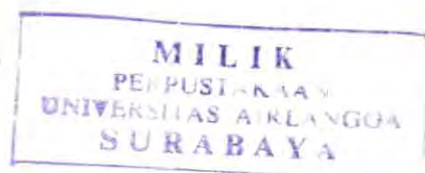


Tesis

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BAWANG PUTIH
(*Allium sativum* Linn.) TERHADAP KADAR
KOLESTEROL, HDL, LDL, TRIGLISERIDA SERUM DAN
TEBAL DINDING AORTA TIKUS PUTIH
(*Rattus novergicus*)**

Penelitian Eksperimental Laboratorik



Oleh :

RAHMI SUGIHARTUTI

NIM. 099612222M

**ILMU KEDOKTERAN DASAR
PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1999**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BAWANG PUTIH
(*Allium sativum* Linn.) TERHADAP KADAR
KOLESTEROL, HDL, LDL, TRIGLISERIDA SERUM DAN
TEBAL DINDING AORTA TIKUS PUTIH
(*Rattus novergicus*)**

Penelitian Eksperimental Laboratorik

Tesis

Untuk memperoleh gelar Magister
dalam Program Studi ILMU KEDOKTERAN DASAR
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

RAHMI SUGIHARTUTI

NIM. 099612222M

**ILMU KEDOKTERAN DASAR
PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1999**


Tesis ini
Telah disetujui tanggal 30 Nopember 1999

Pembimbing Ketua:



dr. S. Harjono Prawiromoersito, DSFK
NIP 130 178 017

Pembimbing :



drh. Sri Agus Sudjarwo, Ph.D
NIP 131 406 098

Mengetahui,
Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Program Pascasarjana Universitas Airlangga



dr. Soetjipto, MS, Ph.D
NIP 130 687 006

Susunan Team Penguji

Ketua : Prof. Ari Gunawan, dr., MS., PhD.

Anggota :

1. S. Harjono Prawiromoersito, dr., DSFK.
2. Agus Sudjarwo, drh., PhD.
3. Rahardjo, dr., DSFK.
4. Prapto Soetjipto, dr.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kendati selalu dikejar oleh kesibukan keluarga yang menyita waktu, mengendurnya semangat untuk meneliti dan menulis serta kurangnya daya konsentrasi, syukur Alhamdulillah atas kehadiran Allah SWT, pada akhirnya thesis ini dapat juga terselesaikan walau dengan segala keterbatasannya.

Sudah barang tentu tanpa dukungan dan bantuan dari berbagai pihak thesis ini mustahil dapat terwujud. Untuk itu, dalam kesempatan ini selayaknya peneliti menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus kepada:

1. Prof. Dr. Soedarto, PhD selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kepercayaan dan kesempatan pada peneliti untuk mengikuti pendidikan Program Magister di Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga.
2. Direktur Jendral Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan dan Kebudayaan yang telah memberikan beasiswa TMPD kepada peneliti.
3. Direktur, Assisten Direktur dan seluruh staf Program Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan, pelayanan dan fasilitas selama peneliti

menimba ilmu pada Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

4. Dr. S. Harjono Prawiromoersito, DSFK, selaku Ketua Minat Farmakologi sekaligus pembimbing utama yang telah banyak memberikan bimbingan dan masukan. Pengertiannya terhadap kesibukan penulis, justru memacu penulis untuk segera menyelesaikan penulisan thesis .
5. Drh. Sri Agus Sudjarwo, Ph.D, selaku dosen pembimbing kedua yang sangat membantu penulis selama penelitian berlangsung. Bimbingan, dorongan dan masukannya sungguh sangat berarti.
6. Seluruh dosen minat Farmakologi yang telah banyak memberikan bimbingan selama masa perkuliahan.
7. Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk menempuh Program Magister di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
8. Kepada kakakku mas Bagong dan mbak Rahma penulis ucapkan terima kasih atas segala bantuannya selama masa-masa sulit, temanku Lilik dan Yuni, terima kasih atas segala dorongan dan kritiknya yang menyegarkan .
9. Akhirnya, kepada ibu dan ibu mertua yang tak pernah lupa mendoakanku, suami dan kedua anakku tercinta sungguh

mereka merupakan air penyejuk setiap kali kebosanan dan kejenuhan mulai melanda saat penelitian dan penulisan thesis. Kesabaran dan kerelaan mereka selama peneliti melakukan penelitian hingga sore hari sangatlah berarti. Kepada merekalah sesungguhnya thesis ini dipersembahkan.

Akhirnya, harapan peneliti semoga thesis ini dapat berguna bagi kita semua .

Surabaya, Agustus 1999

Rahmi Sugihartuti

RINGKASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak air bawang putih terhadap kadar kolesterol, HDL, LDL dan trigliserida serum.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan Acak Lengkap. Sampel yang digunakan adalah 48 ekor tikus jantan berumur 3 – 4 bulan. Secara acak tikus dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu A: tikus hanya diberi makanan standar (kontrol negatif), B: makanan standar + kolesterol 0,5 g/kg BB/hari (kontrol positif), C: makanan standar + kolesterol 0,5 g/kg BB/hari + ekstrak bawang putih 1 ml, D: makanan standar + kolesterol 0,5 g/kg BB/hari + ekstrak bawang putih 2 ml, E: makanan standar + kolesterol 0,5 g/kg BB/hari + ekstrak bawang putih 3 ml, F: makanan standar + kolesterol 0,5 g/kg BB/hari + Lovastatin ..

Hasil penelitian dianalisis dengan analisis varian (anova) dengan tingkat kepercayaan 1 %. Jika ada perbedaan diantara perlakuan, maka analisis akan dilanjutkan dengan uji HSD dengan tingkat kepercayaan 1 %.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih
1)menurunkan ($p < 0,01$) kadar kolesterol darah pada dosis 3 ml,
2)meningkatkan ($p < 0,01$) kadar HDL pada dosis 2 ml dan 3 ml,
3)tidak dapat menurunkan ($p > 0,01$) kadar LDL dan trigliserida,

4)ada hubungan yang positif antara kadar kolesterol, LDL, trigliserida dengan tebal dinding aorta, 5)ada hubungan yang negatif antara kadar HDL dengan tebal dinding aorta.

Berdasarkan hasil penelitian diatas sebaiknya dilakukan penentuan konsentrasi bahan aktif yang ada dalam ekstrak bawang putih sebelum penelitian, pemberian dosis ekstrak bawang putih lebih tinggi dan jangka waktu pemberiannya lebih lama.

ABSTRACT

Key words: garlic LDL
 cholesterol tryglyceride
 HDL aorta

Fourty eight male white rats (2-3 monts old) were used in the experiment to study the effect of garlic extract on the level of total plasma cholesterol, HDL, LDL, tryglyceride and the thickness of aorta wall. Rats were devided into six groups of eight each and were treated as follows:

Group A as negative control were given standard feed only

Group B as positve control were given standard feed and cholesterol
0,5 g/kg BW/day

Group C were given standard feed + cholesterol 0,5 g/kg BW/day +
garlic extract 1ml

Group D were given standard feed + cholesterol 0,5 g/kg BW/day +
garlic extract 2 ml

Group E were given standard feed + cholesterol 0,5 g/kg BW/day +
garlic extract 3 ml

Group F were given standard feed + cholesterol 0,5 g/kg BW/day +
Lovastatin.

The rats were killed after 3 months later, the plasma lipid were processed to measure the level of total plasma cholesterol, HDL, LDL, tryglycerides and the aorta was cut and processed histologically to measure the thickness of aorta wall.

The result showed that the garlic extract 1) decreased ($p < 0,01$) the level of total plasma cholesterol at 2 and 3 ml dose, 2) increased ($p < 0,01$) the level of HDL at 3 ml dose, 3) could not decreased ($p > 0,01$) the level of LDL and tryglyceride, 4) there was positive correlation between the level of total cholesterol, LDL, tryglyceride with the thickness of aorta wall, 5) there was negative correlation between the level of HDL with the thickness of aorta wall.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.5 Manfaat Penelitian	6
2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Bawang Putih.....	7
2.1.1 Tinjauan umum.....	7
2.1.2 Kandungan umbi bawang putih	8
2.1.3 Khasiat bawang putih.....	9
2.2 Kolesterol, Trigliserida dan Lipoprotein.....	11
2.2.1 Biosintesis kolesterol.....	11
2.2.2 Sistem pengangkutan lipoprotein.....	15
2.2.3 <i>High density lipoprotein</i> (HDL).....	18
2.2.4 <i>Low density lipoprotein</i> (LDL)	19
2.2.5 Trigliserida	20

2.3	Aterosklerosis.....	21
2.3.1	Patogenesis aterosklerosis...	21
2.4	Gambaran Histologi Aterosklerosis.....	26
2.4.1	Aorta normal.....	26
2.4.2	Aorta dengan aterosklerosis.....	27
2.5	Peran Triad Lipid dalam Aterogenesis.....	28
2.5.1	<i>Low density lipoprotein</i> (LDL).....	28
2.5.2	<i>High density lipoprotein</i> (HDL).....	29
2.5.3	Trigliserida.....	31
3.	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	32
3.1	Kerangka Konseptual.....	32
3.2	Hipotesis.....	34
4.	METODE PENELITIAN.....	36
4.1	Rancangan Penelitian.....	36
4.2	Sampel dan Besar Sampel.....	36
4.3	Variabel Penelitian.....	36
4.4	Definisi Operasional Variabel.....	37
4.5	Bahan dan Instrumen Penelitian.....	37
4.5.1	Hewan percobaan.....	37
4.5.2	Bahan pakan dan minum	37
4.5.3	Bahan uji	38
4.5.4	Bahan kimia.....	38
4.5.5	Bahan-bahan lain	38
4.5.6	Instrumen.....	38
4.6	Waktu dan Tempat Penelitian.....	39
4.7	Prosedur Penelitian.....	39

4.7.1	Persiapan penelitian.....	39
	a. Pembuatan ekstrak bawang putih.....	39
	b. Hewan percobaan.....	40
4.7.2	Cara Kerja dan pemeriksaan.....	40
	a. Pengambilan dan pemeriksaan sampel darah.....	41
	a) Penentuan kadar kolesterol.....	41
	b) Penentuan kadar LDL.....	43
	c) Penentuan kadar HDL.....	43
	d) Penentuan kadar trigliserida.....	44
	b. Pembuatan preparat histologi.....	44
4.8	Analisis Data.....	45
5.	HASIL PENELITIAN.....	47
5.1	Kadar Kolesterol	47
5.2	Kadar <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL)	49
5.3	Kadar <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL).....	51
5.4	Kadar Trigliserida.....	52
5.5	Tebal Tebal Dinding Aorta.....	54
5.6	Hubungan antara Kadar Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserida.....	56
6.	PEMBAHASAN.....	58
6.1	Kadar Kolesterol	58
6.2	Kadar <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL).....	61
6.3	Kadar <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL).....	62
6.4	Kadar Trigliserida	64

6.5 Tebal Dinding Aorta	65
6.6 Hubungan antara Kadar Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserida dengan Tebal Dinding Aorta	69
7. KESIMPULAN DAN SARAN.....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	75

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar Kolesterol Serum (mg/dl).....	47
Tabel 5.2 Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar HDL Serum (mg/dl).....	49
Tabel 5.3 Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar LDL Serum (mg/dl).....	51
Tabel 5.4 Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar Triglicerida (mg/dl).....	53
Tabel 5.5 Rata-rata dan Simpangan Baku Tebal Dinding Aorta (mikron)	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Biosintesis Kolesterol	13
Gambar 2.2 Struktur Lipoprotein Plasma	16
Gambar 2.3 Proses Aterogenesis	23
Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konseptual	35
Gambar 4.1 Bagan Penelitian	46
Gambar 5.1 Histogram Kadar Kolesterol	48
Gambar 5.2 Histogram Kadar HDL	50
Gambar 5.3 Histogram Kadar LDL	52
Gambar 5.4 Histogram Kadar Trigliserida	54
Gambar 5.5 Histogram Tebal Dinding Aorta	56
Gambar 5.6 Kurva Hubungan Kadar Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserida dengan Tebal Dinding Aorta	57
Gambar 6.1 Reaksi Disulfida dengan Gugus Thiol	60
Gambar 6.2 Foto Dinding Pembuluh Darah Kelompok B Dengan Pembesaran 400 X	65
Gambar 6.3 Foto Dinding Pembuluh Darah Kelompok C Dengan Pembesaran 400 X	66

Gambar 6.4 Foto Dinding Pembuluh Darah Kelompok A
Dengan Pembesaran 100 X 69

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1: Rumus Penentuan Jumlah Sampel Penelitian	80
Lampiran 2: Komposisi Diet Standar Formula ITB	81
Lampiran 3: Data Kadar Kolesterol (mg/dl)	82
Lampiran 4: Analisis Statistik Kadar Kolesterol	83
Lampiran 5: Data Kadar HDL (mg/dl)	85
Lampiran 6: Analisis Statistik Kadar HDL	86
Lampiran 7: Data Kadar LDL (mg/dl)	88
Lampiran 8: Analisis Statistik Kadar LDL	89
Lampiran 9: Data Kadar Triglicerida (mg/dl)	91
Lampiran 10: Analisis Statistik Kadar Triglicerida	92
Lampiran 11: Data Tebal Dinding Aorta (mikron)	94
Lampiran 12: Analisis Statistik Tebal Dinding Aorta	95
Lampiran 13: Analisis Statistik Hubungan Kadar Kolesterol, HDL, LDL, Triglicerida dengan Tebal Dinding Aorta	97

BAB 1

PENDAHULUAN



1.1 Latar Belakang Masalah

Aterosklerosis saat ini merupakan masalah kesehatan yang sangat penting. Cara hidup modern membawa akibat timbulnya faktor-faktor resiko aterosklerosis yang manifestasinya terutama adalah Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan pembuluh darah. Klimaks perjalanan aterosklerosis ini adalah serangan jantung dan otak yang berakibat fatal atau hidup dengan morbiditas tinggi. Di Indonesia, menurut survei Kesehatan Rumah Tangga 1986, PJK dan pembuluh darah menjadi penyebab kematian ketiga. Bahkan, untuk usia 45 tahun ke atas merupakan penyebab kematian pertama (Herman, 1991).

Dalam upaya menurunkan morbiditas dan mortalitas tersebut pengendalian faktor resiko merupakan prioritas utama (Zemel dan Sowers, 1990). Dengan mengadakan pengendalian terhadap faktor resiko tersebut diharapkan usaha pencegahan aterosklerosis menjadi lebih terarah. Data-data epidemiologi menunjukkan adanya beberapa faktor resiko terhadap aterosklerosis antara lain hiperkolesterolemia,

hipertensi, merokok, diabetes, pola hidup, kurang olah raga, kegemukan, umur (Steinberg dan Witztum, 1990; Grundy, 1990).

Dari beberapa faktor di atas hiperkolesterolemia ternyata paling berperan terhadap terjadinya aterosklerosis. Beberapa penelitian telah dapat menunjukkan bahwa resiko PJK pada manusia dan keparahan aterosklerosis eksperimental pada hewan percobaan berhubungan dengan kadar kolesterol serum. Penelitian pada populasi manusia juga menunjukkan bahwa populasi dengan kadar kolesterol tinggi lebih banyak menderita aterosklerosis (Glueck, 1979; Gordon *et al.*, 1977; Miller, 1982).

Menurut Shepherd (1987), penilaian kadar kolesterol total sesungguhnya bukan merupakan prediktor aterosklerosis yang terbaik karena kolesterol dalam darah diangkut melalui beberapa fraksi lipoprotein. Masing-masing lipoprotein diduga memegang peranan yang berbeda dalam pengangkutan dan metabolisme kolesterol, demikian juga dalam perkembangan aterosklerosis.

Akhir-akhir ini beberapa penelitian mengemukakan pentingnya triad lipid: trigliserida tinggi, kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) rendah dan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) tinggi sebagai resiko aterosklerosis (Frick *et al.*, 1987; Assman dan Schulte, 1993). Data pada penelitian Framingham menunjukkan peningkatan

Rahmi Sugihartuti

kadar LDL dan penurunan kadar HDL berhubungan dengan meningkatnya PJK karena aterosklerosis serta merupakan faktor resiko yang independen (Castelli, 1992). Beberapa penelitian prospektif menunjukkan korelasi positif kuat antara trigliserida dan aterosklerosis. Peranan trigliserida secara terpisah sebagai faktor resiko yang independen tidak terbukti, kecuali jika disertai adanya faktor lain misalnya kadar LDL yang tinggi dan kadar HDL yang rendah (Assman dan Schulte, 1993, Frich *et al.*, 1987, Gotto, 1992, Menotti *et al.*, 1994).

Untuk itu dalam upaya mencegah proses aterosklerosis akibat dislipidemia, perlu diusahakan agar kadar lemak darah tersebut dalam batas normal. Salah satunya adalah dengan pemberian obat-obat hipolipidemik.

Saat ini banyak beredar obat-obat hipolipidemik, tetapi harganya yang mahal agaknya perlu dipikirkan untuk mencari obat alternatif yang lebih murah.

Ada beberapa obat tradisional yang dapat mempengaruhi profil lipid darah, salah satunya yaitu bawang putih (*Allium sativum* Linn.). Umbi bawang putih merupakan salah satu tanaman obat yang telah lama digunakan di Indonesia. Secara tradisional bawang putih digunakan untuk mengobati berbagai penyakit (Palungkun, 1992). Bawang putih

Rahmi Sugihartuti

kembali mendapat perhatian dalam penelitian bahan obat-obatan setelah diketahui efek terapinya pada penderita jantung koroner (Bordia, 1981).

Menurut beberapa kepustakaan selain menurunkan kolesterol darah, penggunaan bawang putih jangka panjang tidak menimbulkan keracunan. Efek terapi terhadap kolesterol darah antara lain menghambat sintesis kolesterol (Bordia *et al.*, 1975; Harenberg *et al.*, 1988).

Dengan merujuk pada fakta di atas penulis mencoba menggunakan ekstrak bawang putih sebagai alternatif pengendalian dislipidemia dengan melihat profil triad lipid. Selain itu juga dilakukan pengamatan terhadap tebal dinding aorta mengingat gambaran histologis aterosklerosis pada pembuluh darah adalah terjadinya penebalan dinding pembuluh darah. Dipilihnya aorta untuk melihat penebalan dinding pembuluh darah dengan pertimbangan bahwa pembuluh darah yang sering terkena aterosklerosis selain arteri coronaria dan cerebralis adalah aorta (William, 1976).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka masalah yang perlu diteliti pada penelitian ini adalah:

Rahmi Sugihartuti

1. Apakah pemberian ekstrak bawang putih dapat menurunkan kadar kolesterol, trigliserida, kolesterol LDL serta dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL tikus hiperkolesterolemia?
2. Apakah pemberian ekstrak bawang putih dapat mencegah penebalan dinding aorta?
3. Apakah ada hubungan antara kadar kolesterol, trigliserida, kolesterol LDL dan kolesterol HDL terhadap ketebalan dinding aorta?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk membuktikan bahwa ekstrak bawang putih mempunyai efek hipolipidemik dan dapat mencegah penebalan dinding aorta.

1.3.2 Tujuan khusus

Ada tiga tujuan khusus penelitian ini:

1. Membuktikan bahwa ekstrak bawang putih dapat menurunkan kadar kolesterol, trigliserida, kolesterol LDL dan dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL.

Rahmi Sugihartuti

2. Membuktikan bahwa ekstrak bawang putih dapat mencegah penebalan dinding aorta.
3. Ada hubungan antara kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL dan kolesterol HDL terhadap ketebalan dinding aorta.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna dalam dua hal. Pertama, memberikan informasi tentang manfaat bawang putih sebagai alternatif pencegahan dislipidemia dan aterosklerosis yang lebih murah dan mudah didapat. Kedua, dapat dipakai sebagai acuan untuk pengembangan dan penemuan obat-obat baru yang berasal dari bahan tumbuhan.

Rahmi Sugihartuti

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bawang Putih

2.1.1 Tinjauan umum

Bawang putih sebagai bumbu dapur sudah dikenal sejak manusia mengolah makanannya. Kekhususan umbi ini adalah berbau tajam dan menusuk yang timbul bila dipotong atau dihancurkan. Kini dapat dijelaskan bahwa integritas struktur sel pada umbi ini berwujud sebagai tidak berbaunya bawang putih dalam keadaan utuh. Rusaknya integritas struktur tersebut akan menyebabkan saling bereaksinya substrat (*aliin*) dan enzim (*aliinase*) yang keduanya terdapat dalam sel bawang putih. Sebagai hasil reaksi kimia terbentuk berbagai senyawa atsiri (Block, 1985).

Menurut Purseglove (1985) secara taksonomi bawang putih diklasifikasikan sebagai berikut:

- Divisi : Spermatophyta
- Anak Divisi : Angiospermae
- Kelas : Monocotyledoneae
- Bangsa : Liliiflorae

Suku	: Liliceae
Marga	: Allium
Jenis	: <i>Allium sativum</i> Linn.

2.1.2 Kandungan umbi bawang putih

Berdasarkan analisis proksimat, umbi segar bawang putih mengandung air, karbohidrat, protein, lemak, serat kasar, mineral serta vitamin. Mineral yang dikandung antara lain; belerang, kalsium, kalium, fosfor dan besi. Kandungan vitamin yang ada dalam bawang putih antara lain vitamin A, B dan C. Dalam bentuk utuh dan segar umbi bawang putih mengandung asam amino *aliin* yang mempunyai sifat tak berwarna, tak berbau dan larut dalam air (Purseglove, 1985).

Dalam proses destilasi atau pengirisan umbi *aliin* berubah menjadi *allicin* yang mempunyai aroma khas bawang putih (Kominato, 1969). Penghancuran umbi bawang putih mengakibatkan reaksi yang diawali oleh perubahan *aliin* ((+)-*S-allyl-L-cystein sulfoxide*) menjadi *allicin* (*diallyl thiosulfinate*). Perubahan ini merupakan hasil kondensasi cepat dua molekul *2-propene sulfinat* (*allyl-SOH*) yang dihasilkan oleh lisis enzim *aliinase* terhadap *aliin*. Karena pengaruh panas *allicin* dapat berubah menjadi *diallyl disulfide*. Perubahan *aliin* menjadi substansi yang

Rahmi Sugihartuti

mengandung *sulfide* (*di-*, *tri-*, *polysulfide*) mengeluarkan aroma khas bawang putih (Kleijnen *et al.*, 1989; Lawson dan Huges, 1992).

