluki sebagai *Gold from the Soil*, atau sebagai *World's Miracle* mengingat kualitas asam amino proteinnya yang tinggi, seimbang, dan lengkap. Selain itu,

kedelai merupakan sumber protein yang rendah kolesterol sehingga bisa menjadi pilihan alternatif yang dapat diandalkan. Kedelai diketahui mempunyai pengaruh yang positif untuk pencegahan beberapa penyakit seperti jantung koroner dan kanker.

2.3. Hubungan antara Ekstrak Kedelai dengan Kadar Kolesterol Total

Dari beberapa kandungan kedelai yang telah disebutkan, terdapat kandungan yang berpengaruh terhadap kadar kolesterol total.

2.3.1. Lesitin

Lesitin adalah campuran fosfatida dan senyawa-senyawa lemak yang meliputi fosfatidil kolin, fosfatidil etanolamin, fosfatidil inositol (penentu mutu dan khasiatnya). Lesitin HPF (*Highly Purified Fraction*) adalah sejenis lesitin kedelai dengan kadar fosfatidil kolin optimal (70-75%) dan mengandung asam lemak esensial. Lesitin memiliki sifat emulsif terhadap lemak. Di dalam dinding sel pembuluh darah, lesitin HPF dapat menyebabkan *lecithine cholesterol acyl transferase* (LCAT) menjadi ester-kolesterol yang berperan sangat penting dalam pembentukan HDL (Cahyadi, 2009).

2.3.2. Glisin dan Arginin

Kedelai mengandung dua asam amino yang bersifat menjaga keseimbangan hormon insulin, yakni asam amino glisin dan asam amino arginin. Kedua protein tersebut mempunyai kecenderungan dapat

menurunkan asam insulin darah yang diikuti dengan penurunan sintesa kolesterol (Koswara, 2006).

2.3.3. Isoflavon (Genistein, Daidzein, Glisetein)

Isoflavon adalah senyawa flavonoid yang merupakan salah satu anggota senyawa fitoestrogen. Isoflavon kedelai merupakan komponen yang diketahui sebagai flavonoid, yang tersusun atas daidzein, genistein, dan sejumlah kecil glisetein (Winarsi, 2005). Isoflavon kedelai juga telah dibuktikan mampu memberikan efek farmakologis seperti menurunkan kadar kolesterol total dan LDL masing-masing sebanyak 9,3% dan 12,9%, serta meningkatkan HDL sebanyak 2,4% (Astawan dan Kasih, 2008). Isoflavon juga berfungsi sebagai antioksidan. Koswara (2006) mengungkapkan bahwa isoflavon dengan protein kedelai dapat menurunkan penyerapan kolesterol dan asam empedu pada usus halus demi menginduksi peningkatan ekskresi fekal asam empedu dan steroid. Hal ini mengakibatkan hati lebih banyak merubah kolesterol dalam tubuh menjadi empedu, yang akibatnya dapat menurunkan kolesterol dan meningkatkan aktivitas reseptor kolesterol LDL, yang mengakibatkan peningkatan dalam laju penurunan kadar kolesterol. Lebih lanjut ditemukan bahwa mengkonsumsi antioksidan dalam jumlah tertentu akan menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler.

2.3.4. Fitosterol

Khasiat fitosterol untuk menurunkan kadar kolesterol darah telah diakui secara klinis. Fitosterol dapat menghambat penyerapan kolesterol dan juga meningkatkan ekskresi kolesterol sehingga kadar kolesterol total menurun. Fitosterol juga dapat memperbaiki pengaturan kolesterol darah pada tingkat yang normal (Astawan dan Kasih, 2008)

