

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Histofisiologi Pembuluh Darah Aorta

Aorta berdasarkan struktur histologis termasuk dalam arteri besar, tipe elastik, berwarna kekuningan karena adanya penimbunan elastin pada lapisan media dan tunika intima relatif lebih tebal dibandingkan arteri tipe lain. Sebagian besar dinding aorta disusun oleh jaringan elastik. Dinding aorta tersusun atas 3 lapisan atau tunika, yaitu : (1) lapisan terdalam atau tunika intima ; (2) lapisan tengah atau tunika media ; (3) lapisan terluar atau tunika adventisia. Di antara tunika intima dan tunika media dibatasi oleh lamina elastika interna, sedangkan di antara tunika media dan tunika adventisia dibatasi oleh lamina elastika eksterna.

a. Tunika intima

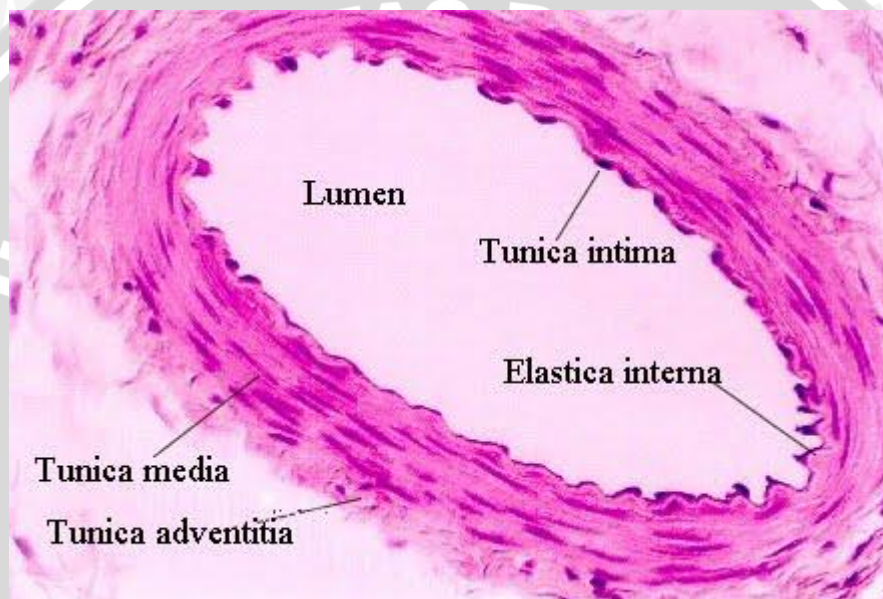
Tunika intima merupakan lapisan terdalam yang berbatasan dengan lumen aorta. Lapisan ini terdiri dari selapis sel endothelium, sedangkan lapisan subendotel terdiri atas serat elastin dan kolagen serta jaringan ikat fibroblast. Sel endothelium berperan membentuk pertahanan yang mengendalikan masuknya substansi dari darah kedalam dinding arteri, serta mensekresi berbagai substansi yang mempengaruhi koagulasi darah, kontraksi dan relaksasi otot polos yang terletak dibawahnya.

b. Tunika media

Tunika media tersusun atas beberapa lapis sel otot polos yang tersusun konsentris dan merupakan lapisan yang paling tebal hampir 4/5 dari tebal dinding aorta.

c. Tunika adventisia

Tunika adventisia merupakan lapisan terluar aorta, berupa selubung tipis yang dibatasi lamina elastika eksterna pada sisi luminal. Lapisan ini terdiri dari campuran berkas kolagen, serat elastik, sel otot polos dan jaringan ikat fibroblast yang tersusun longgar serta mengandung pembuluh darah dan serabut saraf (Suparmi, 2005).



Gambar 2.1 Penampang Dinding Pembuluh Darah (Witmer, 2011)

2.2 Ketebalan Dinding Pembuluh Darah Aorta

Dinding pembuluh darah terdiri dari 3 (tiga) lapisan, yaitu: lapisan terdalam yang disebut sebagai tunika intima; yang ditengah disebut sebagai tunika media dan yang terluar disebut sebagai tunika adventisia (Gambar 2.1). Tunika intima terdiri dari selapis sel endotel yang bersentuhan langsung dengan darah yang mengalir dalam lumen, dan selapis jaringan elastin yang berpori-pori yang disebut membran basalis. Tunika media terdiri dari sel-sel otot polos, jaringan elastin, proteoglikan, glikoprotein dan jaringan kolagen. Dalam keadaan biasa, jumlah jaringan elastin yang membentuk tunika media aorta dan pembuluh darah

besar lainnya, lebih menonjol dibandingkan dengan otot polosnya. Sebaliknya di pembuluh darah arteri lebih banyak dijumpai sel otot polos yang membentuk tunika medianya. Perbedaan sel dalam tunika media menjadi tidak jelas (tidak bisa dibedakan) bila sudah memasuki arteriol, bahkan tampaknya, dapat dikatakan bahwa di dalam arteriol jaringan ikat dari tunika adventisia menjadi lebih dominan (Guyton, 2007).