Bawang putih juga mengandung *allylpropyl disulfide* (Bordia *et al.*, 1975), *vinyl dithin* (Egen-Schwin *et al.*, 1992), *methyl allyl thiosulfinate*, *allyl methyl thiosulfinate*, *propyl cystein sulfoxide* dan *gamma glutamyl allyl cystein sulfoxide* (Weber *et al.*, 1992). Masih banyak substansi lain yang terdapat dalam umbi bawang putih, sebagian besar merupakan perubahan dan reaksi dari *aliin* dan *allicin* (Kleijnen *et al.*, 1989; Sendle *et al.*, 1992).

Sementara itu Furia (1975) membagi senyawa yang terkandung dalam bawang putih menjadi *thiol* yaitu *methanethiol*; *sulfide*: *dimethyl sulfide*, *diallyl sulfide*, *methyl allylsulfide*; *disulfide*: *dimethyl disulfide*, *dipropyl disulfide*, *diallyl disulfide*, *allyl propyl disulfide*, *methyl allyl disulfide*; *trisulfide*: *dimethyl trisulfide*, *diallyl trisulfide*, *methyl propyl trisulfide*, *methyl allyl trisulfide*; *thiosulfinate*: *diallyl thiosulfinate* (*allicin*) dan yang lainnya adalah *sulfur dioxide*.

2.1.3 Khasiat bawang putih

Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan membuktikan bahwa bawang putih mempunyai khasiat sebagai antihiperlipidemia. Menurut Mei dan Johnson (1980) khasiat hipolipidemia bawang putih diakibatkan

Rahmi Sugihartuti

oleh adanya hambatan lipogenesis hepatic. Sodimu *et al.* (1984) membuktikan pada tikus, pemberian bawang putih menurunkan lipid total jaringan dan serum. Kolesterol total serum, hati dan ginjal turun pada kadar normal, sedangkan kadar trigliserida turun di bawah normal.

Nitiyanant *et al.* (1987) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa pemberian bubuk bawang putih pada penderita hiperlipoproteinemia menyebabkan penurunan kadar kolesterol darah. Augusti dan Mathew (1974) menyatakan bahwa komponen bawang putih *allicin* dapat menurunkan kadar lipid tikus normal, sedangkan Bordia *et al.* (1975) menyatakan minyak esensial bawang putih yang diperoleh dari ekstrak ether bawang putih dapat mencegah hiperlipidemia yang diakibatkan oleh konsumsi lemak tinggi pada kelinci.

Menurut Zacharias *et al.* (1980) sifat hipolipidemik bawang putih berasal dari aktivitas senyawa sulfur yang dapat mengoksidasi NADPH sebagai donor H sedangkan NADPH dibutuhkan dalam sintesis kolesterol dan trigliserida. Akibat oksidasi tersebut jumlah NADPH menjadi berkurang dan sintesis kolesterol dan trigliserida terganggu.

Ekstrak bawang putih dalam air, metanol, petroleum ether dapat menghambat aktivitas enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A (HMG-CoA) reductase* pada hati ayam. Hambatan yang sama juga terjadi pada enzim *cholesterol 7 α -hydroxylase* dan *fatty acid sintase*

Rahmi Sugihartuti

(Qureshi *et al.*, 1983). Hal yang sama terjadi pada hepatosis tikus yang diinkubasi dengan ekstrak bawang putih dalam air.

Telah diketahui bahwa bahan aktif yang berperan adalah bahan yang mengandung sulfur, tetapi yang paling penting adalah *diallyl disulphide*. Senyawa *diallyl disulphide* adalah suatu *disulphide oxide* tidak jenuh yang disebut juga *allicin*.

Allicin yang terdapat dalam bawang putih mempunyai sifat mengikat pada bagian fungsional dari enzim KoA pada gugus sulfhidril yang diperlukan untuk biosintesis kolesterol. Kontrol utama sintesis kolesterol adalah *isoenzim* sitoplasma *HMG CoA reductase* yang mengkatalisis reaksi yang menghasilkan *asam mevalonat*. Dalam melakukan aktivitasnya enzim ini memerlukan senyawa *thiol*. Bawang putih yang mengandung *disulfide* alami menginaktivasi senyawa *thiol*, sehingga terjadi defisiensi senyawa *thiol* yang menyebabkan *HMG CoA reductase* inaktif (Kumar *et al.*, 1991).

2.2 Kolesterol, Trigliserida dan Lipoprotein

2.2.1 Biosintesis kolesterol

Biosintesis kolesterol perlu sumber atom karbon dan senyawa pereduksi untuk menghasilkan sejumlah ikatan karbon hidrogen dan

Rahmi Sugihartuti

karbon-karbon. Sumber atom karbon dalam sintesis kolesterol berasal dari asetil Ko-A, sedangkan pembentukan senyawa pereduksi NADPH terutama dikatalisis oleh enzim-enzim pada jalur heksosa monofosfat, yaitu glukosa 6 fosfat dehidrogenase dan 6 glukonat dehidrogenase (Glew, 1986).

Biosintesis kolesterol menurut Mayes (1996) terbagi menjadi lima tahap (Gambar 2.1) yaitu:

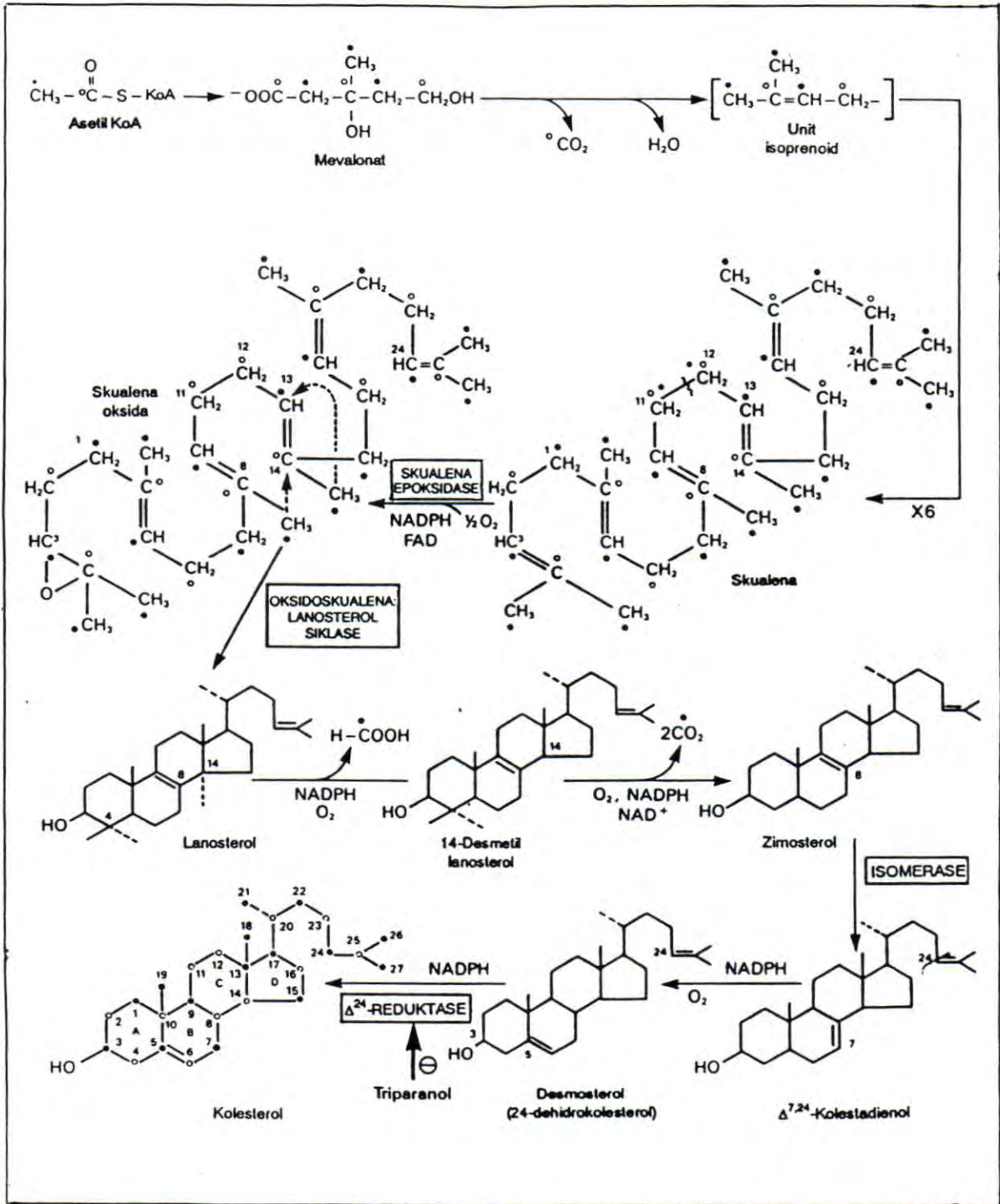
- a. Pembentukan mevalonat dari asetil Ko-A
- b. Pembentukan unit isoprenoid dari mevalonat
- c. Pembentukan zat antara (squalene) dari 6 unit isoprenoid
- d. Siklisasi squalene membentuk lanosterol
- e. Pembentukan kolesterol dari lanosterol.



Kolesterol dalam tubuh dapat berasal dari diet dan dari biosintesis. Apabila kolesterol yang berasal dari diet jumlahnya menurun, sintesis kolesterol akan meningkat untuk memenuhi kebutuhan tubuh akan kolesterol. Sebaliknya, apabila kolesterol yang berasal dari diet jumlahnya meningkat, maka sintesis kolesterol dalam organ-organ tubuh terutama hati dan usus akan menurun (Glew, 1986).

Untuk mempertahankan keseimbangan kolesterol dalam tubuh pada umumnya dilakukan melalui beberapa mekanisme. Mekanisme penghambatan umpan balik merupakan mekanisme dimana kolesterol

Rahmi Sugihartuti



Gambar 2.1 Biosintesis Kolesterol

(sumber: Mayes, 1996)

Rahmi Sugihartuti

dapat menghambat biosintesisnya sendiri. Hal ini terjadi apabila kadar kolesterol dalam darah meningkat, maka kolesterol akan mengadakan penghambatan biosintesisnya dengan jalan menghambat aktivitas enzim *Beta Hidroxy Methyl Glutaryl CoA reductase (HMG CoA Reductase)*.

Sintesis kolesterol juga dihambat oleh adanya kolesterol LDL yang diambil oleh hati melalui reseptor LDL (reseptor apo B-100) melalui mekanisme *down regulation*. Akan terjadi degradasi/penurunan sintesis reseptor LDL apabila kadar kolesterol meningkat, sehingga LDL yang akan masuk ke dalam sel akan menurun (Mayes, 1996). Proses lipolisis dipengaruhi oleh lipase peka hormon insulin dan tiroksin, sedangkan esterifikasi dipengaruhi oleh glukosa dan insulin (Devlin, 1986).

Selain kedua mekanisme tersebut biosintesis kolesterol juga dikendalikan melalui siklus ester kolesterol intra seluler. Pada mekanisme ini akan diatur kecepatan esterifikasi serta transfer kolesterol bebas intra seluler yang dikenal sebagai siklus ester kolesterol intraseluler yang diperankan oleh enzim *asil CoA cholesterol asil transferase (ACAT)* yang terdapat pada sitoplasma (Mayes, 1996).

Beberapa hormon ikut mempengaruhi sintesis kolesterol. Hormon insulin atau tiroid akan meningkatkan aktivitas *HMG CoA reductase*, sedangkan glukagon dan glukokortikoid menurunkan aktivitas *HMG CoA*

Rahmi Sugihartuti

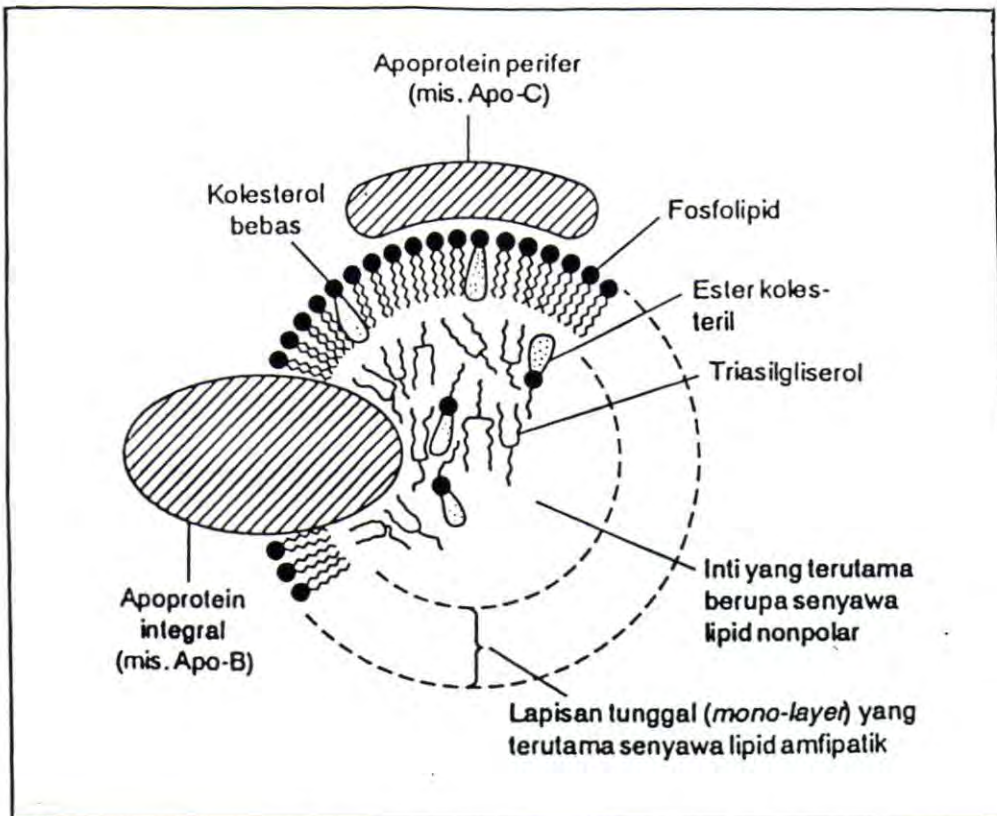
reductase. Enzim *HMG CoA reductase* dapat berada dalam bentuk aktif maupun pasif. Hal ini dipengaruhi oleh mekanisme fosforilasi defosforilasi dan tergantung *cyclic Adenosine Monophosphat (cAMP)* (Mayes, 1996).

2.2.2 Sistem pengangkutan lipoprotein

Lipid yang diabsorpsi dari diet ataupun yang disintesis oleh tubuh akan dibawa ke berbagai jaringan agar dapat digunakan lebih lanjut, atau untuk disimpan sebagai cadangan. Karena lipid bersifat tidak larut dalam air dan agar dapat terlarut dalam plasma darah maka lipid yang non polar (trigliserida dan kolesterol ester) bergabung dengan lemak amfipatik yang lebih polar (fosfolipid dan kolesterol bebas) serta protein (apolipoprotein) untuk membentuk lipoprotein (gambar 2.2) (Mayes, 1996).

Dengan teknik ultrasentrifugasi, partikel lipoprotein dalam darah dapat dipisahkan menjadi beberapa fraksi menurut densitasnya yaitu kilomikron, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), LDL, IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) dan HDL. Sedangkan dengan menggunakan teknik imunoelektroforesis dapat dideteksi Lpa (Lipoprotein a), apoprotein B, apoprotein C, apoprotein E.

Rahmi Sugihartuti



Gambar 2.2 Struktur lipoprotein plasma

(sumber: Mayes, 1996)

Sistem pengangkutan/transpor lipid dilakukan melalui dua cara: sistem eksogen dan sistem endogen. Sistem eksogen merupakan hasil pencernaan dari lipid makanan berupa asam lemak bebas rantai panjang, monoasilgliserol, kolesterol bebas dengan bantuan garam empedu akan diabsorpsi dalam sel-sel epitel duodenum dan jejunum. Selanjutnya, akan mengalami esterifikasi menjadi triasilgliserol dan ester kolesterol yang bersama dengan apoprotein membentuk kilomikron. Apolipoprotein utama kilomikron adalah Apo B48. Setelah kilomikron masuk dalam sirkulasi, kilomikron akan menangkap Apo E dan Apo C II.

Rahmi Sugihartuti

Apolipoprotein CII adalah kofaktor lipoprotein lipase (LPL) yaitu suatu enzim yang menghidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Akibat lipolisis dari lipoprotein lipase, kilomikron menjadi lebih kecil. Secara progresif kadar trigliserida menurun dan kaya akan ester kolesterol. *Kilomikron remnant* akan diambil oleh hati melalui reseptor *remnant*. Apo E mempunyai afinitas ikatan yang kuat dengan reseptor kilomikron *remnant* ini (Devlin, 1986; Walden dan Hegele, 1994).

Sistem endogen merupakan suatu sistem dimana hepar mensintesis VLDL dan disekresikan ke sirkulasi darah. VLDL ini kaya akan trigliserida dan mengandung apo B 100, Apo E dan Apo cs. Pada saat mencapai sirkulasi VLDL akan dihidrolisis oleh lipoprotein lipase. Reaksi ini menyebabkan hilangnya sebagian besar trigliserida dalam inti VLDL dan semua komponen protein VLDL kecuali apo B 100. Partikel IDL yang terbentuk tersebut sebagian besar akan mengalami hidrolisis lebih lanjut sehingga terbentuk LDL. LDL merupakan lipoprotein yang kaya kolesterol dan berperan penting dalam pengangkutan kolesterol ke jaringan perifer. Sebagian besar LDL, melalui proses endositosis diambil oleh reseptor LDL pada hati dan jaringan perifer. Sisa LDL diabsorpsi dalam jaringan melalui reseptor lain yaitu reseptor pemberantas (*scavenger receptor*).

Rahmi Sugihartuti

2.2.3 *High Density Lipoprotein (HDL)*

Seperti pada lipoprotein yang lain, partikel HDL terdiri dari lapisan luar dan komponen inti. Lapisan luar terdiri dari apolipoprotein (50-55 % dari masa HDL total), kolesterol yang belum teresterifikasi (4 %), dan fosfolipid (20 %). Sedangkan inti terutama terdiri dari ester kolesterol (14-18%) dan sejumlah kecil trigliserida (3-6 %). Beberapa apolipoprotein telah diidentifikasi dan yang paling penting adalah Apo A-I, A-II, C-I, C-II, C-III dan E (Gordon dan Rifkind, 1989; Fruchart, 1993).

Partikel HDL disintesis di hati dan usus halus. Setelah masuk dalam darah, HDL akan masuk ke ruang interstitial dan mengikat permukaan fibroblas, sel endotel, sel otot polos dan makrofag (Assmann dan Funke, 1990). Selanjutnya HDL akan mengambil kolesterol bebas dari sel ini, yang kemudian akan mengalami esterifikasi melalui reaksi *Lecitin Cholesterol Acyl Transferase (LCAT)* dan membawanya pada inti HDL (Gordon dan Rifkind, 1989).

Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang terbentuk tersebut ditransfer ke kilomikron dan VLDL oleh *Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP)*. Selama proses ini., HDL memberikan ester kolesterol ke kilomikron dan VLDL *remnant* dan mengambil trigliserida dan fosfolipid (Assmann dan Funke, 1990).

Rahmi Sugihartuti

Katabolisme utama HDL berlangsung di hati, dimana terdapat reseptor HDL yang spesifik pada permukaan pengambilan kolesterol dari perifer, dilanjutkan pembentukan ester kolesterol, yang kemudian ditransfer ke kilomikron dan VLDL. Selama proses ini partikel HDL akan berubah menjadi partikel HDL 2. Setelah ester kolesterol ditransfer, HDL2 akan mengambil fosfolipid, trigliserida. Trigliserida dan fosfolipid pada HDL kemudian dihidrolisis membentuk HDL3 melalui aktivitas lipase hepatic. Siklus ini akan berlangsung terus menerus (Assman dan Funke, 1990).

2.2.4 *Low Density Lipoprotein (LDL)*

Partikel LDL merupakan lipoprotein utama yang berperan pada transpor kolesterol. Sebagian besar LDL terbentuk dalam sistem sirkulasi darah sebagai hasil akhir dari degradasi VLDL. Pada proses katabolisme VLDL, sebagian apolipoprotein terlepas dan hanya apo B-100 saja yang tertinggal di lapisan luar lipoprotein ini. Trigliserida yang dihidrolisis juga banyak sekali, sehingga proporsi kandungan protein dan kolesterol dalam LDL relatif menjadi semakin besar. Dibandingkan dengan fraksi lain, LDL memiliki kandungan kolesterol yang paling banyak (Mayes, 1996).

Rahmi Sugihartuti

Pengambilan LDL dari sirkulasi darah dilaksanakan melalui reseptor LDL yang terletak di permukaan sel. Reseptor LDL dapat disintesis oleh seluruh sel-sel jaringan tubuh, namun yang mempunyai aktivitas reseptor tertinggi adalah yang disintesis oleh sel-sel hepar. Reseptor yang terletak pada permukaan sel-sel mempunyai tempat pengikatan yang khusus untuk apo B-100 dan apo E dan LDL didalam sel (lisosom) selanjutnya akan mengalami katabolisme. (Mayes 1996). Kolesterol ester yang terdapat dalam LDL akan dihidrolisis oleh kolesterol esterase yang terdapat dalam lisosom dan apolipoprotein akan didegradasi oleh enzim protease yang juga terdapat dalam lisosom. Kolesterol akan dibebaskan untuk keperluan sintesis membran sel atau sintesis hormon-hormon steroid. Sel hati juga memiliki reseptor untuk menarik LDL. Kolesterol yang dibebaskan dipakai untuk sintesis asam empedu.