2.3.5. Saponin

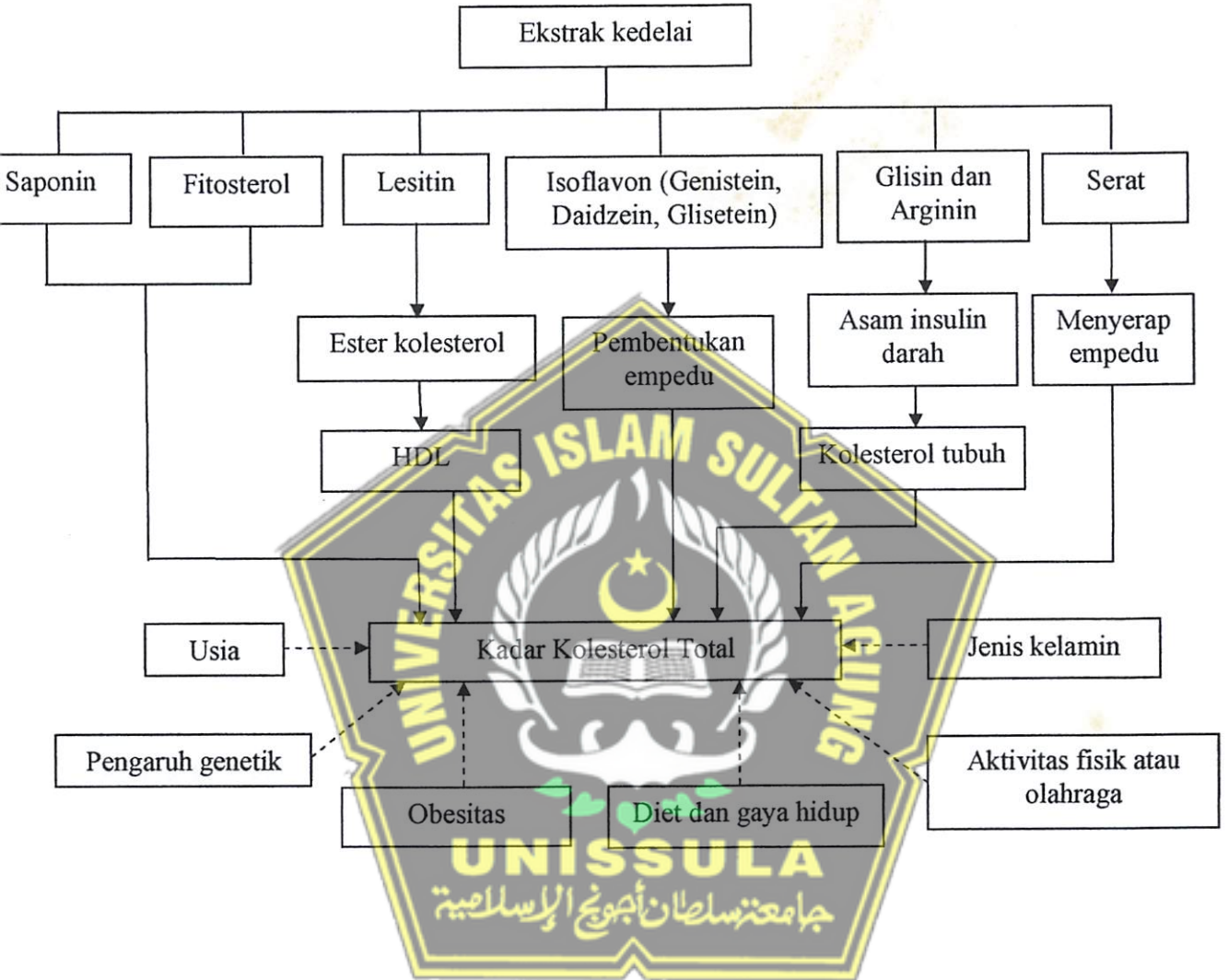
Saponin yang terkenal cukup tinggi kandungannya pada biji-bijian (gandum, beras, kedelai) bersama dengan fitosterol menghambat penyerapan kolesterol dan meningkatkan ekskresinya melalui feses. (Astawan dan Kasih, 2008).

2.3.6. Serat

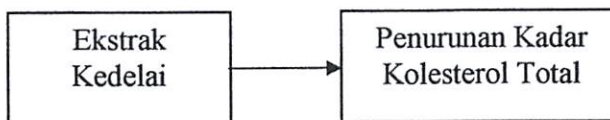
Serat kedelai mengandung baik serat larut maupun serat tidak larut air. Data epidemiologik menunjukkan bahwa konsumsi serat makanan mempunyai hubungan negatif dengan insiden penyakit jantung koroner terutama dengan kolesterol darah (Almatsier, 2009)

Pengaruh ini dikaitkan dengan metabolisme asam empedu. Asam empedu dan steroid netral disintesis dalam hati dari kolesterol, disekresi ke dalam empedu dan biasanya kembali ke hati melalui reabsorpsi dalam usus halus. Serat makanan diduga menghalangi siklus ini dengan menyerap asam empedu sehingga perlu diganti dengan pembuatan asam empedu baru dari kolesterol. Penurunan kolesterol diduga terjadi melalui proses ini (Almatsier, 2009)

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep



2.6. Hipotesis

Ada pengaruh pemberian ekstrak kedelai (*Glycine max (L) merrill*) terhadap penurunan kadar kolesterol total darah tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet tinggi kolesterol.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan penelitian *Post Test Only Randomized Control Group Design*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak kedelai (*Glycine max (L) merrill*)

3.2.1.2. Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar kolesterol total tikus putih jantan galur wistar.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Ekstrak kedelai

Adalah bahan berupa bubuk yang diperoleh dari proses ekstraksi kedelai yang dibuat di Laboratorium FMIPA UNNES. Ekstrak kedelai dilarutkan dalam air sampai 2 ml dan diberikan per oral dengan sonde selama 21 hari oleh analis dengan dosis sesuai masing-masing kelompok perlakuan.

Skala : Ordinal

3.2.2.2. Kolesterol total

Banyaknya jumlah lipid jenis kolesterol pada serum darah dalam satuan mg/dl, yang diketahui melalui uji laboratorium dengan cara enzimatik metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxydase-Phenyl Amino Phyrazolone*), yang diukur pada hari ke-22, oleh analis laboratorium FMIPA UNNES.

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

Tikus putih jantan galur wistar yang terdapat di Laboratorium Biologi FMIPA UNNES pada tanggal 13 November 2009 sebanyak 150 ekor.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel diambil secara random dari tikus yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut:

Kriteria inklusi

1. Umur tikus 2-3 bulan (Kusumawati, 2004)
2. Sehat pada penampilan luar: gerak aktif, makan dan minum normal, tidak ada luka, tidak cacat
3. Berat badan 190-210 gram (Kusumawati, 2004)

Disimpulkan, sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 40 ekor, dan akan diambil secara random sebanyak 25 ekor.

Dropout

1. Tikus mati dalam masa penelitian
2. Tikus sakit dalam masa penelitian

Hewan coba yang digunakan 25 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi lima kelompok.