Dalam dinding kapiler pembuluh darah, tidak didapatkan lagi lapisan tunika media dan yang ada adalah lapisan sel endotel. Pada sistem venosa, komponen tunika jumlahnya jauh lebih sedikit dibandingkan dengan sistem arterial. Tunika media tidak begitu berkembang dan hanya terdapat pada vena kava dan pembuluh darah vena besar lainnya. Pada vena-vena kecil dan venol, hanya jaringan ikat tuna adventisia yang lebih dominan. Oleh karena itu sistem venosa lebih mudah mengalami dilatasi yang ireguler dan menampung pembuluh darah paling besar (Guyton, 2007).

Elastin yang bersifat hidrofobik berperan dalam mempertahankan elastisitas dinding pembuluh darah, sedangkan jaringan kolagen berperan dalam mempertahankan struktur dan bentuk pembuluh darah. Jaringan kolagen pada tunika media yang terdiri dari tiga tipe yaitu, tipe I dan tipe II mengandung sel-sel fibril dengan diameter 20-90 nm, dan tipe III yang bersifat lebih elastik. Jaringan ikat kolagen yang ada dalam tunika intima adalah jaringan kolagen tipe IV, sedangkan yang tipe V ada di membran basal. Tunika adventisia yang merupakan lapisan terluar bertindak sebagai pelindung dan terdiri dari banyak jaringan ikat, saraf otonom, pembuluh darah limfe dan vasa vasorum (Guyton, 2007).

Lapisan terdalam dari tunika intima, terdiri dari selapis sel yang disebut sel endotel. Sel ini berbentuk pipih, poligonal dengan ukuran sekitar $10 \times 50 \mu\text{m}$ dan tebalnya $1-3 \mu\text{m}$, dengan sumbu panjang sel sejajar dengan aliran darah. Sel ini berada disemua struktur pembuluh darah mulai dari jantung sampai dengan kapiler dan berhubungan langsung dengan aliran darah (Guyton, 1994).

Sel endotel berfungsi untuk mengatur aliran darah yang dipompa oleh jantung menuju ke seluruh tubuh, begitu juga sebaliknya, memiliki kemampuan yang luar biasa dalam mengadaptasikan dirinya, baik secara jumlah maupun kemampuan mengatur untuk tujuan memenuhi kebutuhan lokal. Disamping itu sel ini, bilamana rusak akan mudah diganti oleh adanya *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Mochida S et al., 1998), hanya saja diperlukan waktu untuk proses regenerasi tersebut. Kelebihan inilah yang memberikannya kemampuan untuk memiliki fungsi yang berbeda-beda sesuai dengan fungsi metabolik organ yang diembannya masing-masing. Secara umum sel endotel memiliki 3 (tiga) fungsi dasar, yaitu: Pertama, endotel berfungsi sebagai garis pertahanan utama (*barrier*) terhadap hampir semua elemen asing yang mencoba invasi ke dalam suatu organ; kedua endotel berfungsi sebagai tempat metabolisme dan katabolisme senyawa-senyawa tertentu; dan ketiga, sel ini berfungsi sebagai tempat sintesis berbagai senyawa vasoaktif yang diperlukan dalam mempertahankan tonus pembuluh darah, yaitu antara lain sintesis berbagai mediator inflamasi, mediator proliferasi sel-sel subendotel dan berbagai faktor hemostasis lainnya (Guyton, 1996). Fungsi di atas disebabkan karena peran utama sel endotel adalah mengendalikan sifat-sifat arteri seperti tonus vaskuler, permeabilitas vaskuler, angiogenesis dan respon terhadap proses inflamasi (Guyton, 2007).

Sel endotel mengeluarkan Oksida Nitrit (NO) yang berperan sangat penting dalam mempertahankan tonus pembuluh darah khususnya untuk proses relaksasi pembuluh darah. NO merupakan hasil dari proses perubahan L-Arginine menjadi sitrulin yang dikatalisis oleh enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang termasuk dalam kelompok sitokrom P-450. Telah dapat diidentifikasi 3 (tiga) isoform NOS yaitu: *neuronal NOS* (*nNOS*) yang berasal dari kromosom 7, *inducible NOS* (*iNOS*) yang berasal dari kromosom 12 dan *endothelial constitutive NOS* (*ecNOS*) yang berasal dari kromosom 17 (Guyton, 2007).

Penumpukan total kolesterol dan LDL dalam jangka waktu lama dapat membentuk plak pada dinding pembuluh arteri. Plak yang terbentuk akan selalu berkembang dari waktu ke waktu dan dapat meningkatkan ketebalan pembuluh darah arteri sehingga dapat menyebabkan aterosklerosis. Penebalan plak dapat menyebabkan elastisitas pembuluh darah berkurang, selain itu dapat terjadi penyempitan pembuluh arteri sehingga aliran darah terhambat (Crowther, 2005).

Kolesterol LDL yang berikatan dengan radikal bebas akan membentuk LDL teroksidasi (Ox-LDL). Ox-LDL ini menyebabkan fagositosis dan menimbulkan peningkatan jumlah sel busa. Ox-LDL ini juga dapat menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, sehingga terjadilah gangguan permeabilitas dan migrasi leukosit ke dalam dinding arteri. Beberapa keadaan tersebut akhirnya akan menyebabkan terjadinya penambahan ketebalan dinding arteri, terutama pada dinding aorta abdominalis (Nugroho, 2005).