2.2.5 Triglicerida

Sebagian besar lipid dalam tubuh tersusun dari asilgliserol. Triasilgliserol adalah lipid utama yang terdapat dalam lemak dan makanan. Hampir semua jaringan tubuh manusia dapat mengubah asam lemak menjadi triasilgliserol dengan melalui beberapa tahap reaksi. Hati dan jaringan lemak merupakan tempat utama sintesis triasil gliserol. Dalam jaringan lemak, triasilgliserol disimpan untuk dipakai sebagai

Rahmi Sugihartuti

cadangan energi (pada jaringan lemak putih) atau sebagai penghasil panas pada jaringan lemak coklat (Mayes, 1996).

Triasilgliserol yang disintesis di hati terutama dipakai untuk produksi lipoprotein plasma. Asam lemak yang diperlukan untuk sintesis triasilgliserol bisa diperoleh dari diet dan jaringan lemak atau dari hasil biosintesis dalam hati.

2.3 Aterosklerosis

2.3.1 Patogenesis aterosklerosis

Aterosklerosis menurut WHO adalah berbagai perubahan pada tunika intima arteri, termasuk penumpukan lipid, kompleks karbohidrat dengan darah dan isi yang terkandung didalamnya, diikuti pembentukan jaringan ikat, kalsifikasi dan perubahan di dalam tunika media (Assman, 1982).

Hingga kini patogenesis aterosklerosis masih merupakan teori. Ada sebuah teori yang kini banyak dianut yaitu *response-to-injury hypothesis*. Asal mula teori ini dari dua hipotesis yaitu hipotesis *incrustation* dan hipotesis *lipid* (Fuster *et al.*, 1992; Badiman *et al.*, 1993). Hipotesis *incrustation* menjelaskan bahwa penebalan tunika intima berasal dari penumpukan fibrin yang diikuti pembentukan

Rahmi Sugihartuti

(organisasi) oleh fibroblas dan penumpukan lipid sekunder. Sedangkan hipotesis *lipid* menjelaskan bahwa penumpukan lipid pada dinding pembuluh darah arteri akibat meningkatnya transudasi lipid plasma (Badimon *et al.*, 1993) yang diikuti pembentukan kompleks dengan polisakarida asam (Fuster *et al.*, 1992). Penumpukan lipid ini disebabkan karena mekanisme deposisi lipid melebihi pengangkutannya (Badimon *et al.*, 1993; O'Brien dan Chait, 1994).

Dalam *response-to-injury hypothesis* peranan endotel dianggap yang terpenting, yaitu sebagai barrier dan pelindung dinding arteri. Bila terjadi *injury* terhadap endotel maka kerusakan fungsi endotel menyebabkan terpacunya aterogenesis.

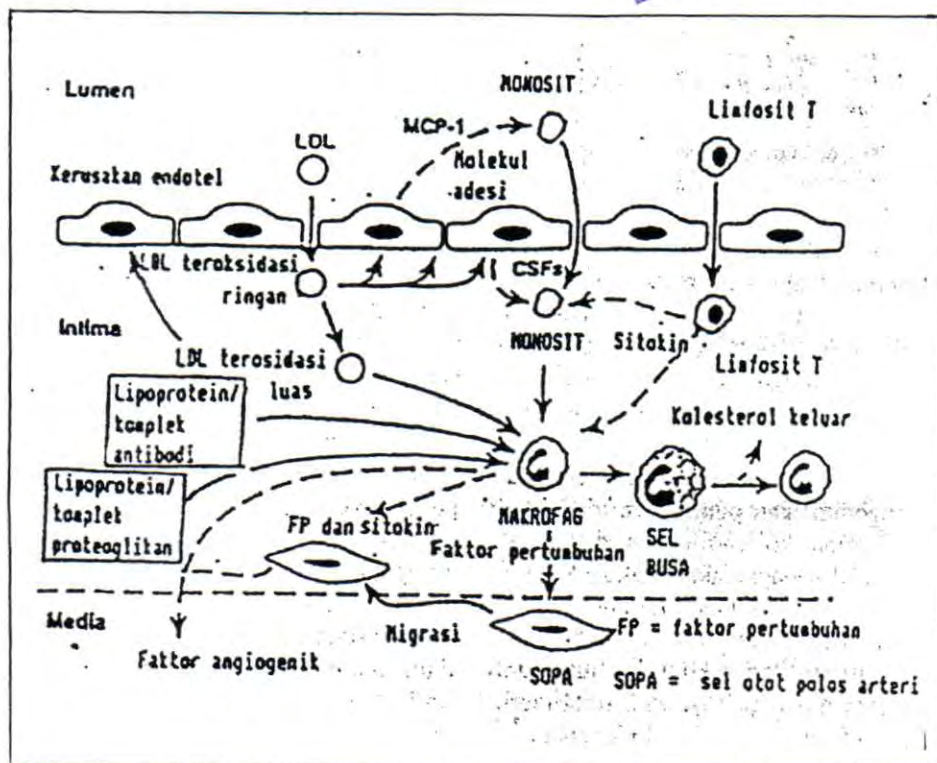
Untuk menjelaskan patogenesis terjadinya aterosklerosis, dapat dijelaskan berdasarkan proses kejadian seperti tampak pada gambar 2.3 (O'Brien dan Chait, 1994).

Penumpukan lipoprotein dalam tunika intima berasal dari kelebihan lipoprotein seperti LDL dalam sirkulasi. Keadaan ini terjadi terutama pada tempat yang mengalami kerusakan endotel. Lipoprotein ini kemudian akan mengalami modifikasi oksidasi ringan pada ruang subendotel, yang akan merangsang sel endotel membentuk:

Rahmi Sugihartuti

1. MCP (*Monocyte Chemotactic Protein-1*) adalah faktor kemotaktis yang dapat menarik monosit pada dinding arteri.
2. Molekul adhesi sel mononuklear sehingga monosit dan limfosit T masuk ruang sub endotel.
3. CSFs (*Colony Stimulating Factor*) yang dapat memacu perubahan monosit menjadi makrofag.

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA



Gambar 2.3 Proses Aterogenesis

(sumber: O'Brien dan Chait, 1994)

Rahmi Sugihartuti

Sitokin yang dilepas limfosit T mengakibatkan makrofag melepas beberapa faktor pertumbuhan serta sitokin lain yang bekerja pada tunika intima dan tunika media sel otot polos arteri sehingga akan merangsang proliferasi, migrasi dan sintesis matriks protein. Makrofag dan sel otot polos mengeluarkan faktor angiogenik yang merangsang *neovaskularisasi vasa vasorum*. *Neovaskularisasi* ini kemudian menjadi lain karena deposisi lipoprotein dan infiltrasi sel mononuklear berikutnya.

Proses selanjutnya adalah pengambilan sejumlah besar lipid dalam bentuk teroksidasi penuh, kompleks antibodi lipoprotein dan/atau kompleks proteoglikan yang disekresi sel otot polos arteri dan LDL. Pada sel busa (*foam cell*) yang telah terbentuk akan terjadi pengeluaran kelebihan kolesterol dari sel busa melalui HDL dan sekresi vesikel lipid apo E.

Ada dua hal yang perlu ditekankan pada patogenesis Aterosklerosis yaitu Modifikasi LDL dan pembentukan sel busa. Pada dasarnya setelah terperangkap dalam tunika intima, LDL akan mengalami modifikasi paling sedikit dengan dua cara oksidasi dan derivatisasi Apo B 100. Cara oksidasi terjadi jika superoksid, yang berasal dari makrofag dan diperlukan pada proses fagotosis dapat menyerang Apo B 100 sehingga mengalami degradasi. LDL yang mengandung Apo B akan kehilangan integritasnya dan akan menjadi mudah ditangkap makrofag.

Rahmi Sugihartuti

Derivatisasi Apo B 100 antara lain dengan terjadinya penempelan malonilaldehid pada molekul Apo B 100 atau dengan cara glikolisasi Apo B 100. Derivatisasi ini akan menyebabkan LDL menjadi lebih mudah ditangkap oleh makrofag (Suyono, 1992).

Pembentukan sel busa. Dalam keadaan normal, hampir semua sel akan menangkap kolesterol LDL melalui reseptor LDL. Peningkatan isi kolesterol dalam sel akan menghambat produksi reseptor LDL yang baru dengan mekanisme umpan balik (*down regulation*), sehingga LDL tidak terus menerus ditangkap oleh reseptor LDL dan melindungi sel dari akumulasi kolesterol yang berlebihan (Badimon *et al.*, 1993).

O'Brain dan Chait (1994) menunjukkan bahwa LDL yang mengalami modifikasi (LDL M) melalui asetilasi akan terus meningkat pengambilannya melalui reseptor di permukaan sel yang lain yang disebut *scavenger receptor* (reseptor pemberantas) yang terdapat pada makrofag dan sel endotel. Produksi reseptor ini tidak tergantung pada jumlah kolesterol dalam sel. Jadi tidak terdapat mekanisme umpan balik seperti pada produksi reseptor LDL, sehingga produksi reseptor pemberantas ini tetap berlangsung meskipun jumlah LDL M sudah banyak (Schwartz *et al.*, 1993). Akibatnya LDL M akan menumpuk di dalam makrofag, hingga sel itu akan menggelembung menjadi besar yang disebut sebagai sel busa. Akhirnya penumpukan ester kolesterol dalam

Rahmi Sugihartuti

sel busa ini mengakibatkan kematian sel dan berkembang menjadi pusat jaringan nekrotik (Assman, 1982).

2.4 Gambaran Histologi Aterosklerosis

2.4.1 Aorta normal

Pembuluh darah dengan diameter yang lebih besar dari prekapiler mempunyai struktur umum yang relatif sama, terdiri dari tiga lapisan konsentris yaitu: tunika intima, tunika media dan tunika adventitia (Juncqueira dan Carneiro, 1980).

Aorta merupakan pembuluh darah yang dikelompokkan sebagai arteri besar dan dikenal sebagai arteri tipe elastik karena tunika medianya sebagian besar terdiri dari sabut-sabut elastik dan merupakan lapisan yang paling tebal. Dinding aorta relatif tipis bila dilihat dari perbandingan lumennya yang relatif mempunyai diameter besar (Juncqueira dan Carneiro, 1980).

Tunika intima merupakan suatu lapisan dimana sel endotelnya berbentuk poligonal, subendotel tebal, banyak mengandung sabut-sabut elastis dan otot polosnya sedikit, sedangkan membrana elastika interna tidak jelas.

Rahmi Sugihartuti

Tunika media merupakan lapisan paling tebal yang terdiri dari jaringan elastis dan kolagen. Pada tunika media ini banyak mengandung membran elastis yang berlubang-lubang. Ruang-ruang diantara membran ini banyak didapatkan fibroblast, bahan dasar yang amorf, jaringan fibroelastik dan sedikit sel-sel otot polos. Tunika adventitia merupakan lapisan tipis dan tidak tampak adanya membrana elastika eksterna. Sabut-sabut kolagen arahnya membujur atau spiral.

2.4.2 Aorta dengan aterosklerosis

Proses aterosklerosis terbentuk dalam tunika intima arteri. Ateroma yang tumbuh cukup besar akan menonjol ke dalam lumen arteri dan menyebabkan stenosis pada arteri tersebut (Pratanu, 1995).

Dalam fase pertumbuhannya, lesi-lesi aterosklerosis dibagi menjadi tiga tingkatan yaitu tingkat awal, tingkat lanjut dan tingkat komplikasi. Tingkat awal atau *fatty streak* ditandai dengan terbentuknya lapisan lemak, peningkatan gelatin dan mikrotrombi pada dinding pembuluh darah tersebut. Secara makroskopik berbentuk bercak berwarna kekuningan, yang terdiri dari sel-sel yang disebut sel busa. Sel-sel ini ialah sel-sel otot polos dan makrofag yang mengandung lipid terutama dalam bentuk ester kolesterol (William, 1976; Ross dan Harker, 1976).

Rahmi Sugihartuti

Tingkat lanjut atau *fibrous plaque* ditandai dengan adanya fibrosis dan pembentukan *atherosclerosis plaque*. Lesi ini berwarna keputihan dan sudah menonjol ke dalam lumen arteri. *Fibrous plaque* berisi sejumlah besar sel-sel otot polos dan makrofag yang berisi kolesterol dan ester kolesterol, disamping jaringan kolagen dan jaringan fibrotik, proteoglikan dan timbunan lipid dalam sel-sel jaringan ikat (William, 1976; Ross dan Harker, 1976).

Fibrous plaque biasanya mempunyai *fibrous cap* yang terdiri dari otot-otot polos dan sel-sel kolagen. Dibagian bawah *fibrous plaque* terdapat daerah nekrosis dengan debris dan tertimbun ester kolesterol (Pratanu, 1995).

Pada tingkat komplikasi atau *complicated lesion* terjadi ulserasi, kalsifikasi, nekrosis pada dinding pembuluh darah. Lesi ini merupakan bentuk lanjut dari ateroma. dengan membesarnya ateroma, dinding arteri menjadi lemah sehingga menyebabkan oklusi arteri (William, 1976; Ross dan Harker, 1976).

2.5 Peran Triad Lipid dalam Aterogenesis

2.5.1 *Low Density Lipoprotein (LDL)*

Berbagai mekanisme dimana LDL yang mengalami oksidasi

Rahmi Sugihartuti

berperan pada proses aterogenesis antara lain:

1. Merangsang peningkatan ester kolesterol dalam makrofag melalui peningkatan ambilan melalui reseptor pemberantas.
2. Dengan melepaskan produk yang bersifat kemotaksis terhadap monosit dan limfosit T
3. Menghambat kemampuan makrofag untuk menjauhi dinding arteri.
4. Meningkatkan pelepasan produk yang bersifat sitotoksik.
5. Mengubah penampilan gen dinding arteri antara lain menginduksi *leucocyte adhesion molecule* pada monosit dan menginduksi sintesis MCP I atau II
6. Menginduksi respon imunologis sel dan humoral
7. Mempengaruhi jalur koagulasi antara lain: menginduksi pembentukan faktor jaringan oleh makrofag
8. Mempengaruhi perilaku vasomotor arteri (Witztum, 1993).

2.5.2 High Density Lipoprotein (HDL)

Mekanisme kerja HDL pada aterosklerosis melalui peningkatan transportasi kolesterol kembali (*reverse cholesterol transport*). HDL tampak berperan pada pencegahan dan/atau memindahkan deposit

Rahmi Sugihartuti

kolesterol pada dinding arteri. Konsep ini didukung kuat oleh bukti eksperimental secara *in vivo* (Gordon et al., 1977). Mekanisme lain efek protektif HDL antara lain:

1. Sebagai antioksidan dengan menghambat produksi peroksidase lipid, mencegah oksidasi LDL, sehingga akan mempengaruhi pembentukan sel busa dan sitotoksitas LDL terhadap sel endotel
2. HDL dihubungkan dengan meningkatnya pembentukan prostasiklin dan mengurangi agregasi trombosit
3. Apo A-I yang merupakan protein HDL utama, dilaporkan dapat menstabilkan prostasiklin serum dan merangsang fibrinolisis
4. Kadar HDL yang tinggi dapat mengurangi ambilan LDL oleh endotel dengan cara inhibisi kompetitif terhadap reseptor LDL
5. HDL atau Apo A-I mencegah agregasi LDL, sehingga mengurangi masuknya kolesterol dan pembentukan sel busa.
6. HDL menghambat aktivasi trombosit *in vitro* yang diinduksi LDL melalui siklus fosfatidil inositol
7. Kadar HDL yang rendah mungkin merupakan pertanda sekunder pada metabolisme abnormal lipoprotein yang kaya

Rahmi Sugihartuti

trigliserida, yang pada awalnya diduga sebagai *hipotesis remnant aterogenik*.

2.5.3 Triglicerida

Lipoprotein yang kaya akan trigliserida dapat berperan dalam proses aterogenesis secara tidak langsung. Pada keadaan hipertrigliseridemia yang menetap, *Cholesterol Esther Transfer Protein (CETP)* menjadi lebih aktif sehingga akan memacu penumpukan ester kolesterol pada makrofag. Disisi lain, HDL yang kaya akan trigliserida akan mengalami hidrolisis membentuk partikel HDL yang lebih kecil yang akan lebih cepat dibersihkan dari sirkulasi. Efek keseluruhan adalah peningkatan ester kolesterol pada makrofag dan HDL dalam sirkulasi menjadi lebih rendah (Zilversmit, 1979).

Rahmi Sugihartuti

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konseptual

Ekstrak air bawang putih memiliki komponen kimia yang terdiri dari kelompok *thiosulfinate* antara lain: *diallyl thiosulfinate*, *methyl allyl thiosulfinate*, *allyl methyl thiosulfinat*, *trans-1-propenyl allyl thiosulfinate* serta beberapa fraksi polar yang lain yaitu: *γ-glutamyl-S-trans-propenyl cystein*, *γ-glutamyl-S-trans-allylcystein* dan *γ-glutamyl-S-trans-methylcystein* (Weber *et al.*, 1991).

Menurut Zacharias *et al.* (1980) bahan aktif yang berperan terhadap kadar lipid darah merupakan senyawa *diallyl disulphide* (*diallyl thiosulfinate*). Senyawa ini merupakan suatu *disulfide oxide* tidak jenuh yang disebut juga *allicin* dan terdapat dalam sebagian ekstrak umbi bawang putih.

Beberapa penelitian membuktikan bahwa ekstrak bawang putih dapat:

1. Menurunkan kadar NADPH

2. Menurunkan aktivitas *3-hidroxy-3 methylglutaryl coenzim A reductase (HMG coA reductase)*.
3. Meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase (Kumar *et al.*, 1991; Sodimu *et al.*, 1994; Zacharias *et al.*, 1980).

Menurut Zacharias *et al.* (1980) rantai *allil propyl* ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$) dari *allicin* di dalam hati akan mudah tereduksi menjadi rantai *propyl* yang jenuh ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$) dan mengoksidasi NADPH sebagai donor H^+ sehingga menurunkan kadar NADPH dan NADH yang penting untuk sintesis trigliserida dan kolesterol. Hambatan sintesis kolesterol dan trigliserida menyebabkan turunnya kadar kolesterol dan trigliserida.

Pemberian ekstrak bawang putih yang mengandung *diallyl disulphide* alami (*allicin*) akan mengikat gugus *sulphydryl* ($-\text{SH}$) yang merupakan bagian fungsional enzim *HMG CoA reduktase* hati, sehingga terjadi defisiensi gugus *sulphydryl*. Inaktivasi enzim ini menyebabkan pembentukan mevalonat yang penting untuk sintesis kolesterol terhambat. Akibat perubahan ini sintesis kolesterol oleh sel hati menjadi turun. Sebagai kompensasi penurunan kadar kolesterol intrasel, reseptor LDL pada hati meningkat, sehingga ambilan LDL meningkat dan kadar LDL plasma menurun (Mayes, 1996).

Sodimu *et al.* (1984) membuktikan bahwa pemberian ekstrak bawang putih meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase. Menurut

Rahmi Sugihartuti

Mayes (1996) aktivitas lipoprotein lipase sebanding dengan konsentrasi HDL. Jadi peningkatan aktivitas lipoprotein lipase menyebabkan peningkatan kadar HDL plasma.

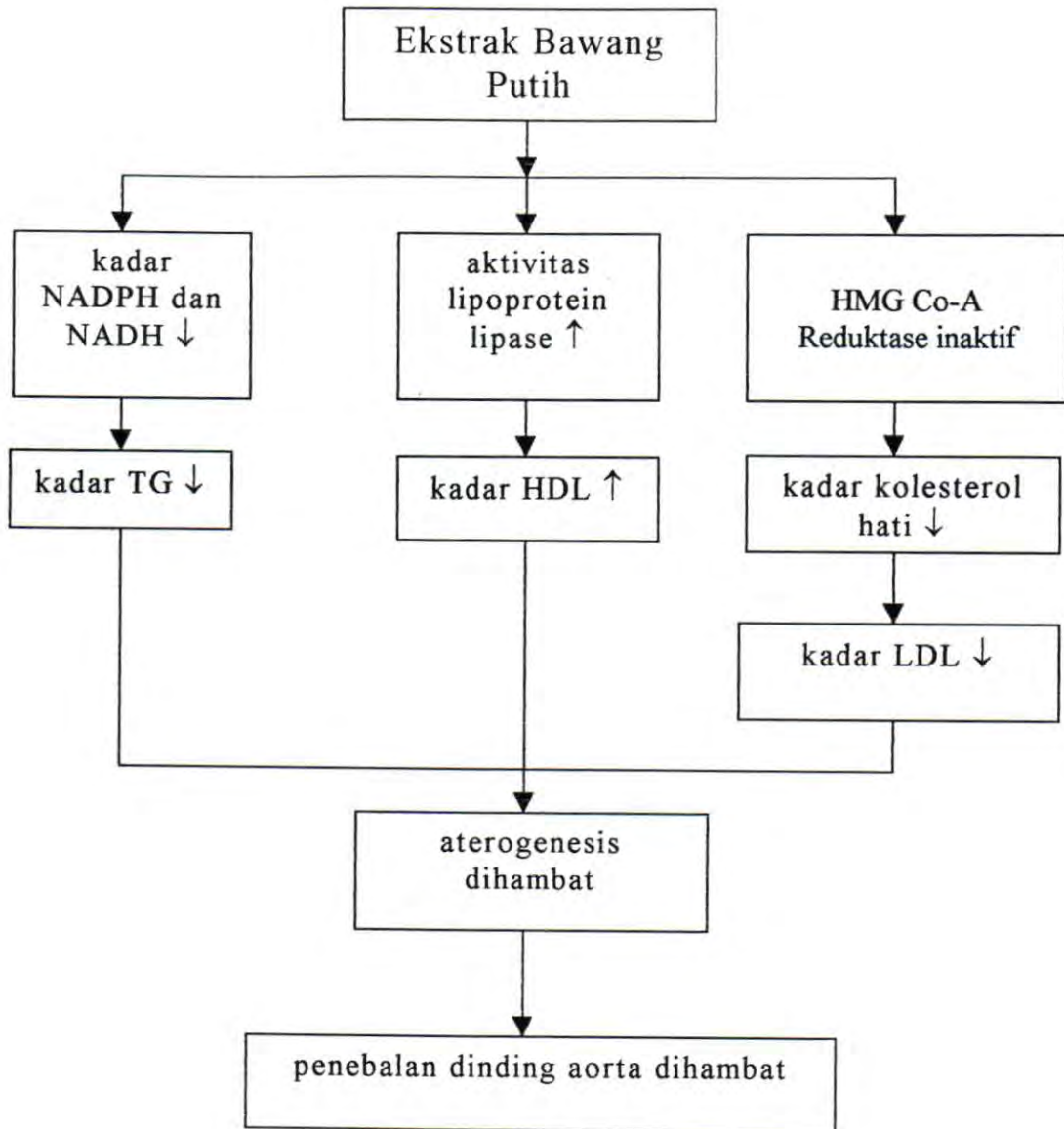
Dalam kaitannya dengan aterosklerosis proses penurunan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan peningkatan kadar HDL sangat menguntungkan. Perubahan tersebut membawa akibat terhambatnya proses aterosklerosis, penebalan dinding aorta juga dihambat (Witztum, 1993).