Tiap kelompok minimal terdiri dari 5 ekor berdasarkan pada ketentuan WHO yang menyebutkan batas minimal hewan coba yang digunakan dalam penelitian eksperimental adalah 5 ekor tiap kelompok perlakuan penelitian (WHO, 1993)

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

- i. Kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minumnya
- ii. Timbangan Nigushi Scale
- iii. Timbangan analitik
- iv. Sonde oral
- v. Mikrohematokrit
- vi. Cup 1 ml penampung sampel darah tikus
- vii. Mikropipet
- viii. Rak dan tabung reaksi
- ix. Spektrofotometer
- x. Sentrifuge

3.4.2. Bahan Penelitian

3.4.2.1. Hewan percobaan

Hewan yang digunakan dalam percobaan adalah tikus putih jantan galur wistar yang sesuai dengan kriteria inklusi

3.4.2.2. Ekstrak

Ekstrak kedelai dibuat dari kacang kedelai yang telah dicuci sampai bersih, kemudian diblender dan dicampur dengan alkohol 96% sebagai pelarut. Setelah halus diinkubasi dalam suhu ruangan selama 24 jam di dalam wadah tertutup. Lalu saring dengan penyaring dan diambil filtratnya. Hasil filtrat didestilasi (diuapkan) untuk menghilangkan alkohol. Hasil filtrat dioven 50⁰ C selama 24 jam sampai kandungan airnya hilang sehingga menjadi bubuk kering (Pramusyahid, 2007).

3.4.2.3. Pakan standar

Pakan standar yang digunakan adalah CP 12 dalam bentuk padat. Jumlah pakan standar untuk tikus adalah 15-20 gram/ekor/hari (Donatus, dkk, 1992)

3.4.2.4. Pakan tinggi kolesterol

Pakan tinggi kolesterol menggunakan minyak babi. Karena kandungan kolesterol minyak babi sebesar 95 mg/100g dan mengandung asam lemak jenuh 28,4 g/100g (Sanif, 2009).

Minyak babi sebanyak 2 ml diberikan per oral dengan sonde.

3.4.2.5. Obat standar niasin

3.4.2.6. Aquades

3.4.2.7. Asam pikrat

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Persiapan Penelitian

3.5.1.1. Menentukan dosis

Konversi dosis manusia (70 kg) ke tikus (200 gram) = 0,018
(Kusumawati, 2004)

Dosis terapi ekstrak kedelai menurut *US Food and Drug Administration* dan *The American Heart Association* untuk mengurangi risiko penyakit jantung adalah ≥ 25 gram (Sundari, 2008).

Tikus (200 gram) = $0,018 \times 25 \text{ gram} = 0,45 \text{ gram/ekor/hari}$

Dosis obat standar (niasin) untuk tikus adalah : Tikus (200 gram) = $0,018 \times 0,1 \text{ gram} = 0,0018 \text{ gram/ekor/hari}$

3.5.1.2. Menyiapkan hewan coba berupa tikus putih jantan galur wistar sebanyak 25 ekor

3.5.1.3. Menyiapkan kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minumnya

3.5.1.4. Menyiapkan timbangan hewan dan timbangan analitik

3.5.1.5. Menyiapkan ekstrak kedelai, pakan standar CP 12, pakan tinggi kolesterol

3.5.1.6. Menyiapkan alat dan bahan untuk mengambil darah yaitu mikrohematokrit, alkohol 70%, dan kapas

3.5.1.7. Menyiapkan spektrofotometer untuk mengukur kadar kolesterol total

3.5.2. Pelaksanaan Penelitian

3.5.2.1. Menimbang berat badan tikus dan menandainya dengan asam pikrat

3.5.2.2. Membagi tikus secara random menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 tikus

3.5.2.3. Menempatkan tikus dalam kandang sesuai dengan kelompok masing-masing

3.5.2.4. Memberikan perlakuan sesuai dengan alur kerja penelitian

1. Kelompok I (Kontrol negatif / K-I)

Lima ekor tikus sebagai kontrol negatif, dimana tikus hanya diberi pakan standard dan aquades selama 21 hari.

2. Kelompok II (K-II)

Lima ekor tikus dimana tikus diberi aquadest dan pakan campuran yang terdiri dari pakan standar dan minyak babi selama 21 hari.

3. Kelompok III (K-III)

Lima ekor tikus sebagai kelompok perlakuan yang diberi aquadest dan pakan campuran terdiri dari pakan standar,

minyak babi, dan obat niasin dengan dosis 1,8 miligram/ekor/hari.

4. Kelompok IV (K-IV)

Lima ekor tikus sebagai kelompok perlakuan yang diberi aquadest dan pakan campuran terdiri dari pakan standar, minyak babi, dan ekstrak kedelai 0,45 gram/ekor/hari.

5. Kelompok V (K-V)

Lima ekor tikus sebagai kelompok perlakuan yang diberi aquadest dan pakan campuran terdiri dari pakan standar, minyak babi, dan ekstrak kedelai 0,9 gram/ekor/hari.

3.5.2.5. Memberikan pakan standar sebanyak 20 gram/ekor/hari dan minum air mineral secara *ad libitum*. Dan sisa pakan setiap hari harus dihitung.