Perubahan paling awal aterosklerosis adalah penebalan difus tunika intima dan tunika media dengan perubahan ekhogenitas sepanjang permukaan dinding pembuluh darah. Proses aterosklerosis sendiri ditandai dengan peningkatan ketebalan intima media. Penebalan aorta disebabkan oleh endapan lemak dan

kolesterol, proliferasi sel otot polos dan formasi matrik jaringan penghubung (kolagen, serat elastin dan jaringan ikat fibroblast) pada tunika intima dan media atau media pada dinding aorta (Abdelhalim, 2007).

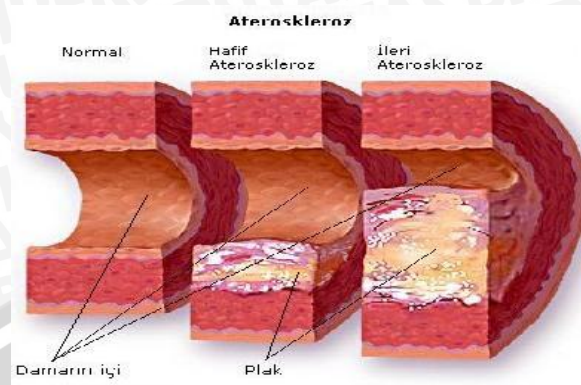
Di bawah mikroskop, menebalnya dinding arteri ditunjukkan oleh ketebalan dinding pembuluh darah di sepanjang lingkaran pembuluh darah. Pada penelitian post mortem dijumpai bahwa penebalan dinding aorta terjadi secara difus dan terutama terjadi di lapisan intima, walaupun penelitian ini dilakukan di populasi dengan angka kejadian aterosklerosis yang rendah (Guyton, 2007).

Secara histologis, dinding intima yang menebal secara difus terdiri dari matriks protein, *collagen*, *glycosaminoglican* dan sel otot polos vaskuler (VSMCs). Otot polos vaskuler di tunika intima yang menua diduga berasal dari tunika media yang kemudian bermigrasi ke intima, terjadi peningkatan ekspresi dari molekul-molekul adesi yang di lapisan intima aorta dan peningkatan *adherence* dari *monocyt* ke permukaan sel endotel. Keberadaan *glycosaminoglican* ini berperan penting terhadap regulasi beberapa sifat fungsi arteri termasuk diantaranya permeabilitas vaskuler (Guyton, 2007).

2.3 Aterosklerosis

2.3.1 Gambaran Umum

Aterosklerosis adalah salah satu tipe dari arteriosklerosis. Nama aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani, *athero* (berarti bubur atau pasta) dan *sclerosis* (keras). Istilah ini merujuk pada proses penimbunan lemak, kolesterol, produk-produk buangan, kalsium dan fibrin pada lapisan arteri. Aterosklerosis menyerang arteri besar dan medium, tetapi tipe dan tempat berkembangnya plak bervariasi pada setiap orang. Keadaan patologis ini berkembang lambat, tetapi progresif dan dapat terjadi sejak masa kecil (AHA, 2012).



Gambar 2.2 Aterosklerosis Arteri (Vishnu, 2011)

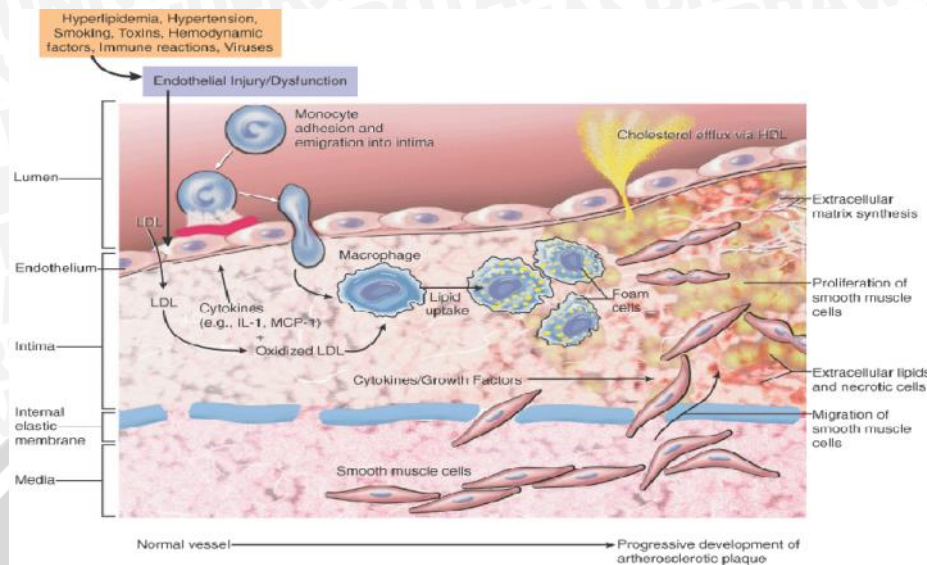
Aterosklerosis adalah proses inflamasi yang mempengaruhi pembuluh darah dalam sistem kardiovaskuler. Ketika lapisan pada pembuluh darah (endotel) terekspos oleh peningkatan kadar kolesterol LDL dan zat-zat lain seperti radikal bebas, endotel menjadi permeabel terhadap limfosit dan monosit. Sel-sel tersebut bermigrasi ke dalam lapisan dinding pembuluh darah. Penumpukan kolesterol LDL yang semakin banyak, kemudian tertarik masuk ke dalam lapisan endotel. Partikel tersebut akan tertelan oleh monosit dan berkembang menjadi sel busa yang menjadi salah satu penyusun plak aterosklerosis (WHO, 2011).