3.2 Hipotesis

Berdasarkan uraian kerangka konseptual di atas maka dapat disusun tiga hipotesis dalam penelitian ini yaitu:

1. Pemberian ekstrak bawang putih dapat menurunkan kadar kolesterol, LDL dan trigliserida serta meningkatkan kadar HDL.
2. Pemberian ekstrak bawang putih dapat mencegah terjadinya penebalan dinding aorta karena aterogenesis.
3. Ada hubungan antara penurunan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan peningkatan kadar HDL dengan ketebalan dinding aorta.

Rahmi Sugihartuti



Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konseptual

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan memakai Rancangan Acak Lengkap (Steel and Torrie, 1981).

4.2 Sampel dan Besar Sampel

Penelitian ini menggunakan 48 ekor tikus putih jantan strain Wistar. Hewan berumur 2-3 bulan dengan berat badan antara 150-170 gram. Estimasi besar sampel berdasarkan penelitian pendahuluan dan dihitung dengan rumus dari Higgins dan Kleinbaum (1985) (lampiran 1).

4.3 Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak bawang putih. Variabel tergantung meliputi kadar trigliserida, HDL, LDL dan tebal dinding aorta. Variabel kendali meliputi strain, jenis kelamin, umur tikus, berat badan tikus, makanan tikus.

4.4 Definisi Operasional Variabel

- ◇ Ekstrak bawang putih adalah hasil ekstraksi umbi bawang putih dengan menggunakan pelarut air.
- ◇ Kadar trigliserida adalah konsentrasi trigliserida dalam satuan mg dalam 100 ml darah.
- ◇ Kadar LDL adalah konsentrasi *Low Density Lipoprotein* dalam satuan mg dalam 100 ml darah.
- ◇ Kadar HDL adalah konsentrasi *High Density Lipoprotein* dalam satuan mg dalam 100 ml darah.
- ◇ Tebal dinding aorta adalah jarak antara tunika intima dengan tunika adventitia dalam satuan mikron.

4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian

4.5.1 Hewan percobaan

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar jantan, umur kurang lebih 2-3 bulan dengan berat badan 150-170 g.

4.5.2 Bahan pakan dan minum

Dalam penelitian ini digunakan pakan standar ITB dan kolesterol

Pakan standar ITB terdiri dari tepung jagung, tepung terigu, tepung kacang hijau, tepung ikan, lemak babi, dan vitamin dari alvit. Minuman yang diberikan yaitu minuman air PDAM.

4.5.3 Bahan uji

Bahan uji pada penelitian ini berupa bawang putih.

4.5.4 Bahan kimia

Bahan kimia yang dibutuhkan adalah reagen CHOD-PAP, reagen PVS, reagen GPO-PAP, larutan buffer formalin, parafin, larutan alkohol, xylol, bahan cat Haematoxillin-Eosin, canada balsam, aquadest, aquabidest.

4.5.5 Bahan-bahan lain

Kertas saring, Lovastatin

4.5.6 Instrumen

Instrumen yang diperlukan antara lain sonde, timbangan digital, timbangan duduk, mortir, spektrofotometer, silet, gunting, pinset, mikrotom putar, water bath, gelas obyek dan cover glass, staining jar, mikroskop dengan lensa okuler yang mempunyai skala mikrometer.

4.6 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 11 bulan dimulai bulan September 1998 hingga Juli 1999.

Tempat penelitian di Laboratorium Farmakologi, Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Pemeriksaan kadar kolesterol, HDL, LDL dan trigliserida dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan Surabaya, sedangkan pemeriksaan histopatologi aorta dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Persiapan penelitian

a. Pembuatan ekstrak bawang putih

Ekstrak bawang putih pada penelitian ini adalah ekstrak air bawang putih dan dibuat berdasarkan metode yang dipakai oleh Fromtling dan Bulmer (1978). Bawang putih yang telah dikupas, dipotong dan digerus, kemudian diblender bersama aquadestilata sebanyak 5 ml untuk setiap 100 g bawang putih kupas dan diblender dengan kecepatan tinggi selama 10 menit. *Juice* bawang putih yang telah diperoleh *disentrifuge* dengan kecepatan 8.000 g selama 20 menit. Supernatan yang diperoleh *disentrifuge* kembali



Rahmi Sugihartuti

dengan kecepatan 12.000 g selama 20 menit. Supernatan yang diperoleh difiltrasi dengan kertas saring.

b. Hewan percobaan

Hewan percobaan dipilih tikus putih jantan strain Wistar yang sehat secara fisik, berumur 2-3 bulan dengan berat badan antara 150-170 g. Sebelum perlakuan hewan-hewan ini diadaptasikan selama 1 minggu dengan diberi pakan standar formula ITB dan air minum PDAM secara *ad libitum*.

4.7.2 Cara kerja dan pemeriksaan

Setelah diadaptasi selama 1 minggu hewan secara acak dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan.

Kelompok A: kelompok yang hanya diberikan makanan standar dan air minum PDAM (kelompok kontrol negatif)

Kelompok B: pakan standar + kolesterol 0,5 g/kgBB/hari (kelompok kontrol positif)

Kelompok C: pakan standar + kolesterol 0,5 g/kg BB/hari + ekstrak bawang putih 1 ml

Kelompok D: pakan standar + kolesterol 0,5 g/kg BB/hari + ekstrak bawang putih 2 ml

Kelompok E: pakan standar + kolesterol 0,5 g/kg BB/hari + ekstrak bawang putih 3 ml

Rahmi Sugihartuti

Kelompok F: pakan standar + kolesterol 0,5 g/kg BB/hari +
Lovastatin

Pada kelompok C, D, dan E ekstrak bawang putih diberikan 1 x sehari hingga akhir penelitian. Ekstrak bawang putih dan kolesterol diberikan ke hewan coba dengan menggunakan sonde. Air minum dan makanan diberikan secara *ad libitum*. Setelah 3 bulan hewan diambil darahnya.

a. Pengambilan dan pemeriksaan sampel darah

Tikus yang akan diambil darahnya sebelumnya dipuasakan selama 12 jam. Darah diambil dengan spuit steril secara intra cardial minimal 4 cc dan ditampung dalam tabung tanpa antikoagulan. Darah yang terkumpul didiamkan selama 30 menit pada suhu kamar, kemudian *disentrifuge* dengan kecepatan 2000 g selama 5 menit sampai serum benar-benar terpisah dari sel-sel darah. Serum yang didapat digunakan untuk menentukan kadar kolesterol, HDL, LDL dan trigliserida.

a) Penentuan kadar kolesterol

Kadar kolesterol total ditentukan dengan metode CHOD-PAP. Ke dalam tabung blangko reagen dimasukkan larutan reagen sebanyak 2 ml. Pada tabung sampel dimasukkan sampel 0,02 ml dan ditambahkan larutan reagen sebanyak 2 ml dan kedua

Rahmi Sugihartuti

larutan dicampur. Kedua tabung diinkubasi selama 5 menit pada 37°C. Absorbansi sampel dibaca terhadap blangko reagen dalam waktu 1 jam dengan panjang gelombang 500 nm (A sampel). Konsentrasi kolesterol dalam sampel (mg/dl) dihitung dengan cara mengalikan A sampel dengan 575.

Untuk menentukan kadar kolesterol dalam supernatan dimulai dengan sampel 200 µl dan presipitan 100 µl dipipet ke dalam tabung sentrifugal. Campur dan dibiarkan selama 15 menit pada suhu kamar. Kemudian disentrifugasikan selama 15 menit pada 1500 g. setelah sentrifugasi, supernatan dipisahkan dari sedimen. Presipitan yang digunakan di atas terdiri dari campuran PVS dan accelerator. Kadar kolesterol supernatan ditentukan dengan metode CHOD-PAP. Aquabidest 50 µl dan 2000 µl larutan reagen dicampurkan ke dalam tabung blangko reagen, sementara itu ke dalam tabung sampel dicampurkan 50 µl supernatan di atas dan 2000 µl larutan reagen. Kedua tabung diinkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C. Absorbansi sampel diukur terhadap blangko reagen dengan panjang gelombang 500 nm (A sampel). Konsentrasi kolesterol (mg/dl) dalam supernatan dihitung dengan cara mengalikan A sampel dengan 350,1.

b) Penentuan kadar LDL

Penentuan kadar LDL dilaksanakan dengan metode presipitasi Polyvinyl Sulphate (PVS). Konsentrasi LDL (mg/dl) dikalkulasi dari pengurangan antara kolesterol total dalam serum dengan kolesterol dalam supernatan setelah sentrifugasi.

c) Penentuan kadar HDL

Penentuan kadar HDL dilaksanakan berdasarkan metode CHOD-PAP. Ke dalam tabung sentrifuge dimasukkan sampel 200 μ l dan reagen presipitasi 500 μ l. kedua larutan dicampur dan dibiarkan selama 10 menit pada suhu kamar dan disentrifugasikan selama 10 menit pada 4000 g. supernatan yang jernih harus dipisahkan dari endapan dalam waktu 2 jam setelah sentrifugasi dan digunakan untuk penentuan kolesterol dengan metode CHOD-PAP. Selanjutnya supernatan sebanyak 100 μ l dan larutan reagen sebanyak 1000 μ l dimasukkan pada tabung sampel dan pada tabung blanko reagen dimasukkan aquabidest 100 μ l dan larutan reagen 1000 μ l. Kedua tabung dikocok dan diinkubasi pada suhu 37°C, kemudian absorbansi sampel terhadap blanko reagen dibaca dalam wakt 1 jam pada panjang gelombang 500 nm (A sampel). Perhitungan kadar HDL (mg/dl) dihitung dengan mengalikan A sampel dengan 219,2.

d) Penentuan kadar trigliserida

Penentuan kadar trigliserida dilaksanakan berdasarkan metode CHOD-PAP. Serum sebanyak 0,02 ml dan larutan reagen dicampur ke dalam tabung dan diinkubasikan selama 10 menit pada 20-25°C. Absorbansi sampel terhadap larutan reagen dibaca dalam waktu 60 menit dengan panjang gelombang 500 nm (A sampel). Perhitungan kadar trigliserida (mg/dl) dengan mengalikan A sampel dengan 760.

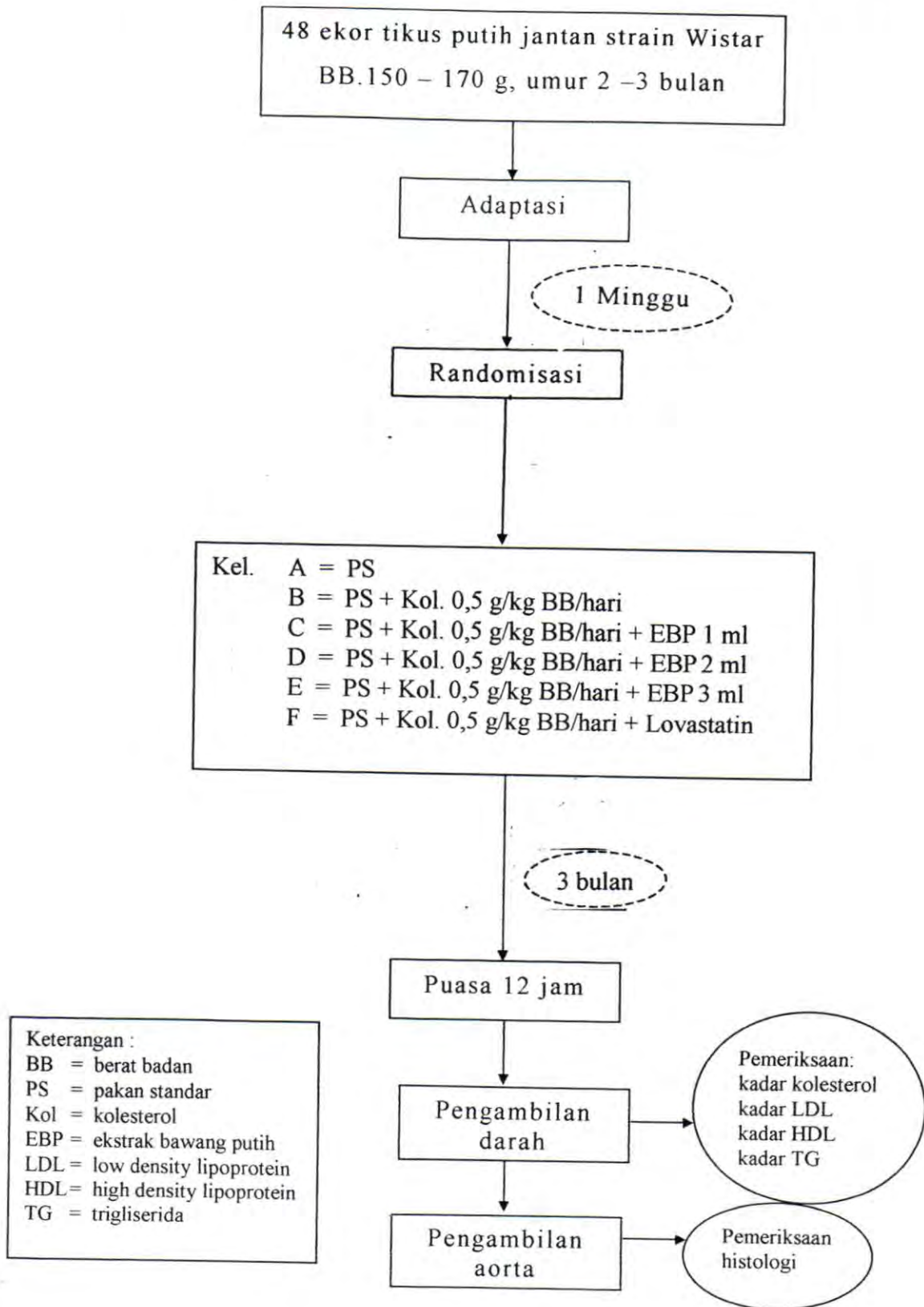
b. Pembuatan preparat histologi

Setelah pengambilan darah pembuluh darah aorta dipotong dari bagian arcus aorta hingga bagian proksimal desenden sepanjang 2 cm (Simon et al., 1993). Untuk pembuatan preparat, irisan aorta segera difiksasi dengan buffer formalin untuk selanjutnya diproses dan diwarnai dengan pewarnaan Haematoksilin Eosin.

Irisan jaringan dibuat dengan melakukan pemotongan melintang pada aorta setebal 7 μ . Posisi jaringan dalam blok parafin diusahakan tegak lurus sehingga saat pemotongan dengan mikrotom tidak miring untuk mempermudah pengukuran tebal dinding aorta. Pengukuran tebal dinding aorta dilakukan dengan mikroskop yang dilengkapi dengan mikrometer pada lensa okulernya. Pengukuran dilakukan pada dinding aorta yang paling menebal.

4.8 Analisis Data

Data yang terkumpul dari pemeriksaan kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL serta hasil pengukuran penebalan dinding aorta dianalisis dengan analisis varian (Anava). Bila terdapat perbedaan diantara kelompok perlakuan, dilanjutkan dengan uji HSD. Untuk mengetahui hubungan antara kadar trigliserida, HDL dan LDL dengan tebal dinding aorta dilakukan uji analisis regresi dan korelasi (Steel and Torie, 1981).



Gambar 4.1 Bagan Penelitian

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Kadar Kolesterol

Rata-rata dan Simpangan baku kadar kolesterol penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 5.1.

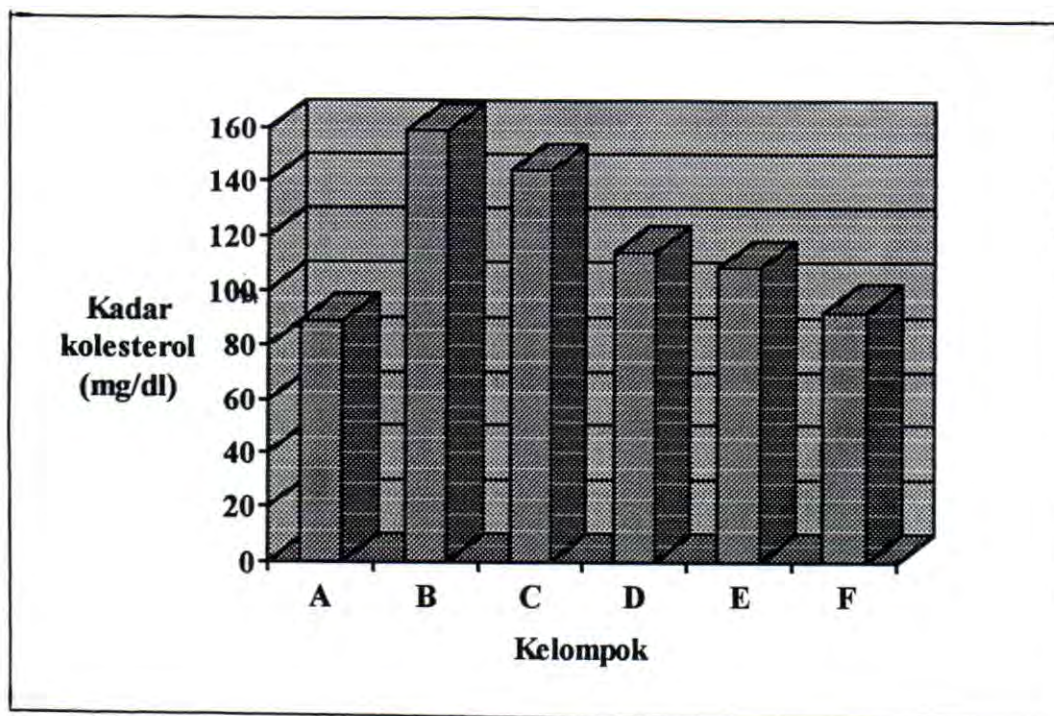
Tabel 5.1 Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar Kolesterol Serum (mg/dl)

Kelompok	Rata-rata \pm SB
A=PS	88,88 ^c \pm 6,57
B=PS+Kolesterol	158,75 ^a \pm 11,65
C=PS+Kolesterol+EBP 1 ml	143,88 ^a \pm 11,05
D=PS+Kolesterol+EBP 2 ml	113,63 ^b \pm 10,89
E=PS+Kolesterol+EBP 3 ml	108,25 ^b \pm 10,94
F=PS+Kolesterol+Lovastatin	92,13 ^c \pm 10,56

Keterangan: Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ($p < 0,01$), PS=pakan standar, EBP=ekstrak bawang putih, SB= Simpangan baku

Hasil analisis varian (lampiran 4) menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar kolesterol serum diantara keenam kelompok perlakuan ($p < 0,01$). Setelah dilakukan uji lebih lanjut dengan uji HSD ternyata diantara kelompok uji ekstrak bawang putih (C, D dan

E), pemberian ekstrak bawang putih sebesar 1 ml belum menunjukkan penurunan kadar kolesterol serum yang bermakna ($p > 0,01$).



Gambar 5.1 Histogram Kadar Kolesterol

Sedangkan pemberian ekstrak bawang putih sebesar 2 ml dan 3 ml memberikan penurunan kadar kolesterol sebesar $113,63 \pm 10,89$ mg/dl dan $108,25 \pm 10,94$ mg/dl ($p < 0,01$) dan diantara kedua kelompok ini tidak ada perbedaan penurunan kadar kolesterol yang bermakna ($p > 0,01$). Akan tetapi penurunan kadar kolesterol pada kedua kelompok bawang putih tersebut masih belum menyamai kadar kolesterol kelompok kontrol negatif (kelompok A) dan

Rahmi Sugihartuti

kelompok Lovastatin (kelompok F) ($p < 0,01$). Dimana kadar kolesterol kelompok A sebesar $88,88 \pm 6,57$ mg/dl dan kelompok F sebesar $92,13 \pm 10,56$ mg/dl.

5.2 Kadar High Density Lipoprotein (HDL)

Tabel 5.2 menunjukkan rata-rata dan simpangan baku kadar HDL serum.