3.5.2.6. Perlakuan diberikan selama 21 hari, dimana sebelum perlakuan tikus dipuaskan selama 12 jam, bertujuan untuk mengurangi pengaruh dari kadar kolesterol yang ada sebelum perlakuan diberikan agar tidak mengganggu hasil penelitian (Rizatania, 2008)

3.5.3. Pengambilan Darah

3.5.3.1. Persiapan mikrohematokrit dan tabung penampung darah.

3.5.3.2. Tusukkan mikrohematokrit pada vena opthalmicus yang terdapat di plexus retro orbita

3.5.3.3. Putar mikrohematokrit sampai darah keluar

3.5.3.4. Tampung darah yang keluar dengan cup 1 ml

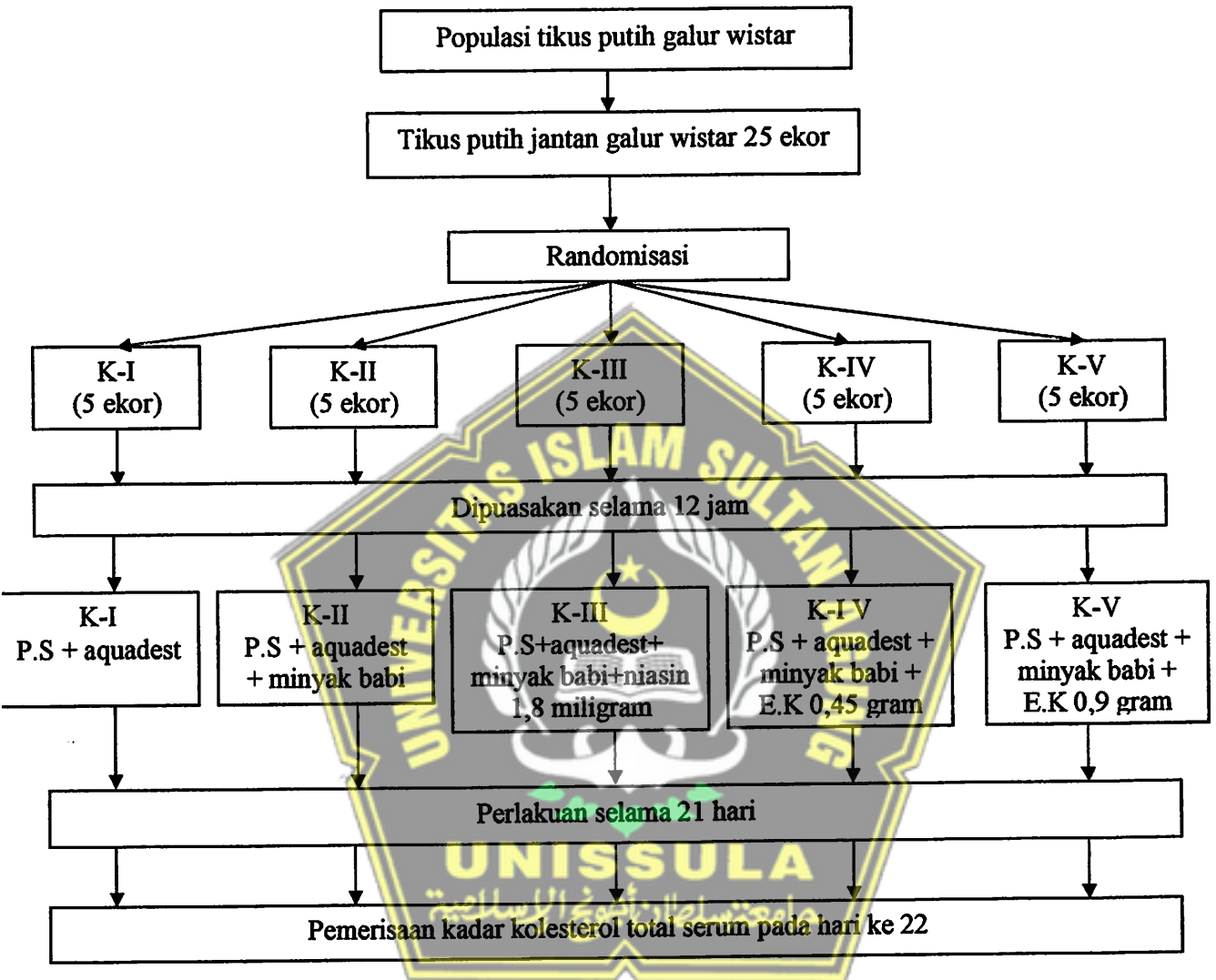
3.5.3.5. Sentrifuge darah yang telah dibekukan selama 20 menit dengan kecepatan 4000 rpm selama 20 menit untuk mendapatkan serum darah.

3.5.4. Pengukuran Kadar Kolesterol Total

Kadar kolesterol total serum ditentukan dengan metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase-Phenyl Amino Phyrazolone*). Prinsip metode ini adalah kolesterol dan bentuk esternya dibebaskan dari lipoprotein oleh deterjen. Selanjutnya bentuk ester dihidrolisis oleh enzim kolesterol-esterase. Dengan bantuan enzim kolesterol-oxidase, kolesterol akan dioksidasi dan menghasilkan peroksida hidrogen. Senyawa ini akan mengubah 4-aminoantipyrine dan phenol dengan bantuan enzim catalase-peroxidase menjadi 4-(p-benzokuinon-monoamino) yang berwarna dan intensitasnya diukur secara fotometrik (Priyotomo, 2009)



3.5.5. Alur Kerja Penelitian



Keterangan: K I-V : Kelompok Perlakuan

P.S : Pakan Standar

E.K : Ekstrak Kedelai

3.6. Tempat dan Waktu

3.6.1. Tempat Penelitian

Penyusunan karya tulis ilmiah dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Unissula. Sedangkan seluruh kegiatan yang meliputi perlakuan sampel dan pengukuran kadar kolesterol dilaksanakan di Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP) Fakultas Biologi Universitas Negeri Semarang (UNNES).