2.3.2 Faktor Resiko

Faktor resiko yang mendorong terjadinya aterosklerosis terbagi menjadi tiga faktor, pertama, faktor resiko perilaku misalnya: merokok, fisik yang tidak aktif, diet yang tidak sehat, dan konsumsi alkohol berlebihan. Kedua, faktor resiko metabolik misalnya: hipertensi, diabetes, hiperlipidemia, dan obesitas. Ketiga, faktor resiko lainnya misalnya: kemiskinan, *gender*, *genetic*, dan psikologis (WHO, 2011).

2.3.3 Patofisiologi Aterosklerosis

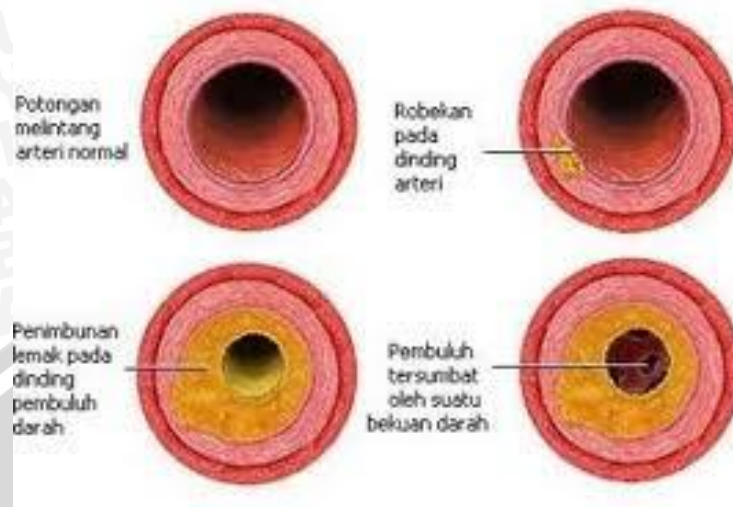
Sebagian besar model aterosklerosis mengemukakan disfungsi endotel sebagai pemicu. Penyebab disfungsi endotel meliputi hiperlipidemia yang salah satunya ditandai dengan hiperkolesterol, gangguan hemodinamik misalnya aliran darah yang terganggu, kebiasaan merokok, hipertensi, toksin dan agen penyebab infeksi. Patogenesis aterosklerosis berawal dari disfungsi endotel pembuluh darah akibat paparan radikal bebas, sitokin inflamasi dan kondisi hiperkolesterolemia. Proses ini akan mengakibatkan oksidasi lipoprotein jenis LDL (*Low Density Lipoprotein*) dilapisan intima pembuluh darah. Mekanisme oksidasi LDL diperantarai oleh enzim-enzim *NADPH oxidase*, *myeloperoxidase*, *cytochromeP450*, *mitochondrial electron transportchain*, *peroxytrite*, *xanthine oxidase*, *caeruloplasmin*, *lipoxxygenase*, dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) di dalam jaringan subendotel (Tsimikas, 2005). LDL yang teroksidasi atau OxLDL (*Oxidized LDL*) akan diuptake oleh makrofag, mengalami metabolisme membentuk *lipid droplet* yang terakumulasi didalam sitoplasma makrofag dan selanjutnya berkembang menjadi *Foam Cell* (Su, 2009). Uptake OxLDL ini akan menginduksi aktivasi *foam cell* yang menyebabkan pelepasan faktor jaringan ROS, sitokin proinflamasi, molekul adhesi, kemokin, yang akan menarik sel monosit sehingga lebih banyak sel radang yang terlibat dalam jaringan (Ludewig, 2004). Selain itu, *Foam Cell* yang teraktifasi juga menghasilkan faktor pertumbuhan yang akan menginduksi proliferasi dan migrasi sel otot polos kedalam tunika intima yang selanjutnya akan mensekresikan matriks ekstraseluler berupa proteoglikan, kolagen dan elastin yang akan memerangkap OxLDL dan sel makrofag sehingga terdeposisi di dalam jaringan. Secara ringkas patogenesis aterosklerosis dapat digambarkan dalam diagram skematik berikut.



Gambar 2.3 Diagram Skematik Patogenesis Aterosklerosis (Kumar, 2003)

Pada proses aterosklerosis, *endothelium* tidak berfungsi setelah menjadi ateroma atau plak. Disfungsi endotel ini dikarenakan sedikitnya produksi *Nitric Oxide* yaitu kunci utama dari proses vasodilatasi sehingga pembuluh darah mengalami konstiksi. Hal ini juga menjadikan LDL kolesterol lebih mudah difagositosis oleh makrofag yang kemudian terakumulasi menjadi sel busa yang pada akhirnya berubah menjadi plak (Mahan dan Stump, 2008)

Arteri mengalami perubahan dan perkembangan pada masa bayi hingga dewasa secara alami jika seseorang memiliki faktor resiko aterosklerosis, terjadinya perdarahan arteri atau faktor genetik yang mempengaruhi terjadinya aterosklerosis. Oleh karena itu aterosklerosis sering dikatakan dengan *silent disease* karena banyak pada penderita yang awalnya tanpa gejala dan tiba-tiba fatal pada akhirnya.