Tabel 5.2 Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar HDL Serum (mg/dl)

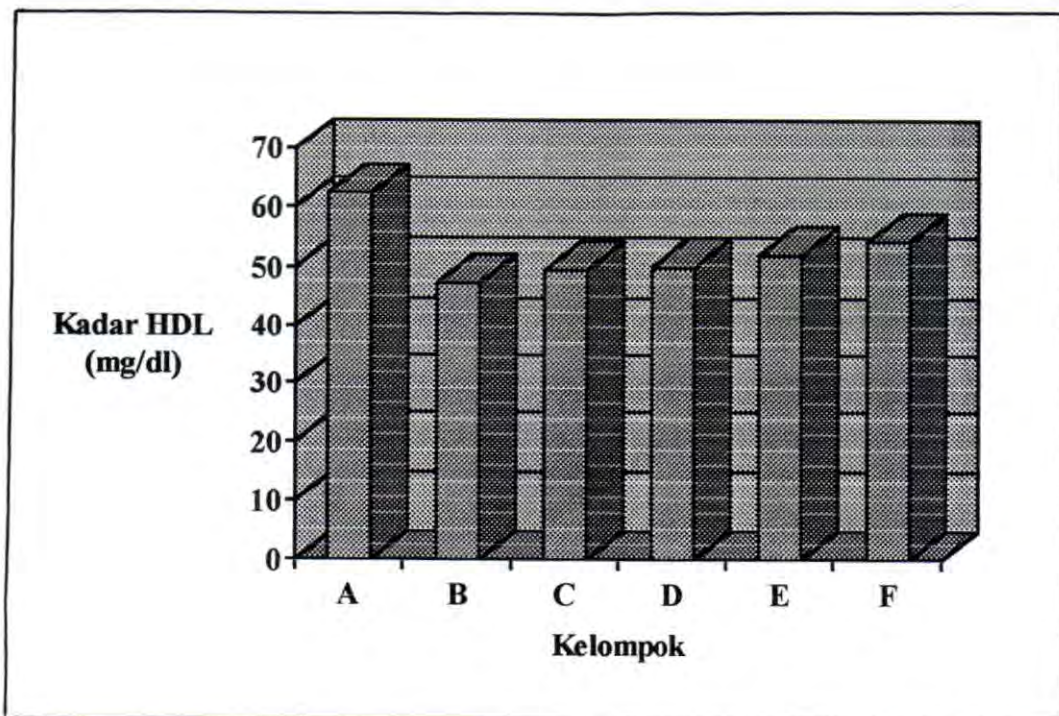
Kelompok	Rata-rata \pm SB
A=PS	$62,38^a \pm 6,55$
B=PS+Kolesterol	$47,38^b \pm 5,21$
C=PS+Kolesterol+EBP 1 ml	$49,38^b \pm 5,29$
D=PS+Kolesterol+EBP 2 ml	$50,00^b \pm 5,92$
E=PS+Kolesterol+EBP 3 ml	$52,00^a \pm 9,50$
F=PS+Kolesterol+Lovastatin	$54,38^a \pm 3,66$

Keterangan: Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ($p < 0,01$), PS=pakan standar, EBP=ekstrak bawang putih, SB= Simpangan baku

Hasil analisis varian (lampiran 6) menunjukkan bahwa keenam kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan kadar HDL yang bermakna ($p < 0,01$).

Rahmi Sugihartuti

Setelah dilanjutkan dengan uji HSD, kelompok uji ekstrak bawang putih sebesar 1 ml dan 2 ml (kelompok C dan D) belum menunjukkan peningkatan kadar HDL ($p>0,01$). Sedangkan, kelompok E yaitu pemberian ekstrak bawang putih sebesar 3 ml sudah menunjukkan peningkatan kadar HDL sebesar 52 mg/dl ($p<0,01$), bahkan tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif dan Lovastatin ($p>0,01$). Histogram kadar HDL dapat dilihat pada gambar 5.2.



Gambar 5.2 Histogram Kadar HDL

Rahmi Sugihartuti

5.3 Kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Dari hasil analisis varian (lampiran 8) kadar LDL serum menunjukkan perbedaan kadar LDL diantara keenam kelompok perlakuan ($p < 0,01$). Rata-rata dan simpangan baku kadar LDL serum terlihat pada Tabel 5.3.

Tabel 5.3 Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar LDL Serum (mg/dl)

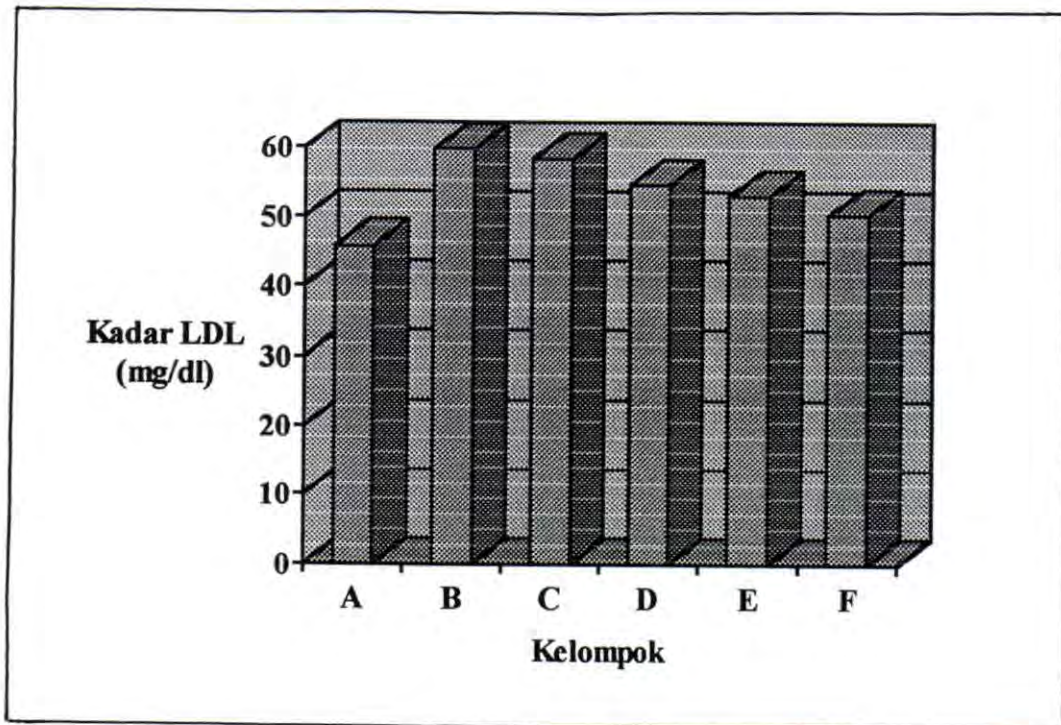
Kelompok	Rata-rata \pm SB
A=PS	45,75 ^b \pm 6,43
B=PS+Kolesterol	59,88 ^a \pm 7,40
C=PS+Kolesterol+EBP 1 ml	58,38 ^a \pm 8,68
D=PS+Kolesterol+EBP 2 ml	54,63 ^a \pm 7,41
E=PS+Kolesterol+EBP 3 ml	53,00 ^a \pm 6,37
F=PS+Kolesterol+Lovastatin	50,25 ^a \pm 5,90

Keterangan: Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ($p < 0,01$), PS=pakan standar, EBP=ekstrak bawang putih, SB=Simpangan baku

Pada penelitian ini pemberian ekstrak bawang putih terlihat menurunkan kadar LDL serum sesuai dengan peningkatan dosis sebesar 58,38 \pm 8,68 mg/dl hingga 53 \pm 6,37 mg/dl. Setelah diuji lebih lanjut dengan uji HSD ternyata pemberian ekstrak bawang putih dengan dosis 1 ml, 2 ml dan 3 ml tidak memberikan penurunan

Rahmi Sugihartuti

kadar LDL yang bermakna ($p > 0,01$). Begitu pula halnya dengan pemberian Lovastatin. Histogram kadar LDL dapat dilihat pada gambar 5.3 di bawah ini.



Gambar 5.3 Histogram Kadar LDL

5.4 Kadar Triglicerida

Rata-rata dan Simpangan baku kadar triglicerida serum terlihat pada tabel 5.4. Hasil analisis varian (lampiran 10) menunjukkan ada perbedaan kadar triglicerida diantara keenam kelompok perlakuan ($p < 0,01$).

Rahmi Sugihartuti

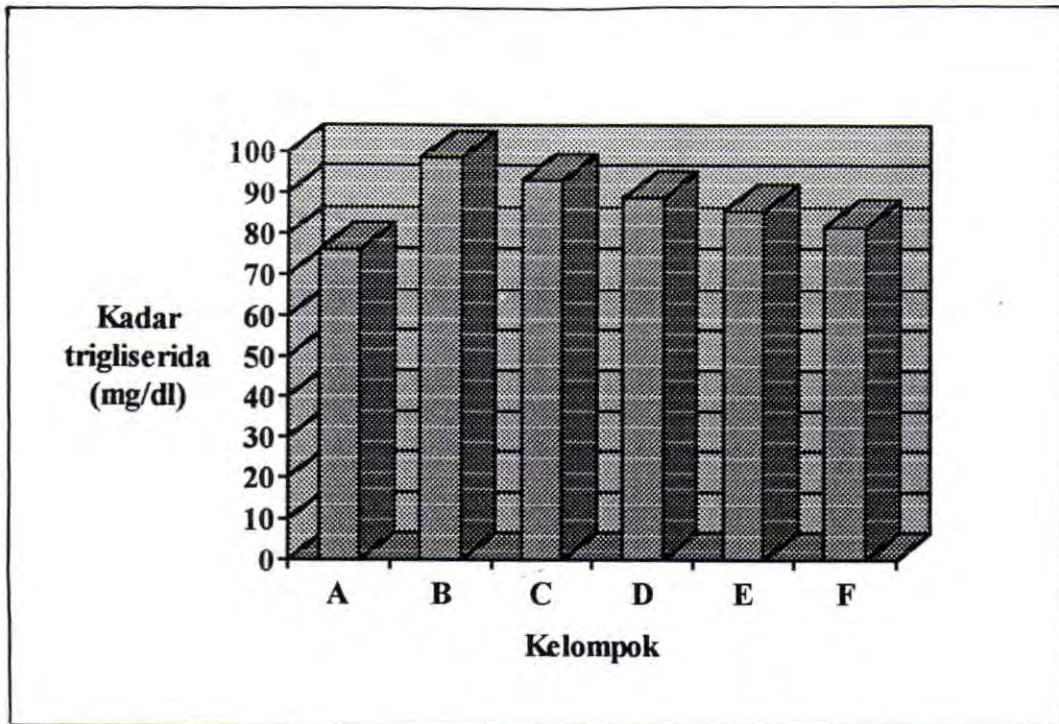
Tabel 5.4 Rata-rata dan Simpangan Baku Kadar Trigliserida Serum (mg/dl)

Kelompok	Rata-rata \pm SB
A=PS	76,13 ^b \pm 7,83
B=PS+Kolesterol	98,50 ^a \pm 14,78
C=PS+Kolesterol+EBP 1 ml	93,13 ^a \pm 11,31
D=PS+Kolesterol+EBP 2 ml	88,75 ^a \pm 11,55
E=PS+Kolesterol+EBP 3 ml	85,63 ^a \pm 9,69
F=PS+Kolesterol+Lovastatin	81,75 ^a \pm 4,92

Keterangan: Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ($p < 0,01$), PS=pakan standar, EBP=ekstrak bawang putih, SB= Simpangan baku

Pada penelitian ini terlihat pemberian ekstrak bawang putih menurunkan kadar trigliserida sebesar $85,63 \pm 9,69$ mg/dl hingga $93,13 \pm 11,31$ mg/dl. Namun, setelah dilakukan uji lebih lanjut dengan uji HSD, ternyata pemberian ekstrak bawang putih tidak menunjukkan penurunan kadar trigliserida yang bermakna ($p > 0,01$). Begitu pula halnya dengan pemberian Lovastatin tidak menunjukkan penurunan kadar trigliserida yang bermakna ($p > 0,01$). Histogram kadar trigliserida keenam kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 5.4.

Rahmi Sugihartuti



Gambar 5.4 Histogram Kadar Trigliserida

5.5 Tebal Dinding Aorta

Hasil perhitungan rata-rata dan simpangan baku tebal dinding aorta keenam kelompok tersaji pada tabel 5.5. Setelah dilakukan analisis varian (lampiran 12) ternyata ada perbedaan yang sangat nyata diantara keenam kelompok perlakuan ($p < 0,01$).

Hasil uji lebih lanjut dengan HSD menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bawang putih menunjukkan penurunan tebal dinding aorta ($p < 0,01$). Diantara ketiga dosis ekstrak bawang putih (kelompok C, D dan E) tidak ada perbedaan tebal dinding aorta

Rahmi Sugihartuti

($p > 0,01$). Tebal dinding aorta karena pemberian ekstrak bawang putih sebesar 1 ml, 2 ml dan 3 ml masing-masing sebesar $75,75 \pm 8,45 \mu$, $73,50 \pm 8,33 \mu$ dan $71,25 \pm 10,36 \mu$.

Tabel 5.5 Rata-rata dan Simpangan Baku Tebal Dinding Aorta (mikron)

Kelompok	Rata-rata \pm SB
A=PS	$57,00^c \pm 5,55$
B=PS+Kolesterol	$102,00^a \pm 14,34$
C=PS+Kolesterol+EBP 1 ml	$75,75^b \pm 8,45$
D=PS+Kolesterol+EBP 2 ml	$73,50^b \pm 8,33$
E=PS+Kolesterol+EBP 3 ml	$71,25^b \pm 10,36$
F=PS+Kolesterol+Lovastatin	$72,00^b \pm 9,62$

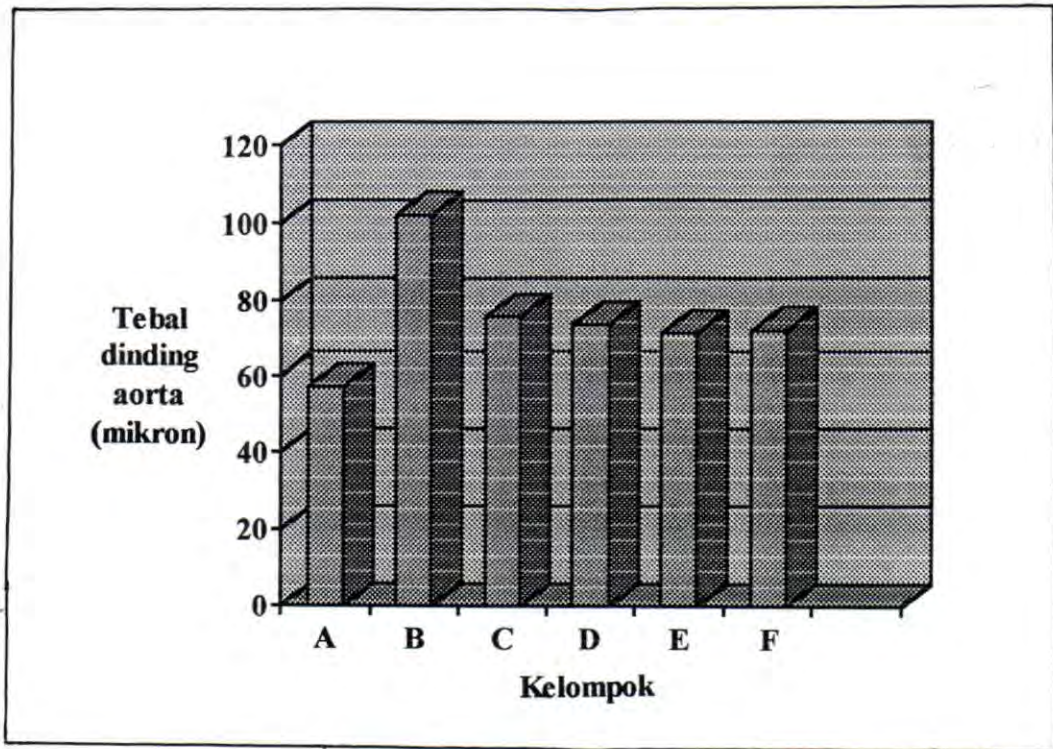
Keterangan: Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ($p < 0,01$), PS=pakan standar, EBP=ekstrak bawang putih, SB=Simpangan baku

Seperti halnya pemberian ekstrak bawang putih, pemberian Lovastatin juga menunjukkan penurunan tebal dinding aorta ($p < 0,01$). Jika dibandingkan dengan pemberian ekstrak bawang putih, pemberian Lovastatin tidak menunjukkan perbedaan tebal dinding aorta yang sangat nyata ($p > 0,01$).

Baik pemberian ekstrak bawang putih maupun Lovastatin menunjukkan perbedaan tebal dinding aorta yang sangat nyata

Rahmi Sugihartuti

($p < 0,01$) dengan kelompok kontrol negatif (kelompok A). Histogram tebal dinding aorta dapat dilihat pada gambar 5.5.



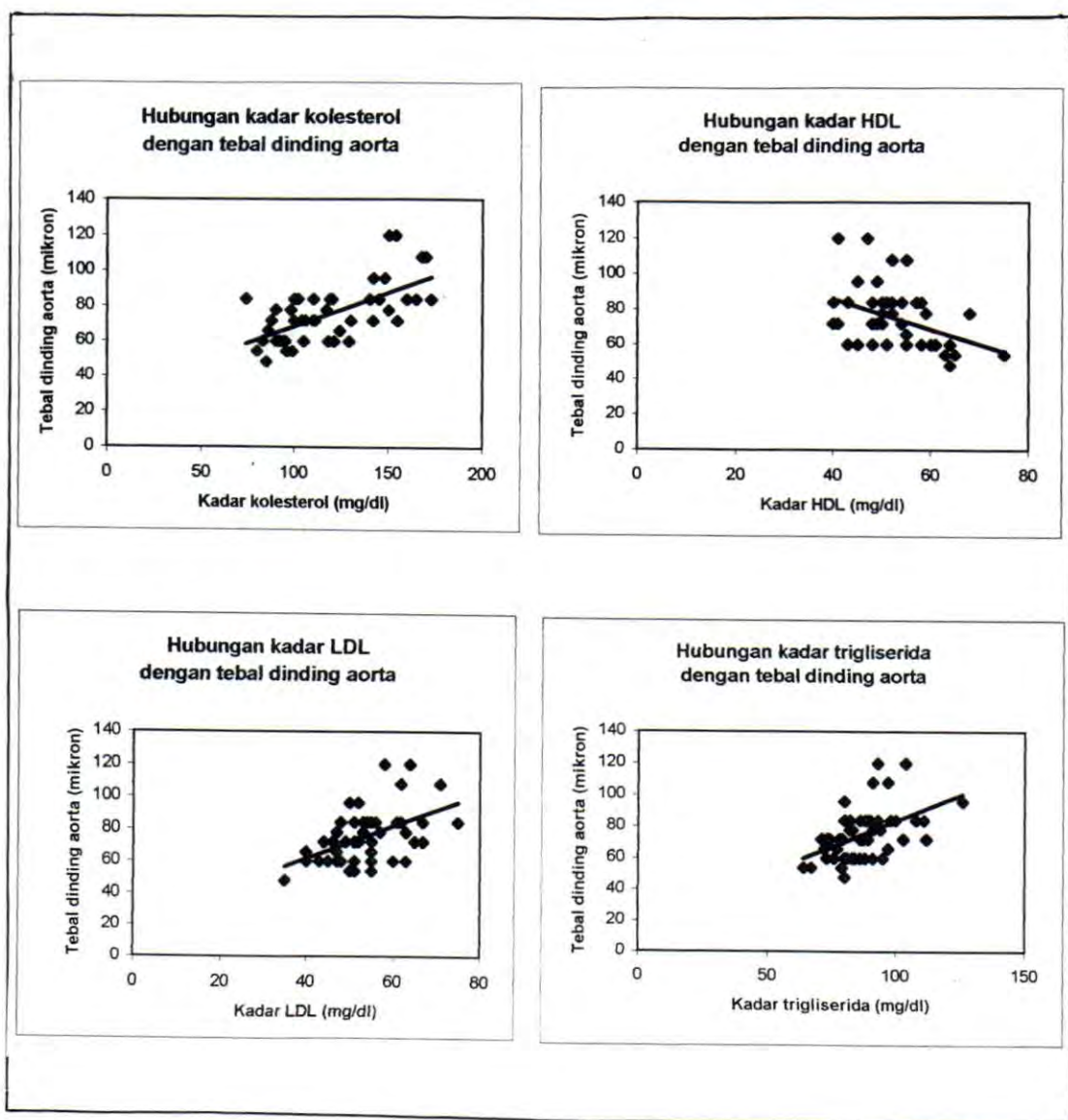
Gambar 5.5 Histogram Tebal Dinding Aorta

5.6 Hubungan antara Kadar Kolesterol, HDL, LDL, Triglicerida dengan Tebal Dinding Aorta

Dari hasil analisis regresi korelasi (lampiran 13) ternyata ada hubungan antara kadar kolesterol, HDL, LDL, trigliserida dengan tebal dinding aorta. Korelasi antara tebal dinding aorta dengan kolesterol, LDL, trigliserida merupakan korelasi yang positif, dengan HDL merupakan korelasi yang negatif. Hubungan kolesterol, HDL, LDL, trigliserida dengan tebal dinding aorta

Rahmi Sugihartuti

semuanya merupakan kurva linier. Persamaan garis antara tebal dinding aorta dengan kolesterol adalah $y = 29,7 + 0,387 x$, dengan HDL adalah $y = 120 - 0,847x$, dengan LDL adalah $y = 22,1 + 0,991x$, dengan trigliserida adalah $y = 17,7 + 0,659 x$ (gambar 5.6).



Gambar 5.6 Kurva Hubungan antara Kadar Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserida dengan Tebal Dinding Aorta

Rahmi Sugihartuti

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Kadar Kolesterol

Hasil analisis varian menunjukkan bahwa pemberian ketiga dosis ekstrak bawang putih sebesar 1 ml, 2 ml dan 3 ml pada penelitian ini memberikan perbedaan kadar kolesterol yang bermakna ($p < 0,01$).

Dosis ekstrak bawang putih sebesar 1 ml belum menunjukkan penurunan kadar kolesterol yang bermakna ($p > 0,01$). Sedangkan pemberian ekstrak bawang putih sebesar 2 ml dan 3 ml sudah menunjukkan penurunan kadar kolesterol yang bermakna ($p < 0,01$) dan diantara kedua dosis tersebut tidak ada perbedaan penurunan kadar kolesterol yang nyata ($p > 0,01$). Jadi peningkatan dosis menjadi 3 ml belum dapat memberikan penurunan kadar kolesterol yang bermakna.

Walaupun terjadi penurunan kadar kolesterol akibat pemberian ekstrak bawang putih sebesar 2 ml dan 3 ml, jika dibandingkan dengan kelompok Lovastatin dan kelompok kontrol negatif (kelompok A) kadar kolesterolnya masih lebih tinggi. Jika melihat kecenderungan penurunan kadar kolesterol pada peningkatan dosis ekstrak bawang putih menjadi 3 ml dan ketidakmampuan ekstrak bawang putih

mencapai kadar kolesterol sesuai dengan kelompok kontrol negatif mungkin dengan peningkatan dosis yang lebih tinggi akan memberikan penurunan yang lebih berarti.