3.6.2. Waktu Penelitian

Pemeliharaan hewan percobaan, penelitian, dan pemeriksaan serum dilakukan pada bulan November - Desember tahun 2009 selama 22 hari.

3.7. Analisis Hasil

Data dari hasil pengukuran kadar kolesterol total masing-masing kelompok setelah perlakuan diet, dicoding, dan ditabulasi. Analisis deskriptif disajikan dalam bentuk tabel. Data diuji normalitasnya dengan Shapiro-Wilk test dan diuji homogenitasnya dengan Levene Statistic. Data normal dan homogen, maka dilakukan analisa dengan uji one way Anova untuk mengetahui adakah ada perbedaan dari masing-masing kelompok, dan didapatkan hasil yang signifikan maka dilanjutkan dengan uji Post Hoc untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang berbeda (Dahlan, 2004). Pengolahan analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS 15.0 *for Windows*.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *post-test only randomized control group design*. Penelitian dilakukan pada 25 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok, tiap-tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Setiap kelompok mendapat perlakuan yang berbeda-beda. Setelah penelitian selama 21 hari dengan rancangan penelitian, dilakukan pengukuran kadar kolesterol total, dan didapatkan data seperti pada tabel.

Rata-rata kadar kolesterol pada kelompok dengan perlakuan minyak babi dan pakan standar (kelompok II) paling tinggi dibanding dengan kelompok lainnya yaitu $67 \pm 1,50$ mg/dl. Sedangkan rata-rata yang terendah pada kelompok dengan perlakuan pakan standar (kelompok I) yaitu $58 \pm 3,29$ mg/dl.

Tabel 4.1. Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol pada masing – masing kelompok perlakuan.

Tikus ke	Kadar Kolesterol Total (mg/dl)				
	Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV	Kelompok V
1	54	66	59	62	61
2	60	69	58	59	65
3	54	66	55	64	67
4	61	67	61	63	50
5	58	65	58	56	58
Mean	$58 \pm 3,29$	$67 \pm 1,50$	$58 \pm 2,16$	$61 \pm 3,52$	$60 \pm 6,79$

Keterangan:

- Kelompok I : kelompok tikus dengan perlakuan pemberian aquades dan pakan standar selama 21 hari
- Kelompok II : kelompok tikus dengan perlakuan pemberian minyak babi, pakan standar, dan aquades selama 21 hari
- Kelompok III : kelompok tikus dengan perlakuan pemberian minyak babi, pakan standar, aquades dan niasin selama 21 hari
- Kelompok IV : kelompok tikus dengan perlakuan pemberian minyak babi, pakan standar, aquades dan ekstrak kedelai 0,45 gram selama 21 hari
- Kelompok V : kelompok tikus dengan perlakuan pemberian minyak babi, pakan standar, aquades, dan ekstrak kedelai 0,9 gram selama 21 hari

Sebelum dilakukan uji *one way anova test* dilakukan uji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu yang merupakan syarat uji parametrik. Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dilakukan dengan menggunakan uji *Levene test*. Berdasarkan hasil uji *Saphiro Wilk* didapatkan sebaran data normal pada setiap kelompok dengan nilai $p > 0,05$. Uji *Levene Test* ($p > 0,05$) menunjukkan data tersebut homogen.

Karena data yang didapat normal dan homogen, maka dapat dilakukan uji *one way anova* untuk membedakan kadar kolesterol total antar berbagai kelompok. Hasil uji *one way anova* menunjukkan ada perbedaan kadar kolesterol total secara bermakna diantara kelima kelompok dengan nilai $p = 0,011$ ($p < 0,05$).

Untuk mengetahui kadar kolesterol total darah kelompok mana yang memiliki perbedaan secara bermakna, maka dilakukan uji analisis lanjut pasca anova dengan menggunakan uji *post Hoc* antara kelompok tersebut di atas. Hasil uji *post Hoc* disajikan dalam tabel 4.2.

Tabel 4.2. Hasil uji post hoc kadar kolesterol total antar 2 kelompok

Kelompok	Signifikansi	Keterangan
I \times II	0,001	Berbeda bermakna
I \times III	0,800	Tidak ada beda
I \times IV	0,198	Tidak ada beda
I \times V	0,282	Tidak ada beda
II \times III	0,003	Berbeda bermakna
II \times IV	0,027	Berbeda bermakna
II \times V	0,017	Berbeda bermakna
III \times IV	0,296	Tidak ada beda
III \times V	0,407	Tidak ada beda
IV \times V	0,824	Tidak ada beda

Berdasarkan uji *Post Hoc* analisis data sebagai berikut:

1. Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok II dengan kelompok I, III, IV, dan V dengan $p < 0,05$.
2. Tidak terdapat perbedaan secara bermakna antara kelompok I dengan kelompok III, IV, dan V dengan $p > 0,05$.
3. Tidak terdapat perbedaan secara bermakna antara kelompok III dengan kelompok IV dan V dengan $p > 0,05$.
4. Tidak terdapat perbedaan secara bermakna antara kelompok IV dengan kelompok V dengan $p > 0,05$.

4.2. Pembahasan

Hasil penelitian pada kelompok perlakuan kolesterol (kelompok II) didapatkan rerata kadar kolesterol total paling tinggi diantara rerata semua kelompok perlakuan. Hal ini sesuai dengan Sediaoetomo (2000) yang menyatakan bahwa lemak hewani lebih banyak mengandung asam lemak

jenuh rantai panjang dan hanya sedikit sekali mengandung asam lemak tak jenuh (*PUFA*). Asam lemak jenuh menghasilkan asetil Ko-A yang akan diubah menjadi kolesterol didalam hati dan menyebabkan hiperkolesterolemia.