Gambar 2.4 Potongan Melintang Arteri Pada Proses Aterosklerosis (Oetoro, 2007)

Tahapan terjadinya aterosklerosis dapat dijelaskan sebagai berikut :

1. Kolesterol masuk ke robekan kecil pada bagian dalam dinding arteri (*endothelium*).
2. Kolesterol dan zat lain terperangkap di area rusak tersebut.
3. Kerusakan LDL mengalami perubahan kimia (proses yang disebut oksidasi).
4. Monosit (sel darah putih yang terbesar) tertarik ke area yang luka tersebut.
5. Monosit berkembang menjadi makrofag (sel yang berukuran besar yang memakan partikel asing).
6. Makrofag menyerap kolestrol LDL yang telah teroksidasi dan makrofag berubah menjadi sel busa didalam dinding arteri.
7. Sel busa kemudian mati, melepaskan kolesterol yang terlibat sebagai deposit lemak/garis di bagian dalam dinding arteri.
8. Sel otot mensekresi jaringan fibrosa sebagai usaha untuk menutupi deposit kolesterol.

9. Seiring waktu, garis deposit lemak berkembang menjadi plak (struktur *fibro fatty*) dan mulai menghambat aliran darah dalam arteri.
10. Plak akhirnya dapat pecah atau ruptur akibat tekanan mekanik dari luar dan akibat proses kimiawi yang terjadi dalam plak tersebut.
11. Trombosit tertarik ke area tersebut dan mulai membentuk bekuan darah.
12. Pada keadaan terburuk lesi atau luka tersebut dapat menyumbat secara total.

Aliran darah dalam arteri dan menyebabkan keadaan darurat yang perlu segera mendapat pertolongan medis (Bull dan Morrell, 2007).

2.4 Radikal Bebas

Lemak sangat bermanfaat bagi tubuh tetapi konsumsi lemak yang berlebihan khususnya konsumsi lemak *polyunsaturated* dan lemak *hydrogenasi* sangat berpotensi menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas adalah atom atau molekul yang kehilangan pasangan elektron pada permukaan kulit luarnya, sehingga dia berusaha mencapai elektron dari jaringan-jaringan yang ada di dalam tubuh kita yang disusun oleh sel-sel. Setiap sel memiliki selaput lemak atau lipid yang melindunginya. Radikal bebas yang masuk dalam tubuh kita mulai merusak sel, lalu protein, enzim dan kemudian inti sel dimana DNA dibentuk yang menyebabkan kerusakan-kerusakan pada sel-sel kita yang berakibat timbulnya penyakit Jantung Koroner (PJK) dan penyakit degeneratif (Kumalaningsih, 2007).

Target utama radikal bebas adalah lipoprotein, asam lemak tak jenuh dan unsur DNA. Dari ketiga molekul tersebut, yang paling rentan terhadap serangan radikal bebas adalah asam lemak tak jenuh (Winarsi, 2007).

Reaksi oksidasi sering kali menyebabkan kerusakan oksidatif. Akibatnya, terjadi kerusakan atau kematian sel, hal ini terjadi karena senyawa radikal bebas mengoksidasi dan menyerang komponen lipid membran sel. Kerusakan oksidatif pada senyawa lipid terjadi ketika senyawa radikal bebas bereaksi dengan senyawa PUFA (*poly unsaturated fatty acids*). Lipid bilayer diketahui merupakan campuran fosfolipid dan glikoprotein yang berikatan dengan asam lemak rantai gliserol (Winarsi, 2007).

Produk peroksidasi Lipid ini ditentukan melalui pengukuran kadar MDA. (Winarsi, 2007). Menurut Kumalaningsih (2007) Oksidasi lipid terjadi melalui 3 tahap, yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi.

2.4.1 Tahap Inisiasi

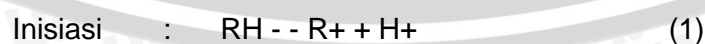
Tahap inisiasi terjadi pembentukan radikal asam lemak, yaitu suatu senyawa turunan asam lemak yang bersifat tidak stabil dan sangat reaktif akibat dari hilangnya satu atom hidrogen.

2.4.2 Tahap Propagasi

Radikal asam lemak akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksi.

2.4.3 Tahap Terminasi

Radikal peroksi lebih lanjut akan menyerang asam lemak menghasilkan hidroperoksida dan radikal asam lemak menghasilkan hidroperoksida dan radikal asam lemak baru.



2.5 Antioksidan

Antioksidan merupakan zat yang dapat menetralkan radikal bebas, atau suatu bahan yang berfungsi mencegah sistem biologi tubuh dari efek yang merugikan yang timbul dari proses ataupun reaksi yang menyebabkan oksidasi berlebihan (Hariyatmi, 2004). Senyawa antioksidan ini akan menyerahkan satu atau lebih elektronnya kepada radikal bebas sehingga dapat menghentikan kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Pelton, 2000).

Penggunaan senyawa antioksidan saat ini semakin meluas seiring dengan semakin besarnya pemahaman masyarakat tentang peranannya dalam menghambat penyakit degeneratif seperti penyakit jantung, arteriosklerosis, kanker, serta gejala penuaan. Masalah-masalah ini berkaitan dengan kemampuan antioksidan untuk bekerja sebagai penghambat reaksi oksidasi oleh radikal bebas reaktif yang menjadi salah satu pencetus penyakit-penyakit di atas (Tahir *et al.*, 2003).