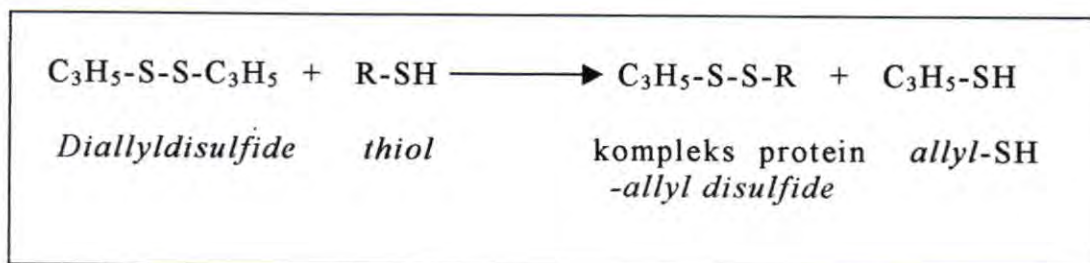
Penurunan kadar kolesterol akibat pemberian ekstrak bawang putih mendukung hasil penelitian sebelumnya yang telah membuktikan bahwa bawang putih mempunyai pengaruh hipokolesterolemia (Bordia *et al.*, 1975; Bordia *et al.*, 1977; Bhusan *et al.*, 1979; Mei dan Johnson, 1980; Bordia, 1981; Sodimu *et al.*, 198; Nitiyanant *et al.*, 1987; Herenberg *et al.*, 1988). Menurut Zacharias *et al* (1980) rantai *allil propyl* ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$) dari *allicin* di dalam hati akan mudah tereduksi menjadi rantai *propyl* yang jenuh ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$) dan mengoksidasi NADPH sebagai donor H^+ sehingga menurunkan kadar NADPH dan NADH yang penting untuk sintesis kolesterol. Hambatan sintesis kolesterol menyebabkan turunnya kadar kolesterol.

Sumber utama kolesterol dalam tubuh adalah dari sintesis dalam hati dan usus (Glew, 1982). Pemberian ekstrak bawang putih menurut Mei dan Johnson (1982) dapat menurunkan sintesis kolesterol dalam hati dan tidak menyebabkan hambatan sintesis kolesterol dalam usus. Kontrol utama sintesis kolesterol di dalam hati adalah isoenzim sitoplasma *HMG CoA reductase* yang mengkatalisis reaksi yang menghasilkan asam mevalonat. Seperti halnya enzim lipase, *HMG CoA reductase* membutuhkan adanya senyawa *thiol* untuk aktivitasnya.

Rahmi Sugihartuti

Gugus *sulfhydryl* yang diperlukan untuk aktivitas enzim tersebut dapat diinaktivasi oleh *disulfide*. Ekstrak air bawang putih yang mengandung *disulfide* alami menginaktivasi senyawa *thiol* sehingga terjadi defisiensi senyawa *thiol* yang menyebabkan *HMG CoA reductase* inaktif (Kumar *et al.*, 1991).

Menurut Sodimu *et al* (1984) penurunan sintesis kolesterol terjadi karena adanya reaksi antara komponen *disulfide* bawang putih dengan senyawa *thiol*:



Gambar 6.1. Reaksi *disulfide* dengan gugus *thiol*

Semua gugus *thiol* (-SH) untuk protein dan enzim disediakan oleh R-SH. Reaksi di atas menyebabkan persediaan gugus *thiol* untuk *CoA-SH* dan *HMG CoA reductase* menjadi turun.

Penurunan kadar kolesterol oleh bawang putih dapat terjadi karena adanya hambatan penyerapan kolesterol dalam gastrointestinal. Penyerapan lemak makanan dalam saluran gastrointestinal melibatkan enzim lambung, lipase. Lipase merupakan enzim yang mengandung

Rahmi Sugihartuti

gugus *sulphydryl (thiol)* dan dapat dihambat aktivitasnya oleh disulfide hidrofobik. Pemberian ekstrak air bawang putih yang mengandung disulfide hidrofobik alami, menghambat aktivitas lipase. Enzim ini mempunyai peranan yang penting dalam proses penyerapan lemak di dalam saluran pencernaan (Gargouri *et al.*, 1989). Hambatan dalam langkah awal proses lipolisis gastrointestinal menyebabkan penurunan absorpsi lipid.

Sendle *et al* (1992) menyatakan bahwa sebagian besar komponen bawang putih berkhasiat menurunkan kadar kolesterol. Mengingat banyaknya variasi struktur senyawa-senyawa yang terdapat dalam bawang putih, kemungkinan setiap senyawa mempunyai sasaran yang berbeda dalam menghambat sintesis kolesterol .

6.2 Kadar *High Density Lipoprotein (HDL)*

Diantara ketiga dosis ekstrak bawang putih, dosis ekstrak bawang putih sebesar 1 ml dan 2 ml belum menunjukkan kenaikan kadar HDL ($p > 0,01$). Dosis ekstrak bawang putih sebesar 3 ml mulai menunjukkan peningkatan kadar HDL yang bermakna ($p < 0,01$).

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Bordia *et al* (1981) dan Nitiyanant *et al* (1987) yang

Rahmi Sugihartuti

menyatakan bahwa pemberian ekstrak bawang putih dapat meningkatkan kadar HDL.

Konsep dasar pengaturan kadar lipid dalam plasma adalah tergantung pada kecepatan transpor lipoprotein ke dalam sirkulasi dan kecepatan *clearencenya* dari sirkulasi. Oleh karena itu prinsip pengobatan antihiperlipidemia secara rasional ditujukan baik pada penurunan asupan lipoprotein ke dalam plasma atau mempercepat *clearencenya* dari plasma.

Didalam tubuh kadar HDL dipengaruhi oleh jumlah produksi, lipolisis, katabolisme sistem VLDL-IDL-LDL. Pembentukan/produksi HDL itu sendiri ditentukan oleh aktifitas lipoproteinlipase (Glomset, 1980 dan Meyes, 1996). Menurut Sodimu *et al* (1994) pemberian ekstrak bawang putih meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase. Peningkatan terhadap aktivitas enzim tersebut menurut Meyes (1996) dapat meningkatkan bersihan kilomikron dan TG-VLDL dari sirkulasi sehingga pada akhirnya kadar HDL akan meningkat.

6.3 Kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Pada penelitian ini pemberian ekstrak bawang putih terlihat menurunkan kadar LDL serum sesuai dengan peningkatan dosis yaitu sebesar 58,38 mg/dl hingga 53,00 mg/dl, namun secara statistik tidak

Rahmi Sugihartuti

terbukti dapat menurunkan kadar LDL serum ($p > 0,01$). Demikian halnya dengan pemberian Lovastatin ($p > 0,01$).

Menurut Zacharias *et al* (1980) pemberian ekstrak bawang putih yang mengandung *diallyl disulphide* alami (*allicin*) akan mengikat gugus *sulphydryl* (-SH) yang merupakan bagian fungsional enzim *HMG CoA reduktase* hati, sehingga terjadi defisiensi gugus *sulphydryl*. Inaktivasi enzim ini menyebabkan pembentukan mevalonat yang penting untuk sintesis kolesterol terhambat. Akibat perubahan ini sintesis kolesterol oleh sel hati menjadi turun. Sebagai kompensasi penurunan kadar kolesterol intrasel, reseptor LDL pada hati meningkat, sehingga "up take" LDL meningkat dan kadar LDL plasma menurun (Mayes, 1996).

Sesuai dengan uraian di atas pada penelitian ini terjadi penurunan kadar kolesterol akibat pemberian bawang putih, namun tidak terjadi penurunan kadar LDL seperti yang diharapkan. Hal ini dapat disebabkan oleh dosis ekstrak bawang putih yang diberikan kurang tinggi atau jangka waktu pemberian ekstrak bawang putih kurang lama. Pada penelitian Zacharias dkk (1980) dan Nitiyanant dkk (1987) ekstrak bawang putih diberikan dalam jangka waktu yang lebih lama. Terbukti dengan kadar kolesterol akibat pemberian ekstrak bawang putih sebesar 2 ml dan 3 ml masih belum memberikan hasil yang sama dengan kelompok kontrol negatif (kelompok A).

Rahmi Sugihartuti

6.4 Kadar Trigliserida

Pada penelitian ini pemberian ekstrak bawang putih terlihat menurunkan kadar trigliserida serum sesuai dengan peningkatan dosis yaitu sebesar 93,13 mg/dl hingga 85,63 mg/dl, namun secara statistik tidak terbukti dapat menurunkan kadar trigliserida serum ($p > 0,01$). Demikian halnya dengan pemberian Lovastatin ($p > 0,01$).

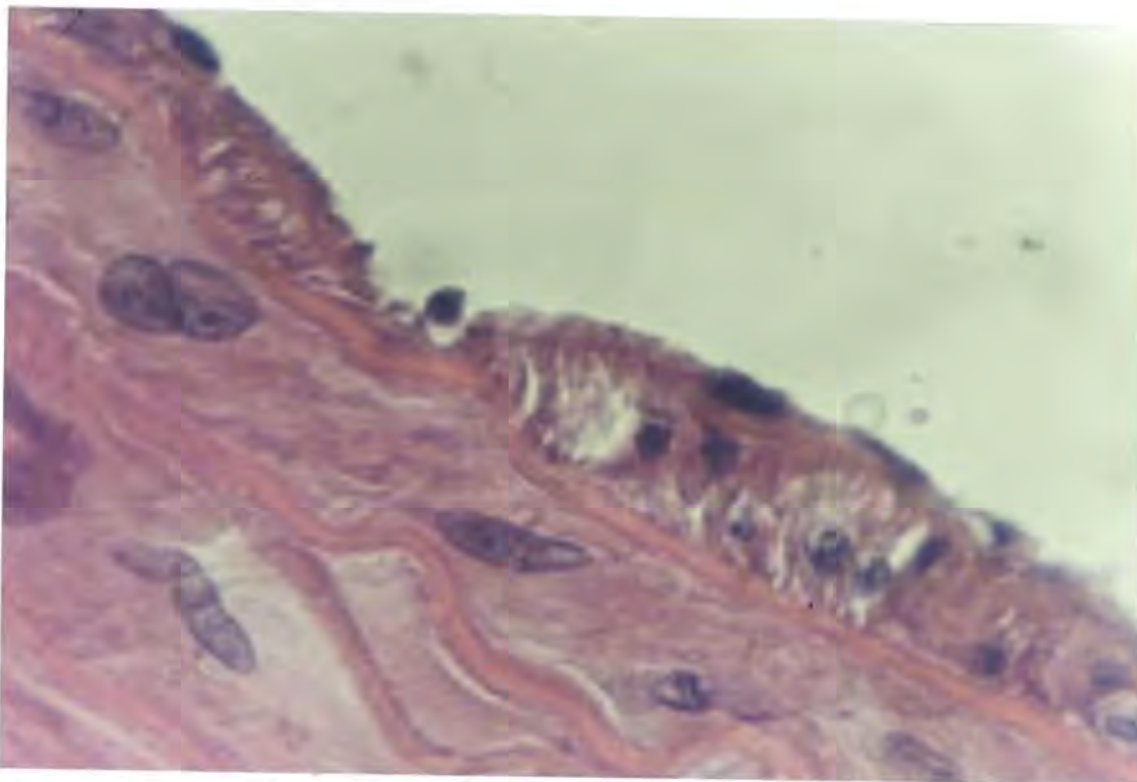
Menurut Zacharias *et al* (1980) rantai *allil propyl* ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$) dari *allicin* di dalam hati akan mudah tereduksi menjadi rantai *propyl* yang jenuh ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$) dan mengoksidasi NADPH sebagai donor H^+ sehingga menurunkan kadar NADPH dan NADH yang penting untuk sintesis trigliserida. Hambatan sintesis trigliserida menyebabkan turunnya kadar trigliserida.

Pada penelitian ini ekstrak bawang putih menyebabkan turunnya kadar kolesterol tetapi tidak diikuti dengan penurunan kadar trigliserida. Hal ini dapat disebabkan karena dosis ekstrak bawang putih dan lama waktu pemberian masih belum cukup untuk menurunkan kadar NADPH dan NADH seperti halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Nitiyanant *dkk* (1987). Terbukti dengan kadar kolesterol akibat pemberian bawang putih, sekalipun sudah menunjukkan penurunan kadar kolesterol namun belum setara dengan kadar kolesterol kelompok kontrol negatif (kelompok A).

Rahmi Sugihartuti

6.5 Tebal Dinding Aorta

Pada penelitian ini pemberian kolesterol pada tikus sebesar 500 mg/kg BB/hari selama tiga bulan meningkatkan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan menurunkan kadar HDL. Lebih jauh perubahan ini membawa akibat berkembangnya lesi aterosklerosis pada aorta yaitu terjadinya penebalan dinding aorta (gambar 6.2).

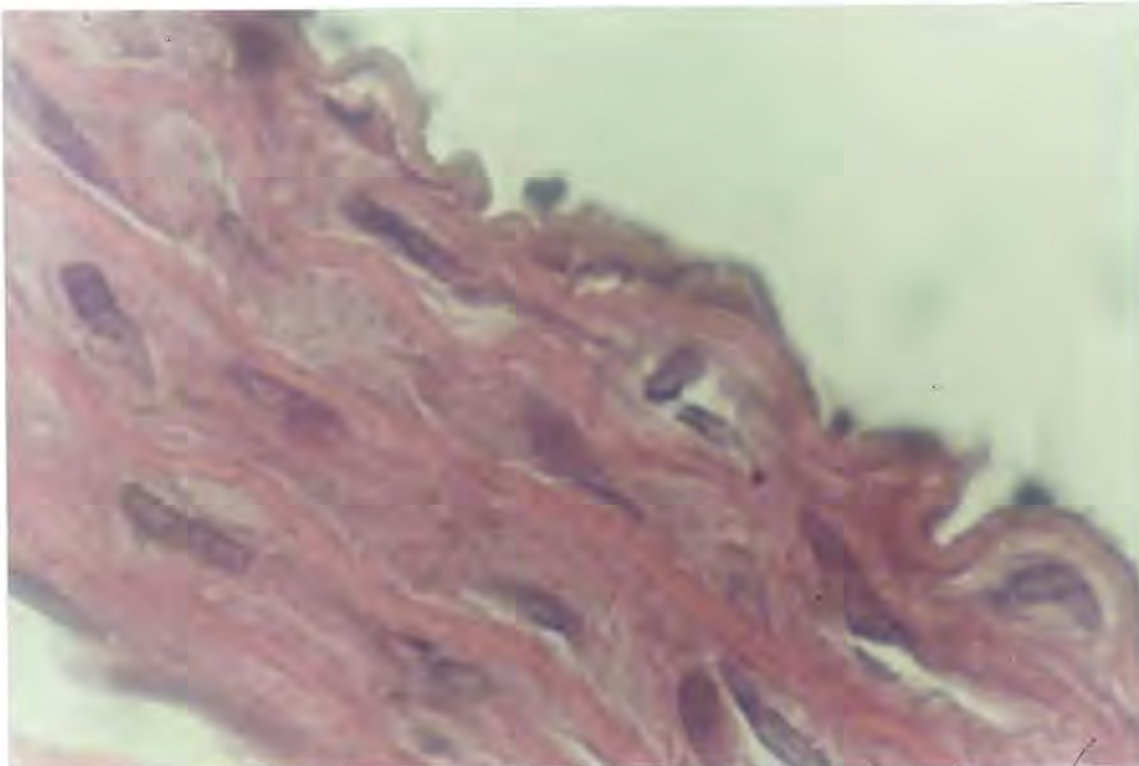


Gambar 6.2 Foto Dinding Pembuluh Darah Kelompok B dengan Pembesaran 400X



Rahmi Sugihartuti

Pemberian ekstrak bawang putih maupun Lovastatin secara signifikan mengurangi ketebalan dinding aorta walaupun belum dapat dikatakan menghambat penebalan secara sempurna (gambar 6.3). Terbukti dari hasil analisis statistik bahwa ketebalan dinding aortanya lebih tebal dibanding kelompok kontrol negatif (kelompok A) dan lebih rendah ketebalannya dibanding kelompok kontrol positif ($p < 0,01$).



Gambar 6.3 Foto Dinding Pembuluh Darah Kelompok C dengan Pembesaran 400 X

Rahmi Sugihartuti

Telah diketahui bahwa kolesterol, HDL, LDL dan trigliserida menyumbang peranan yang penting dalam proses aterogenesis. Pada penelitian ini sekalipun terjadi penurunan kadar kolesterol akibat pemberian bawang putih maupun Lovastatin, tetapi tidak diikuti oleh peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL maupun trigliserida yang bermakna. Menurut Gordon *et al* (1977) peran HDL dalam mencegah aterogenesis adalah melalui peningkatan *reverse cholesterol transport*, mencegah dan memindahkan deposit kolesterol pada dinding arteri, mencegah oksidasi LDL sehingga mempengaruhi pembentukan sel busa dan sitotoksitas LDL terhadap sel endotel, kadar HDL yang tinggi akan mengurangi ambilan LDL oleh endotel dengan cara inhibisi kompetitif terhadap reseptor LDL. Peran LDL dalam proses aterogenesis adalah jika LDL yang mengalami oksidasi akan merangsang peningkatan ester kolesterol dalam makrofag, melepaskan produk yang bersifat kemotaksis terhadap monosit dan limfosit T, menghambat kemampuan makrofag menjauhi dinding arteri, meningkatkan pelepasan produk yang bersifat sitotoksik. Trigliserida berperan dalam proses aterogenesis melalui peningkatan ester kolesterol pada makrofag.

Berdasarkan uraian di atas jelas bahwa tidak efektifnya bawang putih mencegah penebalan dinding aorta akibat tidak meningkatnya

Rahmi Sugihartuti

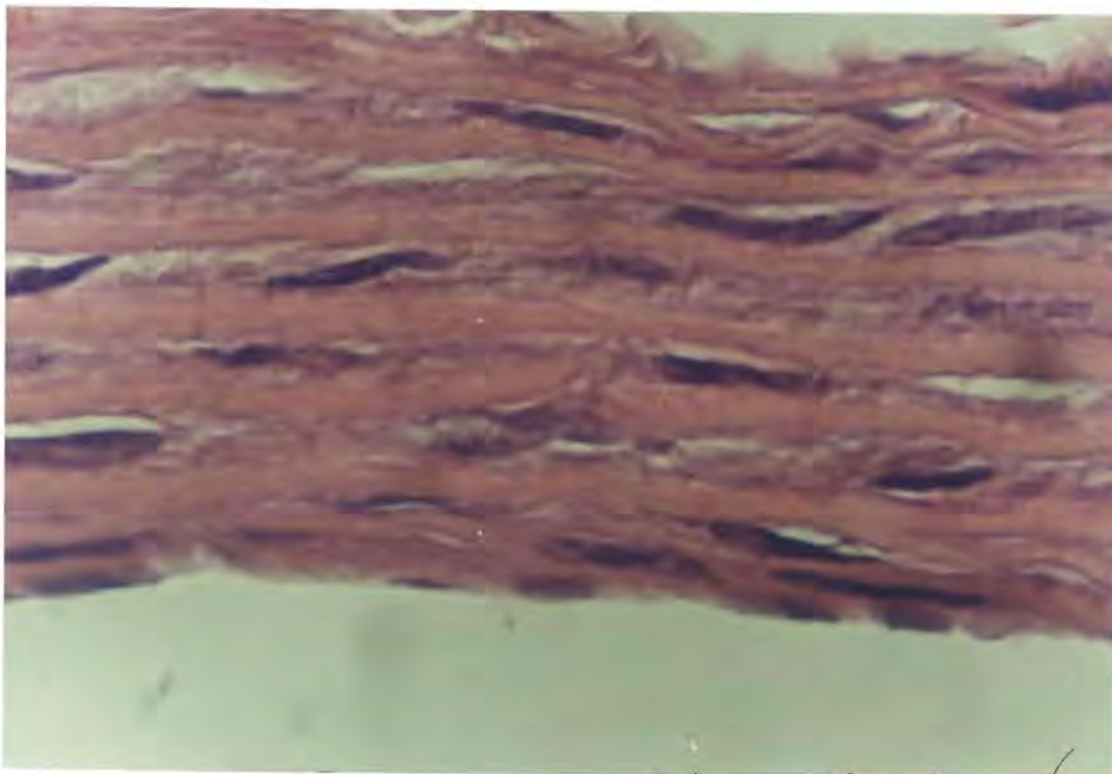
kadar HDL dan menurunnya kadar LDL maupun trigliserida secara nyata.

Endotel kelompok kontrol negatif (kelompok A) tampak masih utuh dan tidak terjadi penebalan : (gambar 6.4), sedangkan kelompok kontrol positif (kelompok B) dan kelompok C, D, E dan F terlihat ada penebalan (gambar 6.2, 6.3).

Menurut William (1976), Ross dan Harker (1976) dalam fase pertumbuhannya aterosklerosis terbagi menjadi tiga tahap yaitu tingkat awal, tingkat lanjut dan tingkat komplikasi. Tingkat awal atau *fatty streak* ditandai dengan terbentuknya lapisan lemak, peningkatan gelatin dan mikrotrombi pada dinding pembuluh darah. Tingkat lanjut atau *fibrous plaque* ditandai dengan adanya fibrosis dan pembentukan *atherosclerosis plaque*. Pada tingkat komplikasi terjadi ulserasi, kalsifikasi, nekrosis pada dinding pembuluh darah. Pada penelitian ini aterosklerosis yang terbentuk pada kelompok B, C, D, E dan F termasuk dalam tingkat lanjut yang ditandai dengan timbulnya *atherosclerosis plaque* yang disertai dengan pengerasan dan penebalan dinding pembuluh darah khususnya pada tunika intima. Terlihat juga terbentuknya *lipid droplets* pada tunika intima yang dengan pewarnaan H.E terlihat sebagai ruang-ruang kosong (gambar 6.2). Berdasarkan penelitian terdahulu disebutkan bahwa adanya *lipid droplets*

Rahmi Sugihartuti

merupakan salah satu tanda lesi aterosklerosis yang disebabkan karena diet tinggi kolesterol (Ross dan Harker, 1976).