Hasil rerata kadar kolesterol total pada kelompok pakan standar dan niasin (kelompok III) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan kelompok perlakuan kolesterol (kelompok II). Hal ini dikarenakan pemberian minyak babi yang kandungan kolesterolnya sebesar 95 mg/100g dan asam lemak jenuh 28,4 g/100g (Sanif, 2009) sehingga menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total, sedangkan niasin merupakan obat yang dapat menyebabkan penurunan kadar kolesterol sehingga kadar koleterol total pada kelompok perlakuan minyak babi, pakan standar dan niasin (kelompok III) lebih rendah. Mekanisme kerja niasin yaitu menghambat lipolisis jaringan lemak, sehingga menurunkan aliran asam lemak bebas yang diperlukan untuk sintesis VLDL, akibatnya kadar LDL menurun dan menyebabkan peningkatan ekskresi sterol netral pada tinja secara akut disebabkan mobilisasi kolesterol dari tempat pengumpulannya di jaringan (Katzung, 2002). Niasin apabila dikombinasikan dengan resin akan terjadi penurunan sintesis kolesterol di hati meningkatkan ambilan LDL hepatis untuk mendukung peningkatan sintesis asam empedu (Katzung, 2002). Berbagai mekanisme inilah yang menyebabkan rerata kadar kolesterol total kelompok pakan standar dan niasin (kelompok III) tidak menunjukkan

adanya perbedaan yang bermakna dengan kelompok pakan standar (kelompok I).

Tidak ada perbedaan yang bermakna pada rerata kadar kolesterol total antara kelompok perlakuan ekstrak kedelai 0,45 gram (kelompok IV) dengan kelompok perlakuan ekstrak kedelai 0,9 gram (kelompok V). Tetapi, rerata kadar kolesterol total pada kedua kelompok tersebut mempunyai perbedaan yang bermakna dengan kelompok perlakuan kolesterol (kelompok II). Hal ini menunjukkan bahwa kandungan pada ekstrak kedelai mempunyai efek hipokolesterolemik. Isoflavon ekstrak kedelai yang terdiri dari daidzein, genistein, dan sejumlah kecil glisetein, menurut Potter (1996) dalam Winarsi (2005) mempunyai efek hipokolesterolemik melalui peningkatan ekskresi asam empedu dan mengubah kecepatan sintesis asam empedu pada tikus. Hal ini menyebabkan hati lebih banyak merubah kolesterol dalam tubuh menjadi empedu, yang akibatnya dapat menurunkan kolesterol dan meningkatkan aktivitas reseptor kolesterol LDL, yang mengakibatkan peningkatan dalam laju penurunan kadar kolesterol. Isoflavon juga bekerja bersama dengan protein kedelai yaitu glisin dan arginin untuk menurunkan kadar kolesterol (Koswara, 2006). Penelitian Sirtori dalam Mindell (2008) menunjukkan bahwa pada pasien hiperkolesterolemia yang mengkonsumsi protein kedelai selama tiga minggu menunjukkan penurunan kadar kolesterol total sebesar 21%. Lesitin yang terkandung dalam ekstrak kedelai memiliki sifat emulsif terhadap lemak. Di dalam dinding sel pembuluh darah, lesitin HPF dapat menyebabkan *lecithine cholesterol acyl transferase* (LCAT) menjadi ester-

kolesterol yang berperan sangat penting dalam pembentukan HDL. LCAT berperan dalam menentukan sintesis kolesterol (Cahyadi, 2009).

Rerata kadar kolesterol total kelompok perlakuan ekstrak kedelai 0,45 gram (kelompok IV) dan kelompok ekstrak kedelai 0,9 gram (kelompok V) tidak mempunyai perbedaan yang bermakna dengan rerata kadar kolesterol pada kelompok niasin (kelompok III). Dalam ekstrak kedelai selain isoflavon, asam amino glisin dan arginin, serta lesitin, terdapat kandungan saponin dan fitosterol yang mempunyai cara kerja yang sama dengan obat niasin dalam menurunkan kadar kolesterol, yaitu dengan cara meningkatkan ekskresi kolesterol melalui feses (Astawan dan Kasih, 2008). Hasil penelitian tentang fitosterol menunjukkan bahwa partisipan mengalami penurunan total kolesterol sebanyak 5% dan penurunan kadar kolesterol jahat LDL sebanyak 4%. Kadar trigliserida juga menurun sebesar 9% dan kolesterol HDL meningkat 4% setelah mengkonsumsi fitosterol dalam jumlah sedang selama 4 minggu (Tarigan, 2009). Berbagai kandungan zat dalam ekstrak kedelai ini yang dapat menyebabkan penurunan kolesterol sehingga hasil rerata kadar kolesterol total kelompok perlakuan pakan standar, minyak babi, dan ekstrak kedelai 0,45 gram (kelompok IV) maupun ekstrak kedelai 0,9 gram (kelompok V) tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan rerata kadar kolesterol total kelompok pakan standar (kelompok I).

Kelompok perlakuan ekstrak kedelai 0,45 gram (kelompok IV) dan kelompok perlakuan ekstrak kedelai 0,9 gram (kelompok V), menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan. Sehingga konsumsi kedelai menurut *US*

Food and Drug Administration (FDA) yaitu 25 gram/hari sudah cukup untuk menurunkan kadar kolesterol total dan juga mengurangi risiko penyakit jantung (Sundari, 2008).