Berkaitan dengan fungsinya, senyawa antioksidan diklasifikasikan dalam lima tipe antioksidan, yaitu:

a. *Primary Antioxidants*

Yaitu senyawa-senyawa fenol yang mampu memutus rantai reaksi pembentukan radikal bebas asam lemak. Dalam hal ini memberikan atom hidrogen yang berasal dari gugus hidroksi senyawa fenol sehingga terbentuk senyawa yang stabil. Senyawa antioksidan yang termasuk kelompok ini, misalnya *butyl hidroksi anisol* (BHA), *butyl hidroksitoluene* (BHT), *tert-butyl hidroksi quinon* (TBHQ), dan tokoferol.

b. *Oxygen Scavengers*

Yaitu senyawa-senyawa yang berperan sebagai pengikat oksigen dalam reaksi oksidasi sehingga proses oksidasi terhambat. Dalam hal ini, senyawa tersebut akan mengadakan reaksi dengan oksigen yang berada dalam sistem sehingga jumlah oksigen akan berkurang. Contoh dari senyawa-senyawa kelompok ini adalah vitamin C (*asam askorbat*), *-carotene*, *akorbil palminat*, *asam eritorbat*, dan *sulfit*.

c. *Secondary Antioxidants*

Yaitu senyawa-senyawa yang mempunyai kemampuan untuk berdekomposisi hidroperoksida menjadi produk akhir yang stabil. Tipe antioksidan ini pada umumnya digunakan untuk menstabilkan *polyolefin resin*. Contohnya, *asam tioldipropionat* dan *dilauritiopropionat*.

d. *Antioxidant Enzimel*

Yaitu enzim yang berperan mencegah terbentuknya radikal bebas. Contohnya glukosa oksidase, *superoksid dismutase (SOD)*, *glutation peroksida*, dan katalase. Enzim-enzim ini dibentuk oleh mineral-mineral seperti *Zn*, *Cu*, dan *Se*.

e. *Chelators Sequestrants*

Senyawa-senyawa yang mampu mengikat logam seperti besi dan tembaga yang mampu mengkatalis reaksi oksidasi lemak. Senyawa yang termasuk didalamnya adalah flavonoid, asam sitrat, asam askorbat, asam amino, *ethylenediaminetetra acetid acid (EDTA)*, dan fosfolipid (Maulida *et al.*, 2010; Muchtadi, 2004).

Tubuh manusia menghasilkan senyawa antioksidan, tetapi jumlahnya seringkali tidak cukup untuk menetralkan radikal bebas yang masuk ke dalam

tubuh (Hernani, 2005; Sofia, 2006). Sebagai contoh, tubuh manusia dapat menghasilkan *glutathione*, salah satu antioksidan yang sangat kuat. Hanya saja tubuh memerlukan asupan vitamin C sebesar 1.000 mg untuk memicu tubuh menghasilkan *glutathione* ini. Kekurangan antioksidan dalam tubuh membutuhkan asupan dari luar (Sofia, 2006).

Dari berbagai senyawa antioksidan dalam bahan makanan, yang paling banyak dibicarakan oleh para peneliti dan ahli gizi adalah senyawa dari golongan flavonoid dan karotenoid karena memiliki aktivitas antioksidan kuat (Subroto, 2008).

2.6 Susu Kedelai

Salah satu produk olahan kedelai adalah susu kedelai. Susu kedelai dapat digunakan sebagai alternatif pengganti susu sapi karena mengandung gizi yang hampir sama dengan harga yang lebih murah. Protein susu kedelai memiliki susunan asam amino yang hampir sama dengan susu sapi. Kandungan protein susu kedelai mencapai 1,5 kali protein susu sapi. Selain itu, susu kedelai juga mengandung lemak, karbohidrat, kalsium, fosfor, zat besi, vitamin A, vitamin B1 vitamin B2, dan isoflavon. Kandungan asam lemak tak jenuh pada susu kedelai lebih besar serta tidak mengandung kolesterol.

Hasil penelitian di berbagai bidang kesehatan telah membuktikan bahwa konsumsi produk-produk kedelai berperan penting dalam menurunkan resiko terkena penyakit degeneratif. Hal tersebut disebabkan adanya zat isoflavon dalam kedelai. Isoflavon kedelai dapat menurunkan resiko penyakit jantung dengan membantu menurunkan kadar kolesterol darah (Koswara, 2006).

Susu kedelai adalah hasil ekstraksi dari kedelai. Protein susu kedelai memiliki susunan asam amino yang hampir sama dengan susu sapi sehingga susu kedelai dapat digunakan sebagai pengganti susu sapi bagi orang yang alergi terhadap protein hewani. Susu kedelai merupakan minuman yang bergizi karena kandungan proteinnya tinggi.



Gambar 2.5 Susu Kedelai (Mahmud, 2011)

2.6.1 Kandungan Susu Kedelai

Salah satu kandungan dari senyawa polifenol. Flavonoid sangat efektif untuk digunakan sebagai antioksidan. Senyawa flavonoid dapat mencegah penyakit kardiovaskuler dengan cara menurunkan laju oksidasi lemak. Senyawa isoflavon (genistein dan deidzein) pada kacang kedelai bermanfaat dalam mencegah oksidasi partikel lipid dan menurunkan resiko terjadinya aterosklerosis (Winarsi, 2007).

Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa flavonoid dapat menurunkan hiperlipidemia pada manusia. Pada kasus penyakit jantung, penghambatan oksidasi LDL oleh flavonoid dapat mencegah pembentukan sel-sel busa dan kerusakan lipid (Winarsi, 2007).

Flavonoid terdiri atas beberapa macam, delapan diantaranya adalah (Made, 2008):

1. Antosianin
2. Katekin

3. Isoflavon
4. Hesperidin
5. Naringin
6. Rutin
7. Kuersetin
8. Tannin

Dalam bentuk susu segar (susu kedelai), kandungan zat besi, kalsium karbohidrat, fosfor, vitamin A, vitamin B kompleks dosis tinggi, vitamin C, vitamin E dan lesitin biasa terserap lebih cepat serta baik dalam tubuh. Lesitin diketahui memiliki kemampuan menggelontor timbunan kolesterol (lemak) dalam darah dan jaringan tubuh lainnya sehingga peredaran darah akan berjalan lancar dari seluruh tubuh ke jantung atau sebaliknya (Totok, 2005).

Selain itu kedelai juga mengandung isoflavon. Hasil penelitian di berbagai bidang kesehatan telah membuktikan bahwa konsumsi produk-produk kedelai berperan penting dalam menurunkan resiko terkena penyakit degeneratif. Hal tersebut disebabkan adanya zat isoflavon dalam kedelai. Isoflavon kedelai dapat menurunkan resiko penyakit jantung dengan membantu menurunkan kadar kolesterol darah. Terdapat beberapa bukti bahwa isoflavon dapat menurunkan kadar kolesterol darah dengan menghambat sintesis kolesterol dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL (Koswara, 2006).

2.6.2 Dosis Pemberian Susu Kedelai

Dari literatur diketahui bahwa dosis kedelai untuk manusia adalah 31-47 gram/hari. Dari data tersebut penyusun menggunakan 3 alternatif dosis susu kedelai, dengan mengambil patokan dosis manusia (DM) 45 gram/hari dengan perbandingan D1:D2:D3 = 1:2:4 yaitu: 45 gr (1 DM), 90 gr (2 DM) dan 180 gr (4

DM) kedelai kering segar. Tikus yang digunakan dalam penelitian ini dianggap homogen dengan berat 150 gram. Kedelai yang sudah ditentukan dosisnya kemudian dilarutkan dalam 3 ml aquadest, mengingat kapasitas lambung tikus 2-5 ml (Prihandini, 2006).

a. Perhitungan dosis susu kedelai D1

Dosis pada manusia 45 gram/hari

Perhitungan: $D1 = 45 \text{ gram} \times 0,018 = 0,81 \text{ gram/tikus/hari}$ dalam 3 ml aquadest

$$= 0,27 \text{ gram/ml/tikus/hari}$$

$$= 27 \text{ gram/100ml/tikus/hari}$$

$$= 27 \%$$

b. Perhitungan dosis susu kedelai D2

Dosis pada manusia 90 gram/hari

Perhitungan: $D1 = 90 \text{ gram} \times 0,018 = 1,62 \text{ gram/tikus/hari}$ dalam 3 ml aquadest

$$= 0,54 \text{ gram/ml/tikus/hari}$$

$$= 54 \text{ gram/100ml/tikus/hari}$$

$$= 54 \%$$

c. Perhitungan dosis susu kedelai D3

Dosis pada manusia 180 gram/hari

Perhitungan: $D1 = 180 \text{ gram} \times 0,018 = 3,24 \text{ gram/tikus/hari}$ dalam 3 ml aquadest

$$= 1,08 \text{ gram/ml/tikus/hari}$$

$$= 108 \text{ gram/100ml/tikus/hari}$$

$$= 108 \% \quad (\text{Prihandini, 2006})$$

2.6.3 Pengaruh Susu Kedelai Terhadap Penurunan Ketebalan Dinding Aorta

Flavonoid terdistribusi luas pada banyak makanan. Flavonoid dapat ditemukan pada sayur-sayuran, buah-buahan, kacang, biji, batang, bunga teh, dll. Flavonoid memiliki aktivitas biologis berspektrum luas antara lain antioksidan, antiinflamasi, antiagregasi, platelet, antikanker, antialergi, antimikroba, dan antidiabetes (Sandhar *et al.*, 2011). Salah satu senyawa flavonoid adalah antosianin yang juga memiliki aktivitas antioksidan yang baik. Kemampuan antioksidatif timbul dari reaktivitasnya yang tinggi sebagai pendonor hidrogen atau elektron, kemampuan radikal turunan polifenol untuk menstabilkan dan mendelokalisasi elektron tidak berpasangan, serta kemampuannya menghelat ion logam (Ariviani, 2010).

Flavonoid berperan dalam menghambat oksidasi lemak terutama untuk menghambat oksidasi kolesterol LDL dalam darah. Oksidasi LDL merupakan proses radikal bebas yang dapat terjadi di dalam tubuh dan memiliki peran penting dalam pembentukan dan progresi terjadinya aterosklerosis. LDL tidak akan menyebabkan aterosklerosis kecuali LDL tersebut teroksidasi dan membentuk plak pada arteri. Oleh karena itu konsumsi makanan yang banyak mengandung flavonoid akan menghambat pembentukan plak sehingga ketebalan arteri tidak akan bertambah (Shipp, 2010).