Gambar 6.4 Foto Dinding Pembuluh Darah Kelompok A dengan Pembesaran 400 X

6.7 Hubungan antara Kadar Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserida dengan Tebal Dinding Aorta

Hubungan antara kolesterol, LDL, Trigliserida dengan tebal dinding aorta mempunyai hubungan yang positif. Ini berarti jika kadar

Rahmi Sugihartuti

ketiganya tinggi maka tebal dinding aorta semakin tebal. Sebaliknya, hubungan antara HDL dengan tebal dinding aorta mempunyai hubungan yang negatif, berarti jika kadar HDL rendah maka dinding aorta menjadi tebal.

Hubungan yang negatif antara kadar HDL dengan tebal dinding aorta dapat dimungkinkan karena mekanisme protektif kerja HDL pada proses aterogenesis adalah melalui peningkatan transportasi kolesterol kembali (*reverse cholesterol transport*). HDL tampak berperan pada pencegahan dan/atau memindahkan deposit kolesterol pada dinding arteri. Mekanisme lain efek protektif HDL antara lain sebagai antioksidan dengan menghambat produksi peroksidase lipid, mencegah oksidasi LDL, sehingga akan mempengaruhi pembentukan sel busa dan sitotoksitas LDL terhadap sel endotel; HDL dihubungkan juga dengan meningkatnya pembentukan prostasiklin dan mengurangi agregasi trombosit; Apo A-I yang merupakan protein HDL utama, dilaporkan dapat menstabilkan prostasiklin serum dan merangsang fibrinolisis; kadar HDL yang tinggi dapat mengurangi ambilan LDL oleh endotel dengan cara inhibisi kompetitif terhadap reseptor LDL; HDL atau Apo A-I mencegah agregasi LDL, sehingga mengurangi masuknya kolesterol dan pembentukan sel busa; HDL menghambat aktivasi trombosit *in vitro* yang diinduksi LDL melalui siklus fosfatidil inositol (Witztum, 1993).

Rahmi Sugihartuti

Hubungan antara kolesterol, LDL, Trigliserida dengan tebal dinding aorta mempunyai hubungan yang positif. Ini berarti jika kadar ketiganya tinggi maka tebal dinding aorta semakin tebal. Kelebihan atau tingginya LDL terutama yang mengalami oksidasi dan kolesterol akan menumpuk di dalam tunika intima dan terjadi terutama pada tempat yang mengalami kerusakan endotel. Lipoprotein ini kemudian akan mengalami modifikasi oksidasi ringan pada ruang sub endotel, yang akan merangsang sel endotel membentuk: MCP-1 (*Monocyte Chemotactic Protein-1*) yaitu suatu faktor kemotaktis yang dapat menarik monosit pada dinding arteri, molekul adhesi sel mononuklear sehingga monosit dan limfosit T masuk ruang subendotel, CSFs (*Colony Stimulating Factor*) yang dapat memacu perubahan monosit menjadi makrofag. Sitokin yang dilepaskan oleh limfosit T menyebabkan makrofag, yang akan melepas beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin lain yang bekerja pada tunika intima dan sel otot polos arteri, yang akan merangsang proliferasi, migrasi dan sintesis matriks protein (O'Brien dan Chait, 1994).

Pada keadaan hipertrigliseridemia, *Cholesterol Esther Transfer Protein* (CETP) menjadi lebih aktif sehingga akan memacu penumpukan ester kolesterol pada makrofag, dan berkembang lebih lanjut menjadi sel busa yang aterogenik (Silversmit, 1976).

Rahmi Sugihartuti

Hasil penelitian ini mendukung penelitian terdahulu seperti Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study dan Helsinki study. Penelitian tersebut membuktikan bahwa pasien dengan abnormalitas lipid dengan ciri: HDL rendah, LDL dan trigliserida tinggi cenderung mengalami penyakit jantung koroner (Frick et al, 1987; Assman dan Schulte, 1993).

Hubungan antara kadar HDL dan Penyakit Jantung Koroner juga telah dilaporkan pada penelitian prospektif di beberapa negara. Pada penelitian tersebut terdapat kecenderungan, makin rendah kadar HDL makin tinggi kekerapan penyakit jantung koroner (Fruchart et al, 1993). Pada penelitian Framingham kadar trigliserida yang tinggi dan HDL rendah menunjukkan kejadian Penyakit Jantung Koroner lebih tinggi secara bermakna (Castelli, 1992). Sejumlah besar bukti-bukti epidemiologis mendukung adanya hubungan positif antara LDL dan insiden Penyakit Jantung Koroner. Pada populasi dengan kadar LDL rendah insiden PJK relatif rendah, sebaliknya PJK lebih sering ditemukan pada populasi dengan kadar kolesterol dan LDL tinggi.

Rahmi Sugihartuti

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Pemberian ekstrak bawang putih pada penelitian ini:

1. menurunkan kadar kolesterol total pada dosis 2 ml dan 3 ml
2. meningkatkan kadar HDL pada dosis 3 ml, sebanding dengan Lovastatin
3. belum tampak penurunan kadar LDL dan trigliserida secara bermakna pada dosis 1 ml, 2 ml dan 3 ml
4. hubungan antara kadar kolesterol total, LDL, trigliserida dengan tebal dinding aorta mempunyai hubungan yang positif. Jika kadar ketiganya tinggi maka dinding aorta semakin tebal.
5. hubungan antara kadar HDL dengan tebal dinding aorta mempunyai hubungan yang negatif. Jika kadar HDL rendah maka dinding aorta semakin tebal.

7.2 Saran

Penelitian ini perlu ditindaklanjuti, pertama upaya memisahkan dan memurnikan bahan-bahan yang ada dalam ekstrak bawang putih,

kedua dilakukan penelitian dengan menggunakan bahan aktif yang ada, ketiga bahan aktif yang paling kuat digunakan untuk penelitian lebih lanjut atau digunakan ke hewan coba untuk khasiat tertentu agar kelebihan dosis, efek samping yang merugikan serta penyimpanannya dapat dikendalikan.

Rahmi Sugihartuti

DAFTAR PUSTAKA

Anonimous, 1991. **Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik**. Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam. 41-44.

Assman G, Schulte H, 1992. Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the Prospective Cardiovascular Muster Study. **Am. J. Cardiol.** 70: 10H-13H.

mAugusti KT, Mathew PT, 1974. Effect of allicin on certain enzymes of liver after a short feeding to normal rats. **Experientia** 311(2): 148-149.

Austin MA, Hokanson JE, 1994. Epidemiology of triglycerides, small dense low density lipoprotein and lipoprotein (a) risk factors for coronary heart disease. **Med. Clin. North. Am.** 78: 99- 115.

Badiman JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badiman L, 1992. Role of high density lipoprotein in regression of atherosclerosis. **Circulation** 86: III 86- III 94.

Badiman JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badiman L, 1993. Coronary atherosclerosis, A multifactorial disease. **Circulation.** 87: II 3 - II 16.

Block E, 1985. The Chemistry of Garlic and Onion. **Scientific American** 252: 94-99.

Bordia AS, Arora K, Kattori LK, Jain KC, Rathore S, Dube MK, Bhu N, 1975. The protective action of essential oils of onion and garlic in cholesterol fed rabbits. **Atherosclerosis** 22: 103-109.

Bordia AS, Joshi HK, Sanadhya YK, Bhu N, 1977. Effect of essential oil of garlic on serum fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis** 28: 155-159.

Bordia A, 1981. Effect of garlic on blood lipid in patients with coronary heart disease. **Am. J. Clin. Nut.** 34: 2100-2113.

Castelli WP, 1992. Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. **Am. J. Cardiol.** 70: 3H-9H.

Egen-Schwind C, Eckard R, Jekat FW and Winterhoff H, 1992. Pharmacokinetics of vinylidithin, transformation products of allicin. **Planta Medica** 58: 8-12.

Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P et al, 1987. Helsinki heart study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. **N. Eng. J. Med.** 317:1237-45.

Fromtling RA, Bulmer GS, 1978. *In vitro* effect of aqueous extract of garlic (*Allium sativum*) on growth and viability of *Cryptococcus neoformans*. **Mycologia** 70(2): 397-405.

Fuster V, Badiman L, Badiman JJ, Chesebro JH, 1992. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. **N. Eng. J. Med.** 326: 242-250.

Ginsberg HN, 1994. Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis. **Med. Clin. North. Am.** 78:1-20.

Glew RH. 1986. Lipid Metabolism II: Pathway of Special Lipids in Devlin. **Textbook of Biochemistry with Clinical Correlation**. 2nd Ed. Willey Medical Pub. New York. P. 402-11.

Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Rawber TR, 1977. High density lipoprotein as a prospective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. 62: 707-14

Gotto, AM, 1990. Interrelationship of triglycerides with lipoprotein and high density lipoprotein. **Am. J. Cardiol.** 66: 20A-23A.

Gotto AM, 1992. Hypertriglyceridemia: Risk and perspectives. **Am. J. Cardiol.** 70: 29-32.

Harenberg J, Giese C, Zimmermann R, 1988. Effect of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cholesterol level in patients with hyperlipoproteinemia. **Atherosclerosis** 74: 247-249.

Rahmi Sugihartuti

- Higgins JE, Kleinbaum AP, 1985. **Introduction to Randomized Clinical Trial Family Health International**. North Carolina, USA. p. 30.
- Kleijnen J, Knipschild P, Riet T, 1989. Garlic oil and cardiovascular risk factor. A review of evidence from human experiments with emphasis on commercially available preparation. **Br. J. Clin. Pharmac.** 28: 535-544.
- Kominato K, 1969. Studies on biological active component in garlic (*Allium sativum*). I. Thioglycoside. **Chem. Pharm. Bull.** 17(11):2193-2197.
- Kumar RVO, Banerji A, Kurup CKR and Ramasarma T, 1991. The nature of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coA reductase by garlic derived diallyl disulfide. **Biochimicaet Biophysica Acta** 1078: 219-225.
- Lawson LD, Hughes BG, 1992. Characterization of the formation of allicin and other thiosulfinate from garlic. **Planta Med.** 58: 345-350.
- Mayes PA, 1990. Bioenergetics and the metabolism of carbohydrates and lipids. In: Murray RK *et al.* (Editor). **Harper's Biochemistry** 22nd Ed. Appleton and Lange. Conecticut. p. 218- 260.
- Menotti A, Scanga M, Morisi G, 1994. Serum triglycerides in the prediction of coronary artery disease (an Italian Experience). **Am. J. Cardiol.** 70: 29-32.
- Mei LWC and Johnson MA, 1980. Effect of garlic carbohydrate metabolism and lipid synthesis in rats. **J. Nutr.** 110: 931-936.
- Miller E, 1990. HDL metabolism and its role lipid transport. **Eur. Heart J.** 11: 1-3.
- Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD, 1977. The tromso heart. Study: High density lipoprotein and coronary heart disease: A prospective case control study. **Lancet** 1: 968-8.
- Nitiyanant WS, Ploybutr S, Wasuwat S, Tandhanand S, 1987. Effect of dried powder extract, water soluble of garlic (*Allium sativum*) on cholesterol, trygliceride and high density lipoprotein in the blood. **J. Med. Ass. Thailand** 11(70): 646-648.

Rahmi Sugihartuti

- O'Brien KD, Chart A, 1994. The biology of artery val in atherogenesis. **Med. Clin. North. Am.** 78:41-67.
- Palungkun R, 1992. Bawang Putih Dataran Rendah. **Penebar Swadaya** 1-8.
- Pratanu S, 1995. Regresi Ateroskerosis. **Cermin Dunia Kedokteran** 102: 14-18.
- Purseglove JW, 1985. **Tropical Crops: Monocotyledons. English Language Book society** . Longmam Singapore publiser Ltd. Singapore.
- Qureshi AA, Din ZZ, abuirmeileh N, Burger WC, Ahmad Y and Elson CE, 1983. Suppresion of avian hepatic lipid metabols by solvent extract of garlic: Impac on serum lipid. **J. Nutr.** 113: 1746-1755.
- Rifkind BU, 1990. High density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease: Survey of the evidence. **Am. J. Cardiol.** 66:3A-6A.
- Ross R, 1986. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. **N. Eng. J. Med.** pp. 314-488-500.
- Schultz RM, 1986. Protein II. Physiological Protein in Devlin T (Editor) **Texbook of Biochemistry with Clinical Correlation** 2nd Ed. Willey Medical publishing New york. p. 97-103.
- Sendl AM, Schliack M, Loser R, Stanislaus F and Wagner H, 1992. Inhibition of cholesterol synthesis *in vitro* by extracts and isolated compounds prepared from garlic and wild garlic. **Atherosclerosis** 94: 79-95.
- Seymor CA, Byrne CD, 1993. Triglycerides and disease. **Postgrad. Med. J.** 69: 679-95.
- Simons LA, 1992. Triglycerid levels and the risk of coronary artery disease: A view from Australia. **Am. J. Cardiol.** 70: 14H-18H.
- Simon BC, Haudenschild CC, Cohen RA, Palacino J, 1993. Preservation of endothelium dependent relaxation in atherosclerotic rabbit aorta by probucol. **J. Cardiovasc. Pharmacol.** 21(6): 893-901.

Rahmi Sugihartuti

- Slyper AH, 1994. Low density lipoprotein density and atherosclerosis. Unraveling the connection. **JAMA** 272: 305-8.
- Sodimu O, Joseph PK and Augusti KT, 1984. Certain biochemical effect of garlic oil on rats maintained on high fat-high cholesterol diet. **Experientia** 40: 78-79.
- Steel RGI and Torrie JH, 1981. **Principles and Procedures a Statistic**. 2nd Ed. McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo.
- Weber ND, Andersen DO, North JA, Murray BK, Lawson LD, Hughes BG, 1991. *In vitro* virucidal effects of *Allium sativum* (garlic) extract and compounds. **Planta Med.** 58: 417-423.
- Witztum JL, 1993. Role of oxidided low density lipoprotein in atherogenesis. **Br. Heart J.** 69: 512-518.
- Zacharias NT, Sebastian KL, Philip B, Augusti T, 1980. Hypogycemic and hypolipidemic effects of garlic in sucrose fed rabbits. **Ind. J. Physiol. Pharmac.** 24(2):151-154.
- Zemel PC, Sowers JR, 1990. Relation between lipids and atherosclerosis: Epidemiologic evidence and clinical implication. **Am. J. Cardiol.** 66: 71-121.

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 1: Rumus Penentuan Jumlah Sampel Penelitian

Jumlah sampel (ulangan) dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut (Higgins, 1985)

$$n = \frac{1}{(1 - f)} \times \frac{2 (Z\alpha + Z\beta)^2 Sc^2}{(xc - xt)^2}$$

α = 5 %

β = 10 %

$Z\alpha$ = tingkat kemaknaan (kesalahan tipe I)

$Z\beta$ = kesalahan tipe II

n = jumlah sampel

f = proporsi yang gagal

sc = simpangan baku kontrol

xc = nilai rata-rata kelompok kontrol

xt = nilai rata-rata kelompok perlakuan

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 2. Komposisi Diet Standar Formula ITB

(untuk pembuatan 10 kg makanan)

Tepung jagung	2,5 kg
Tepung terigu	3,4 kg
Kacang hijau	1,4 kg
Tepung ikan	1,6 kg
Lemak babi	0,8 kg
Vitamin dari Roche	40,0 g
Ca pantotenat	2,4 g
Vitamin B1	0,48 g
Vitamin B2	1,2 g
Vitamin B6	0,4 g
Nikotinamid	12,0 g
Kolin bitratrat	45,6 g

Vitamin dari Roche tiap gram mengandung :

Vitamin A	100.000 UI
Vitamin D	10.000 UI
Vitamin B2	50 mg
Vitamin E	80 UI

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 3. Data Kadar Kolesterol (mg/dl)

Kelompok	Ulangan							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A:PS	86	99	85	92	96	83	80	90
B:PS+Kolesterol	150	170	148	165	154	142	173	168
C:PS+Kol.+EBP 1 ml	140	155	142	160	130	129	150	145
D:PS+Kol.+EBP 2 ml	100	120	105	117	124	102	111	130
E:PS+Kol.+EBP 3 ml	98	110	118	106	90	121	119	104
F:PS+Kol.+Lovastatin	74	88	90	86	94	100	95	110

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 4. Analisis Statistik Kadar Kolesterol

Descriptives

			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Kolesterol	Perlakuan	A	8	88.88	6.56	2.32	80	99
		B	8	158.75	11.65	4.12	142	173
		C	8	143.88	11.05	3.91	129	160
		D	8	113.63	10.89	3.85	100	130
		E	8	108.25	10.94	3.87	90	121
		F	8	92.13	10.56	3.73	74	110
		Total	48	117.58	27.77	4.01	74	173

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Kolesterol	Between Groups	31688.167	5	6337.633	58.456	.000
	Within Groups	4553.500	42	108.417		
	Total	36241.667	47			

Rahmi Sugihartuti

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kolesterol
Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
A	B	-69.88*	5.206	.000	-85.42	-54.33
	C	-55.00*	5.206	.000	-70.54	-39.46
	D	-24.75*	5.206	.000	-40.29	-9.21
	E	-19.38*	5.206	.007	-34.92	-3.83
	F	-3.25	5.206	.989	-18.79	12.29
B	A	69.88*	5.206	.000	54.33	85.42
	C	14.88	5.206	.068	-.67	30.42
	D	45.13*	5.206	.000	29.58	60.67
	E	50.50*	5.206	.000	34.96	66.04
	F	66.63*	5.206	.000	51.08	82.17
C	A	55.00*	5.206	.000	39.46	70.54
	B	-14.88	5.206	.068	-30.42	.67
	D	30.25*	5.206	.000	14.71	45.79
	E	35.63*	5.206	.000	20.08	51.17
	F	51.75*	5.206	.000	36.21	67.29
D	A	24.75*	5.206	.000	9.21	40.29
	B	-45.13*	5.206	.000	-60.67	-29.58
	C	-30.25*	5.206	.000	-45.79	-14.71
	E	5.38	5.206	.904	-10.17	20.92
	F	21.50*	5.206	.002	5.96	37.04
E	A	19.38*	5.206	.007	3.83	34.92
	B	-50.50*	5.206	.000	-66.04	-34.96
	C	-35.63*	5.206	.000	-51.17	-20.08
	D	-5.38	5.206	.904	-20.92	10.17
	F	16.13*	5.206	.038	.58	31.67
F	A	3.25	5.206	.989	-12.29	18.79
	B	-66.63*	5.206	.000	-82.17	-51.08
	C	-51.75*	5.206	.000	-67.29	-36.21
	D	-21.50*	5.206	.002	-37.04	-5.96
	E	-16.13*	5.206	.038	-31.67	-5.8

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 5. Data Kadar HDL (mg/dl)

Kelompok	Ulangan							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A:PS	55	65	64	58	75	64	63	55
B:PS+Kolesterol	47	52	49	50	41	45	40	55
C:PS+Kol.+EBP 1 ml	48	54	40	52	49	45	50	57
D:PS+Kol.+EBP 2 ml	50	51	47	59	55	43	41	48
E:PS+Kol.+EBP 3 ml	68	57	43	54	60	45	40	49
F:PS+Kol.+Lovastatin	58	54	52	55	61	54	51	50

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 6. Analisis Statistik Kadar HDL

Descriptives

			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
HDL	Perlakuan	A	8	62.38	6.55	2.31	55	75
		B	8	47.38	5.21	1.84	40	55
		C	8	49.38	5.29	1.87	40	57
		D	8	50.00	5.92	2.09	41	59
		E	8	52.00	9.50	3.36	40	68
		F	8	54.38	3.66	1.29	50	61
		Total	48	52.46	7.77	1.12	40	75

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
HDL	Between Groups	1182.917	5	236.583	5.997	.000
	Within Groups	1657.000	42	39.452		
	Total	2839.917	47			

Rahmi Sugihartuti

Multiple Comparisons

Dependent Variable: HDL

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
A	B	15.00*	3.141	.000	5.62	24.38
	C	13.00*	3.141	.002	3.62	22.38
	D	13.13*	3.141	.002	3.75	22.50
	E	10.38*	3.141	.022	1.00	19.75
	F	8.00	3.141	.134	-1.38	17.38
B	A	-15.00*	3.141	.000	-24.38	-5.62
	C	-2.00	3.141	.988	-11.38	7.38
	D	-1.88	3.141	.991	-11.25	7.50
	E	-4.63	3.141	.683	-14.00	4.75
	F	-7.00	3.141	.247	-16.38	2.38
C	A	-13.00*	3.141	.002	-22.38	-3.62
	B	2.00	3.141	.988	-7.38	11.38
	D	.13	3.141	1.000	-9.25	9.50
	E	-2.63	3.141	.959	-12.00	6.75
	F	-5.00	3.141	.608	-14.38	4.38
D	A	-13.13*	3.141	.002	-22.50	-3.75
	B	1.88	3.141	.991	-7.50	11.25
	C	-.13	3.141	1.000	-9.50	9.25
	E	-2.75	3.141	.950	-12.13	6.63
	F	-5.13	3.141	.583	-14.50	4.25
E	A	-10.38*	3.141	.022	-19.75	-1.00
	B	4.63	3.141	.683	-4.75	14.00
	C	2.63	3.141	.959	-6.75	12.00
	D	2.75	3.141	.950	-6.63	12.13
	F	-2.38	3.141	.973	-11.75	7.00
F	A	-8.00	3.141	.134	-17.38	1.38
	B	7.00	3.141	.247	-2.38	16.38
	C	5.00	3.141	.608	-4.38	14.38
	D	5.13	3.141	.583	-4.25	14.50
	E	2.38	3.141	.973	-7.00	11.75

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 7. Data Kadar LDL (mg/dl)

Kelompok	Ulangan							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A:PS	47	55	35	43	51	45	50	40
B:PS+Kolesterol	64	71	52	55	58	50	67	62
C:PS+Kol.+EBP 1 ml	62	65	55	75	51	48	57	54
D:PS+Kol.+EBP 2 ml	49	53	55	63	55	51	44	67
E:PS+Kol.+EBP 3 ml	47	56	60	51	47	63	54	46
F:PS+Kol.+Lovastatin	48	49	53	40	51	61	48	52

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 8. Analisis Statistik Kadar LDL