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kedelai berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol total. Dalam penelitian ini terdapat keterbatasan penelitian yaitu dalam satu kandang terdapat lima ekor tikus sehingga memungkinkan terjadinya perebutan makanan yang mengakibatkan distribusi pakan standar tidak merata pada masing-masing tikus. Saat dilakukan pengambilan darah tikus tidak dipuaskan terlebih dahulu sehingga kadar kolesterol total di atas normal. Selain itu, dalam penelitian ini efek samping dari pemberian ekstrak kedelai belum diketahui. Keterbatasan lainnya adalah tidak dapat diketahui efek dari masing-masing zat aktif yang terkandung dalam ekstrak kedelai.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kedelai (*Glycine max (L) merrill*) terhadap penurunan kadar kolesterol total pada tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet tinggi kolesterol.

5.1.1. Rerata kadar kolesterol total paling rendah terdapat pada tikus putih jantan galur wistar yang mendapat perlakuan pakan standar saja, yaitu $58 \pm 3,29$ mg/dl.

5.1.2. Rerata kadar kolesterol total paling tinggi terdapat pada tikus putih jantan galur wistar yang diberikan pakan standar dan diet tinggi kolesterol, yaitu $67 \pm 1,50$ mg/dl.

5.1.3. Rerata kadar kolesterol total pada kelompok perlakuan pakan standar, diet tinggi kolesterol, dan niasin adalah $58 \pm 2,16$ mg/dl.

5.1.4. Rerata kadar kolesterol total pada kelompok perlakuan ekstrak kedelai 0,45 gram adalah $61 \pm 3,52$ mg/dl, sedangkan rerata kadar kolesterol total pada kelompok perlakuan ekstrak kedelai 0,9 gram adalah $60 \pm 6,79$ mg/dl.

5.1.5. Ada perbedaan rerata kadar kolesterol total tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi kolesterol dengan kadar kolesterol tikus putih jantan galur wistar yang tidak diinduksi diet tinggi kolesterol, begitu juga pada kadar kolesterol total tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi kolesterol dengan kadar

kolesterol total tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi kolesterol dan niasin, serta kadar kolesterol total tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi kolesterol dengan kadar kolesterol total tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi kolesterol dan ekstrak kedelai 0,45 gram maupun dengan kelompok perlakuan diet tinggi kolesterol dan ekstrak kedelai 0,9 gram.

5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan perawatan satu tikus satu kandang sehingga tidak terjadi perebutan makanan
- 5.2.2. Sebaiknya sebelum dilakukan pengambilan sampel darah, tikus dipuaskan terlebih dahulu sehingga didapatkan kadar kolesterol lebih akurat.
- 5.2.3. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang efek samping pemberian ekstrak kedelai.
- 5.2.4. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai zat aktif yang paling efektif pada ekstrak kedelai yang berpengaruh pada kadar kolesterol total.

DAFTAR PUSTAKA

- Almatsier, S., 2009, *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*, Cetakan IV, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 63-66
- Astawan, Kasih, 2008, *Khasiat Warna Warni Makanan*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 35-39, 229
- Balmir, F., Staack, R., Jeffrey, E., Jimenez, M.D.B., Wang, L., Potter, S.M., 1996, *An Extract of Soy Flour Influences Serum Cholesterol and Thyroid Hormones in Rats and Hamsters*, The Journal of Nutrition, Dalam: jn.nutrition.org, Dikutip tanggal 6 April 2009
- Buettner C., Davis R., Leveille SG, dkk., 2010, *Prevalence of musculoskeletal pain and statin use*. Dalam: <http://www.arthritis.org/muscle-pain-statis.php>. Dikutip tanggal 12 Maret 2010.
- Cahyadi, W., 2009, *Kedelai, Alternatif Pemasok Protein*. Dalam: http://bahanpang.sumutprov.go.id/ardet.php?idx_hotnews=43. Dikutip tanggal 23 Januari 2009.
- Darma, A. P., Pratama, R.H., Sukamdi, D.P., 2008, *Mengungkap Potensi Tersembunyi Kedelai Sebagai Kemopreventif*, Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta.
- Dahlan, M.S., 2004, *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*, PT.Arkans, Jakarta, 5-13
- Donatus, I.A., Suhardjono, D., Nurlaila, Sugiyanto, Hakim, L., Wahyono, D., Mulyono, 1992, *Petunjuk Praktikum Toksikologi*, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta, 4, 33-37
- Fadila, I., 2009, *Formulasi Model Kadar Kolesterol Serum Melalui Pendekatan Ukuran Skinfold pada Orang Dewasa*. Dalam: <http://ojs.lib.unair.ac.id/index.php/JMST/article/viewFile/3187/3165>. Dikutip tanggal 04 Agustus 2009
- Fajriah, N., 2009, *Pengaruh Susu Kedelai Terhadap Kadar Kolesterol Darah Tikus Jantan Galur Wistar (Rattus Norvegicus L.) yang Dikondisikan Mengalami Hiperlipidemia*, Fakultas MIPA Jurusan Biologi, ITB, Bandung
- Gotto, A.M., Wittels, E.H., 1991, *Diet, Kolesterol Lipoprotein, Serum, dan Penyakit Jantung Koroner*, dalam: Kaplan, N.M., Stamler, J., *Pencegahan Penyakit Jantung Koroner*, alih bahasa: Dr. Sukwan Handali, editor: Dr. Petrus Andrianto, EGC, Jakarta, 38