2.7 Hubungan Aterosklerosis Dengan Susu Kedelai Sebagai Antioksidan

Radikal hidroksil mengawali peroksidasi *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) dalam molekul LDL, menghasilkan radikal hidroperoksi lipid. Beberapa produk reaktif terakumulasi dalam LDL (termasuk *malondialdehid* dan *lysophosphatides*), kemudian berinteraksi dengan amino rantai samping dari apoprotein B-100 dan

memodifikasi LDL menjadi epitop baru yang tidak dikenal oleh reseptor LDL. OxLDL kemudian dimakan oleh monosit/makrofag menghasilkan *foam cell* dalam lapisan intima. *Foam cell* akan semakin banyak menarik monosit/makrofag. Akumulasi dari *foam cell* yang memuat LDL dalam *endothelium* arteri merupakan dasar dari pembentukan *fatty streak*, yaitu awal pembentukan plak aterosklerosis (Marks, 2000).

OxLDL juga menstimulasi pelepasan *monocyte-derived* TNF dan IL-1, yang menyebabkan proliferasi sel otot polos. Perluasan kolagen dan elastin oleh sel otot polos juga merupakan dasar dari pembentukan plak dan fibrosis. peroksidasi lipid juga menghambat sintesis prostasiklin (bahan anti agregasi platelet) sehingga menyebabkan agregasi dan perlekatan platelet. Platelet melepaskan *growth factor*, menyebabkan proliferasi sel otot polos dan migrasi ke dalam intima. Platelet merupakan dasar dari pembentukan trombus (Bourassa *et al.*, 2006).

Antioksidan merupakan zat yang dapat mencegah terjadinya aterosklerosis dengan mekanisme mencegah peroksidasi lemak dengan menangkap radikal bebas. Senyawa antioksidan yang terdapat pada susu kedelai adalah vitamin A, vitamin B1 vitamin B2, dan flavonoid.

2.8 Tikus Putih (*Rattus Norvegicus Strain Wistar*)

Penelitian tentang aterosklerosis menggunakan model hewan belum banyak dikembangkan. Murwani (2006) dalam penelitiannya mencoba mencari alternatif hewan coba lainnya untuk aterosklerosis yang mudah didapat dan mudah penanganannya. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus Novergicus Strain Wistar*). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa tikus

putih (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) dapat dipakai sebagai hewan model untuk penelitian-penelitian aterosklerosis (Murwani, 2006).

2.8.1 Data Biologi Tikus

Tabel 2.1 Data Biologi Tikus (Mangkoewidjojo,1988 dalam Prasasty, 2010).

No	Data Biologis Tikus	Usia
1.	Lama hidup	2-3 tahun, dapat sampai 4 tahun
2.	Lama produksi	1 tahun
3.	Lama Kehamilan	20-22 hari
4.	Umur disapih	21 hari
5.	Umur dewasa	40-60 hari
6.	Siklus kelamin	Poliestrus
7.	Siklus estrus	2-5 hari
8.	Lama estrus	9-20 jam
9.	Berat dewasa	300-400 gram untuk jantan dan 250-300 gram untuk betina
10.	Berat lahir	2-6 gram
11.	Suhu (Rektal)	36-39 °C (rata-rata 37°C)
12.	Aktivitas	Nocturnal
13.	Kecepatan tumbuh	5 gram/hari

2.8.2 Kandang

Pada prinsipnya kandang tikus laboratorium adalah berupa kotak yang mudah disterilkan, mudah dibersihkan, tahan lama, tahan gigitan, cukup kuat tidak mudah rusak dan tikus dapat dilepas tetapi hewan tampak jelas dari luar, tetapi persyaratan terpenting adalah fisiologi dan tingkah laku, yaitu meliputi

menjaga lingkungan tetap kering dan bersih, suhu memadai, dan memberi ruang yang cukup untuk bergerak dengan bebas dalam berbagai posisi. Selanjutnya sistem kandang harus dilengkapi dengan makanan dan minuman yang mudah dicapai oleh tikus (Mangkoewidjojo, 1988 dalam Prasasty, 2010).

2.9 Diet Tinggi Lemak

Diet tinggi lemak merupakan diet yang mengandung kolesterol tinggi yang dimaksudkan untuk membentuk kondisi hiperkolesterolemia dan terbentuknya sel busa pada tikus sebagai proses awal terjadinya aterosklerosis (Murwani, 2006; Norvahidah, 2009).

Pemberian diet tinggi lemak atau diet aterogenik pada tikus jantan (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) selama 8-10 minggu dapat meningkatkan kadar kolesterol darah dan menginduksi terbentuknya *foam cell* secara bermakna (Norvahidah, 2009). Terjadinya kondisi aterogenik ditandai dengan terbentuknya *foam cell* dan perlemakan dinding pembuluh darah (Tsalissavrina, 2005). Pakan tikus diet tinggi lemak mengandung kolesterol, asam kolat, dan minyak babi. Asam kolat yang terdapat pada diet tinggi lemak berfungsi untuk meningkatkan kadar LDL plasma dan menurunkan kadar HDL, sedangkan penambahan minyak babi disebabkan karena kandungan kolesterolnya lebih tinggi dibandingkan dengan minyak hewani lainnyadan minyak nabati (Murwani, 2006).