Descriptives

			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
LDL	Perlakuan	A	8	45.75	6.43	2.27	35	55
		B	8	59.88	7.40	2.61	50	71
		C	8	58.38	8.68	3.07	48	75
		D	8	54.63	7.41	2.62	44	67
		E	8	53.00	6.37	2.25	46	63
		F	8	50.25	5.90	2.09	40	61
		Total	48	53.65	8.26	1.19	35	75

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
LDL	Between Groups	1091.354	5	218.271	4.341	.003
	Within Groups	2111.625	42	50.277		
	Total	3202.979	47			

Rahmi Sugihartuti

Multiple Comparisons

Dependent Variable: LDL

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
A	B	-14.13*	3.545	.003	-24.71	-3.54
	C	-12.63*	3.545	.011	-23.21	-2.04
	D	-8.88	3.545	.146	-19.46	1.71
	E	-7.25	3.545	.335	-17.83	3.33
	F	-4.50	3.545	.800	-15.08	6.08
B	A	14.13*	3.545	.003	3.54	24.71
	C	1.50	3.545	.998	-9.08	12.08
	D	5.25	3.545	.678	-5.33	15.83
	E	6.88	3.545	.394	-3.71	17.46
	F	9.63	3.545	.093	-.96	20.21
C	A	12.63*	3.545	.011	2.04	23.21
	B	-1.50	3.545	.998	-12.08	9.08
	D	3.75	3.545	.895	-6.83	14.33
	E	5.38	3.545	.656	-5.21	15.96
	F	8.13	3.545	.220	-2.46	18.71
D	A	8.88	3.545	.146	-1.71	19.46
	B	-5.25	3.545	.678	-15.83	5.33
	C	-3.75	3.545	.895	-14.33	6.83
	E	1.63	3.545	.997	-8.96	12.21
	F	4.38	3.545	.818	-6.21	14.96
E	A	7.25	3.545	.335	-3.33	17.83
	B	-6.88	3.545	.394	-17.46	3.71
	C	-5.38	3.545	.656	-15.96	5.21
	D	-1.63	3.545	.997	-12.21	8.96
	F	2.75	3.545	.970	-7.83	13.33
F	A	4.50	3.545	.800	-6.08	15.08
	B	-9.63	3.545	.093	-20.21	.96
	C	-8.13	3.545	.220	-18.71	2.46
	D	-4.38	3.545	.818	-14.96	6.21
	E	-2.75	3.545	.970	-13.33	7.83

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 9. Data Kadar Trigliserida (mg/dl)

Kelompok	Ulangan							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A:PS	77	64	80	73	79	88	67	81
B:PS+Kolesterol	104	91	80	86	93	126	111	97
C:PS+Kol.+EBP 1 ml	98	87	73	100	112	95	91	89
D:PS+Kol.+EBP 2 ml	78	90	83	94	97	108	89	71
E:PS+Kol.+EBP 3 ml	82	80	91	103	86	76	93	74
F:PS+Kol.+Lovastatin	88	79	83	72	84	82	80	86

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 10. Analisis Statistik Kadar Trigliserida

Descriptives

			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
TG	Perlakuan	A	8	76.13	7.83	2.77	64	88
		B	8	98.50	14.78	5.23	80	126
		C	8	93.13	11.31	4.00	73	112
		D	8	88.75	11.54	4.08	71	108
		E	8	85.63	9.69	3.43	74	103
		F	8	81.75	4.92	1.74	72	88
		Total	48	87.31	12.35	1.78	64	126

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
TG	Between Groups	2559.688	5	511.938	4.661	.002
	Within Groups	4612.625	42	109.824		
	Total	7172.313	47			

Rahmi Sugihartuti

Multiple Comparisons

Dependent Variable: TG

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
A	B	-22.38*	5.240	.001	-38.02	-6.73
	C	-17.00*	5.240	.026	-32.64	-1.36
	D	-12.63	5.240	.176	-28.27	3.02
	E	-9.50	5.240	.469	-25.14	6.14
	F	-5.63	5.240	.889	-21.27	10.02
B	A	22.38*	5.240	.001	6.73	38.02
	C	5.38	5.240	.907	-10.27	21.02
	D	9.75	5.240	.440	-5.89	25.39
	E	12.88	5.240	.161	-2.77	28.52
	F	16.75*	5.240	.030	1.11	32.39
C	A	17.00*	5.240	.026	1.36	32.64
	B	-5.38	5.240	.907	-21.12	10.27
	D	4.38	5.240	.959	-11.27	20.02
	E	7.50	5.240	.708	-8.14	23.14
	F	11.38	5.240	.273	-4.27	27.02
D	A	12.63	5.240	.176	-3.02	28.27
	B	-9.75	5.240	.440	-25.39	5.89
	C	-4.38	5.240	.959	-20.02	11.27
	E	3.13	5.240	.991	-12.52	18.77
	F	7.00	5.240	.764	-8.64	22.64
E	A	9.50	5.240	.469	-6.14	25.14
	B	-12.88	5.240	.161	-28.52	2.77
	C	-7.50	5.240	.708	-23.14	8.14
	D	-3.13	5.240	.991	-18.77	12.52
	F	3.88	5.240	.976	-11.77	19.52
F	A	5.63	5.240	.889	-10.02	21.27
	B	-16.75*	5.240	.030	-32.39	-1.11
	C	-11.38	5.240	.273	-27.02	4.27
	D	-7.00	5.240	.764	-22.64	8.64
	E	-3.88	5.240	.976	-19.52	11.77

* The mean difference is significant at the .05 level.

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 11. Data Tebal Dinding Aorta (mikron)

Kelompok	Ulangan							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A:PS	66	54	48	60	54	60	54	60
B:PS+Kolesterol	120	108	96	84	120	96	84	108
C:PS+Kol.+EBP 1 ml	84	72	72	84	72	60	78	84
D:PS+Kol.+EBP 2 ml	72	84	60	78	66	84	72	72
E:PS+Kol.+EBP 3 ml	78	84	60	72	60	60	84	72
F:PS+Kol.+Lovastatin	84	72	78	66	60	84	60	72

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 12. Analisis Statistik Tebal Dinding Aorta

Descriptives

			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Tebal	Perlakuan	A	8	57.00	5.55	1.96	48	66
		B	8	102.00	14.34	5.07	84	120
		C	8	75.75	8.45	2.99	60	84
		D	8	73.50	8.33	2.95	60	84
		E	8	71.25	10.36	3.66	60	84
		F	8	72.00	9.62	3.40	60	84
		Total	48	75.25	16.42	2.37	48	120

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Tebal	Between Groups	8628.000	5	1725.600	17.935	.000
	Within Groups	4041.000	42	96.214		
	Total	12669.000	47			

Rahmi Sugihartuti

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Tebal

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
A	B	-45.00*	4.904	.000	-59.64	-30.36
	C	-18.75*	4.904	.005	-33.39	-4.11
	D	-16.50*	4.904	.019	-31.14	-1.86
	E	-14.25	4.904	.060	-28.89	.39
	F	-15.00*	4.904	.042	-29.64	-.36
B	A	45.00*	4.904	.000	30.36	59.64
	C	26.25*	4.904	.000	11.61	40.89
	D	28.50*	4.904	.000	13.86	43.14
	E	30.75*	4.904	.000	16.11	45.39
	F	30.00*	4.904	.000	15.36	44.64
C	A	18.75*	4.904	.005	4.11	33.39
	B	-26.25*	4.904	.000	-40.89	-11.61
	D	2.25	4.904	.997	-12.39	16.89
	E	4.50	4.904	.940	-10.14	19.14
	F	3.75	4.904	.972	-10.89	18.39
D	A	16.50*	4.904	.019	1.86	31.14
	B	-28.50*	4.904	.000	-43.14	-13.86
	C	-2.25	4.904	.997	-16.89	12.39
	E	2.25	4.904	.997	-12.39	16.89
	F	1.50	4.904	1.000	-13.14	16.14
E	A	14.25	4.904	.060	-.39	28.89
	B	-30.75*	4.904	.000	-45.39	-16.11
	C	-4.50	4.904	.940	-19.14	10.14
	D	-2.25	4.904	.997	-16.89	12.39
	F	-.75	4.904	1.000	-15.39	13.89
F	A	15.00*	4.904	.042	.36	29.64
	B	-30.00*	4.904	.000	-44.64	-15.36
	C	-3.75	4.904	.972	-18.39	10.89
	D	-1.50	4.904	1.000	-16.14	13.14
	E	.75	4.904	1.000	-13.89	15.39

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Rahmi Sugihartuti

Lampiran 13. Analisis Statistik Hubungan antara Kadar Kolesterol,
LDL, HDL, Trigliserida dengan Tebal Dinding Aorta

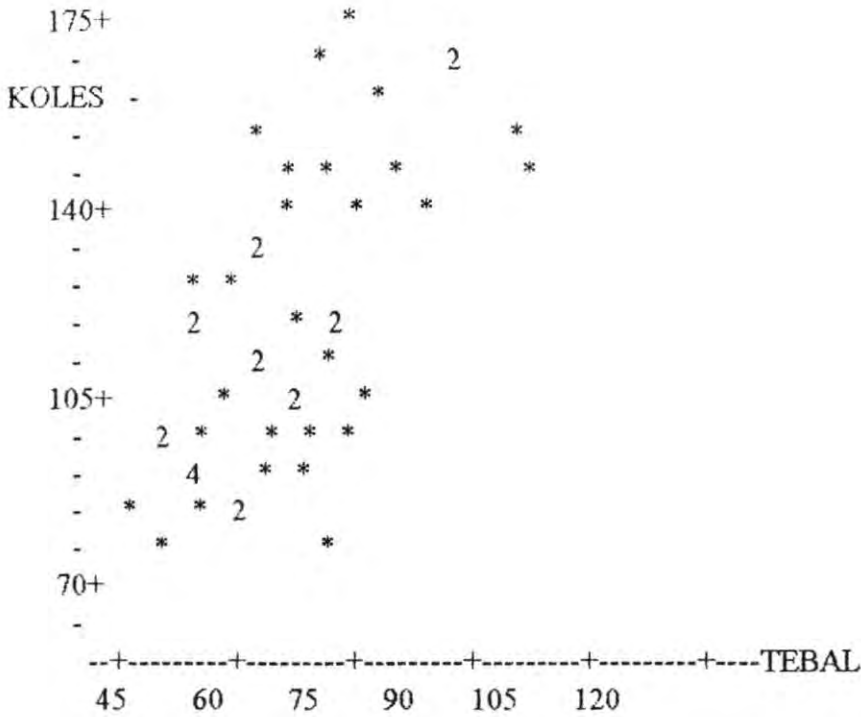
ROW KOLES HDL LDL TG TEBAL

1	86	55	47	77	66	25	100	50	49	78	72
2	99	65	55	64	54	26	120	51	53	90	84
3	85	64	35	80	48	27	105	47	55	83	60
4	92	58	43	73	60	28	117	59	63	94	78
5	96	75	51	79	54	29	124	55	55	97	66
6	83	64	45	88	60	30	102	43	51	108	84
7	80	63	50	67	54	31	111	41	44	89	72
8	90	55	40	81	60	32	130	48	67	71	72
9	150	47	64	104	120	33	98	68	47	82	78
10	170	52	71	91	108	34	110	57	56	80	84
11	148	49	52	80	96	35	118	43	60	91	60
12	165	50	55	86	84	36	106	54	51	103	72
13	154	41	58	93	120	37	90	60	47	86	60
14	142	45	50	126	96	38	121	45	63	76	60
15	173	40	67	111	84	39	119	40	54	93	84
16	168	55	62	97	108	40	104	49	46	74	72
17	140	48	62	98	84	41	74	58	48	88	84
18	155	54	65	87	72	42	88	54	49	79	72
19	142	40	55	73	72	43	90	52	53	83	78
20	160	52	75	100	84	44	86	55	40	72	66
21	130	49	51	112	72	45	94	61	51	84	60
22	129	45	48	95	60	46	100	54	61	82	84
23	150	50	57	91	78	47	95	51	48	80	60
24	145	57	54	89	84	48	110	50	52	86	72

	KOLES	HDL	LDL	TG
HDL	-0.495			
LDL	0.715	-0.305		
TG	0.491	-0.394	0.284	
TEBAL	0.655	-0.401	0.498	0.496

Rahmi Sugihartuti

MTB > plot c1 c5



MTB > regr c5 1 c1

The regression equation is

$$TEBAL = 29.7 + 0.387 \text{ KOLES}$$

Predictor	Coef	Stdev	t-ratio	p
Constant	29.721	7.955	3.74	0.001
KOLES	0.38721	0.06588	5.88	0.000

s = 12.54 R-sq = 42.9% R-sq(adj) = 41.6%

Analysis of Variance

SOURCE	DF	SS	MS	F	p
Regression	1	5433.7	5433.7	34.55	0.000
Error	46	7235.3	157.3		
Total	47	12669.0			

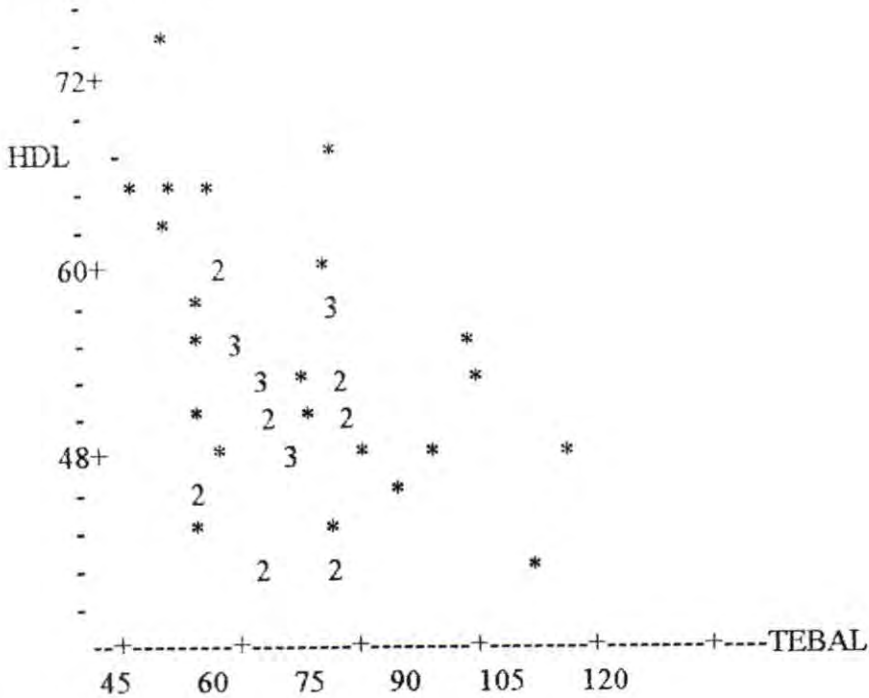
Unusual Observations

Obs.	KOLES	TEBAL	Fit	Stdev.Fit	Residual	St.Resid
9	150	120.00	87.80	2.80	32.20	2.63R
13	154	120.00	89.35	3.01	30.65	2.52R
41	74	84.00	58.37	3.39	25.63	2.12R

R denotes an obs. with a large st. resid.



MTB > plot c2 c5



MTB > regr c5 1 c2

The regression equation is

$$TEBAL = 120 - 0.847 HDL$$

Predictor	Coef	Stdev	t-ratio	p
Constant	119.68	15.13	7.91	0.000
HDL	-0.8470	0.2853	-2.97	0.005

s = 15.20 R-sq = 16.1% R-sq(adj) = 14.3%

Analysis of Variance

SOURCE	DF	SS	MS	F	p
Regression	1	2037.5	2037.5	8.82	0.005
Error	46	10631.5	231.1		
Total	47	12669.0			

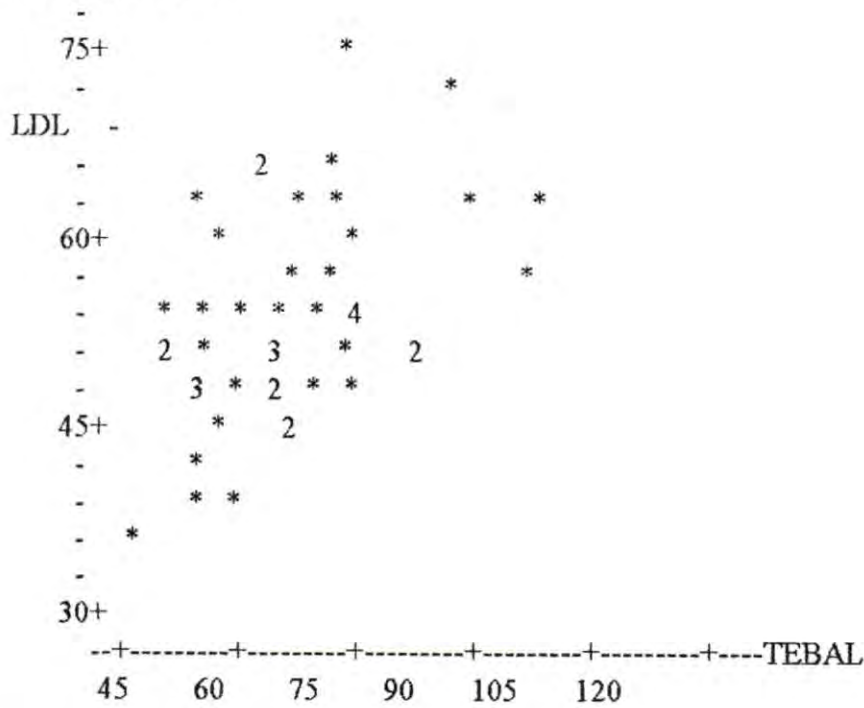
Unusual Observations

Obs.	HDL	TEBAL	Fit	Stdev.Fit	Residual	St.Resid
5	75.0	54.00	56.16	6.79	-2.16	-0.16 X
9	47.0	120.00	79.87	2.69	40.13	2.68R
10	52.0	108.00	75.64	2.20	32.36	2.15R
13	41.0	120.00	84.96	3.94	35.04	2.39R
16	55.0	108.00	73.10	2.31	34.90	2.32R

R denotes an obs. with a large st. resid.

X denotes an obs. whose X value gives it large influence.

MTB > plot c3 c5



MTB > regr c5 1 c3

The regression equation is

$$TEBAL = 22.1 + 0.991 LDL$$

Predictor	Coef	Stdev	t-ratio	p
Constant	22.07	13.79	1.60	0.116
LDL	0.9913	0.2542	3.90	0.000

s = 14.39 R-sq = 24.8% R-sq(adj) = 23.2%

Analysis of Variance

SOURCE	DF	SS	MS	F	p
Regression	1	3147.8	3147.8	15.21	0.000
Error	46	9521.2	207.0		
Total	47	12669.0			

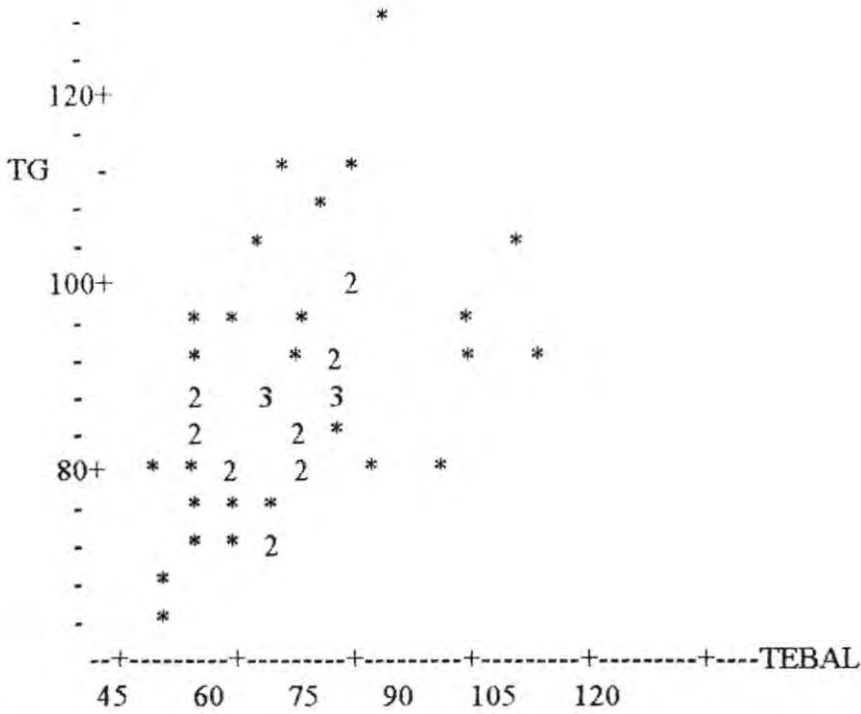
Unusual Observations

Obs.	LDL	TEBAL	Fit	Stdev.Fit	Residual	St.Resid
3	35.0	48.00	56.77	5.17	-8.77	-0.65 X
9	64.0	120.00	85.51	3.35	34.49	2.46R
13	58.0	120.00	79.57	2.35	40.43	2.85R
20	75.0	84.00	96.42	5.81	-12.42	-0.94 X

R denotes an obs. with a large st. resid.

X denotes an obs. whose X value gives it large influence.

MTB > plot c4 c5



MTB > regr c5 1 c4

The regression equation is

$$\text{TEBAL} = 17.7 + 0.659 \text{ TG}$$

Predictor	Coef	Stdev	t-ratio	p
Constant	17.70	15.00	1.18	0.244
TG	0.6591	0.1702	3.87	0.000

s = 14.41 R-sq = 24.6% R-sq(adj) = 23.0%

Analysis of Variance

SOURCE	DF	SS	MS	F	p
Regression	1	3115.7	3115.7	15.00	0.000
Error	46	9553.3	207.7		
Total	47	12669.0			

Unusual Observations

Obs.	TG	TEBAL	Fit	Stdev.Fit	Residual	St.Resid
9	104	120.00	86.25	3.52	33.75	2.42R
10	91	108.00	77.68	2.17	30.32	2.13R
13	93	120.00	79.00	2.29	41.00	2.88R
14	126	96.00	100.75	6.90	-4.75	-0.38 X

R denotes an obs. with a large st. resid.

X denotes an obs. whose X value gives it large influence.