- Kaligis, R.W.M., Baraas, F., 1999, *Farmakoterapi Kardiovaskuler*, Prima Kardia Pers, Jakarta, 88
- Katzung, B.G., 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Salemba Medika, Jakarta, 435-436
- Koswara, S., 2006, *Isoflavon, Senyawa Multi Manfaat Dalam Kedelai*, Fakultas Teknologi Pertanian IPB, Bogor
- Kusumawati, D., 2004, *Bersahabat dengan Hewan Coba*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta
- Lamina, 1989, *Kedelai dan Pengembangannya*, CV. Simplex, Jakarta, 19-20, 27-29
- Lorig, K., 2004, *50 Cara Menurunkan Kolesterol Anda*, Prestasi Pustaka Publisher, Jakarta, 1-2, 75-76
- Marks, D.B., Marks, A.D., Smith, C.M., 2000, *Biokimia Kedokteran Dasar*, Cetakan I, EGC, Jakarta, 481-491, 499
- Mindell, E., 2008, *Terapi Kedelai Bagi Kesehatan*, PT Pustaka Delapratasa, 1, 9-11
- Muchtadi, D., 1983, *Kedelai Sumber Protein yang Murah*, Institut Pertanian Bogor. Dalam: http://web.ipb.ac.id/~tpg/de/pubde_ntrnhlth_kdlaiprotein.php. Dikutip tanggal 22 Agustus 2009
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell V.W., 2003, *Biokimia Harper*, Edisi 25, Jakarta, 275-278
- Olivia, F., Alam, S., Hadibroto, I., 2006, *Seluk Beluk Food Suplement*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 108, 114, 113-119
- Pramusyahid, H., 2007, *Pengaruh Pemberian Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L) Terhadap Kadar LDL Darah Studi Eksperimental pada Mencit Jantan Galur Balb/c yang Mendapat Diet Tinggi kolesterol*, Fakultas Kedokteran Unissula, Semarang
- Priyotomo, I., 2009, *Pengaruh Pemberian Ekstrak Cacing Tanah (*Lumbricus rubellus*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Putih Galur Wistar Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Kolesterol*, Fakultas Kedokteran Unissula, Semarang

- Purwanto, A., 2001, *Efek Gizi Tempe Terhadap Hiperlipidemia, Pasien Rawat Jalan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto*, RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto kerjasama dengan Balitbang Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Rizatania, V., 2008, *Perbedaan Efektivitas Antara Bekatul dengan Tepung Angkak Terhadap Kadar Kolesterol Total Darah Penelitian Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus)*, Fakultas Kedokteran Unissula, Semarang
- Rukmana, R., Yuniasih, Y., 1996, *Kedelai Budidaya dan Pascapanen*, Kanisius, Jakarta, 17-19
- Sacher, R.A., McPherson, R.A., 2004, *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, alih bahasa: Dr. Brahm U. Pendit dan Dr. Dewi Wulandari, editor: Dr. Huriawati Hartanto, EGC, Jakarta, 303
- Sanif, E., 2009, *Kadar Kolesterol dan Asam Lemak Jenuh Dalam Makanan*. Dalam:
http://www.jantunghipertensi.com/index.php?option=com_content&task=view&id=188&Itemid=32. Dikutip tanggal 22 Agustus 2009.
- Santoso, M., Susan, Jovita, 2004, *Hubungan Antara Dislipidemia dan Penyakit Jantung Koroner pada Pasien Penyakit Jantung Periode Oktober 2002-2004*, Meditek Makalah Kedokteran FK Ukrida Vol. 12 No. 13, 28-35.
- Sediaoetomo, A.D., 2000, *Ilmu Gizi untuk Mahasiswa dan Profesi, jilid 1*, Dian Rakyat, Jakarta, 98
- Setiati, E., 2009, *Bahaya Kolesterol Mengenal, Mencegah, dan Menanggulangi Kolesterol*, Dokter Books, Yogyakarta, 18.
- Soeharto, I., 2004, *Serangan Jantung dan Stroke Hubungannya dengan Lemak dan Kolesterol*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 50-53, 74, 124, 153-157, 168, 283-284,
- Suh-Ching Yang, Shih-Ming Liu, Hsin-Yi Yang, Yun-Ho Lin, Jiun-Rong Chen, 2007, *Soybean Protein Hydrolysate Improves Plasma and Liver Lipid Profiles in Rats Fed High-Cholesterol Diet*, Journal of The American College of Nutrition Vol. 26 No. 5, 416-423.
- Sundari, A. 2008, *Konsumsi Kedelai Menurunkan Tekanan Darah*. Dalam:
<http://dokteranissundari.wordpress.com/2008/02/19/konsumsi-kedelai-menurunkan-tekanan-darah/>. Dikutip tanggal 23 Januari 2009

- Tarigan, I., 2009, *Fitosterol Turunkan Kolesterol*. Dalam: <http://www.mediaindonesia.com/mediahidupsehat/index.php/read/2009/04/20/1082/9/Fitosterol-Turunkan-Kolesterol>. Dikutip tanggal 3 Agustus 2009
- Tjay, T.H., Rahardja, K., 1991, *Obat-obatan Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek Samping*, Direktur Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 411
- WHO, 1993, *Research guidelines for the safety and efficacy of herbal medicine*, regional office for watern pacific, Manila
- WHO, 2009, *Traditional Medicine*. Dalam: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/index.html>. Dikutip tanggal 15 mei 2009
- Winarsi, H., 2005, *Isoflavon Berbagai Sumber, Sifat, dan Manfaatnya Pada Penyakit Degeneratif*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 3-5.

