

**PERBANDINGAN PROFIL LIPID DAN PERKEMBANGAN LESI
ATEROSKLEROSIS PADA TIKUS WISTAR YANG DIBERI DIET
PERASAN PARE DENGAN DIET PERASAN PARE DAN STATIN**

*(The Comparison of Lipid Profile and The Progression of Atherosclerotic Lesion
between Momordica Charantia Juice Dietary with and without Statin on Wistar Rats)*



Tesis

**untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

Maria Ema Lestari Lamanepa

G4A003030

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
Desember, 2005**

TESIS**PERBANDINGAN PROFIL LIPID DAN PERKEMBANGAN LESI
ATEROSKLEROSIS PADA TIKUS WISTAR YANG DIBERI DIET
PERASAN PARE DENGAN DIET PERASAN PARE DAN STATIN**

disusun oleh :

Maria Ema Lestari Lamanepa

G4A003030

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 19 Desember 2005
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

Prof.Dr.dr.H.Tjahjono, Sp.PA(K),FIAC
NIP. 130 368 076

dr. Awal Prasetyo, M.Kes
NIP. 132 163 893

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana Universitas Diponegoro

Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA (K)
NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 19 Desember 2005

Maria Ema Lestari Lamanepa

G4A003030

RIWAYAT HIDUP

Nama : Maria Ema Lestari Lamanepa
 Jenis Kelamin : Perempuan
 Tempat Lahir : Larantuka, Flores Timur, NTT, Indonesia
 Tanggal Lahir : 2 Maret 1965
 Kewarganegaraan : Indonesia
 Status Perkawinan : Menikah dengan Florentinus Janu Hardjoko
 Anak : Julian Setio Wicaksono (10th), Julius Satrio Wibisono(10th)

ALAMAT :
 Kantor : Jurusan Kesehatan Gigi - Politeknik Kesehatan Semarang
 Jl. Tirto Agung – Pedalangan, Banyumanik, Semarang
 Rumah : Jl. Karangrejo IV no 2, Banyumanik, Semarang,
 Telp.74778803

POSISI SEKARANG :

1. Koordinator Akademik Jurusan Kesehatan Gigi - Politeknik Kesehatan Semarang
2. Staf Pengajar di Jurusan Kesehatan Gigi - Politeknik Kesehatan Semarang

RIWAYAT PENDIDIKAN

<u>Sekolah/Institusi</u>	<u>Lokasi</u>	<u>Ijazah</u>	<u>Bidang Ilmu</u>	<u>Tahun</u>
SDK St. Aloisius	Waiwerang, Flotim	Berijazah		1971-1976
SMPN Lamahala	Waiwerang, Flotim	Berijazah		1977-1980
SMA Suryamandala	Waiwerang, Flotim	Berijazah		1980-1983
FKG – UGM	Yogyakarta	Berijazah	Kedokteran Gigi	1983-1989

RIWAYAT PEKERJAAN :

1. Dokter Gigi di RSUD Ende dan Puskesmas Kota Ende, Flores, NTT, sejak Maret 1990 sd 1991
2. Dokter Gigi Puskesmas Kota Ende Flores NTT, sejak 1991 – 1992
3. Dokter Gigi Puskesmas Tomo dan Puskesmas Ujung Berung, Kabupaten Sumedang Propinsi Jawa Barat, 1993 – 1994
4. Staf P2MOM Depkes Kodya Surabaya, Jawa Timur, 1994 – 1997
5. Staf Pengajar di SPRG Manado, Sulawesi Utara, 1997 – 2001
6. Staf Pengajar di Jurusan Kesehatan Gigi - Politeknik Kesehatan Semarang, 2001 sampai sekarang
7. Koordinator Akademik Jurusan Kesehatan Gigi - Politeknik Kesehatan Semarang, 2002 sampai sekarang

PUBLIKASI :

Effektifitas Pelaksanaan Uji Coba Klinik Mandiri Promotif Preventif Kesehatan Gigi dan Mulut dalam Peningkatan Status Kesehatan Gigi dan Mulut, MIGKI, Vol V No.9 April 2003 (Peneliti Utama)

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke Hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, karena atas rahmat, karunia, berkat, dan penyertaanNya, tesis ini akhirnya dapat selesai disusun.

Proses penyusunan tesis ini tak lepas dari bantuan, bimbingan, dorongan dan motivasi dari pembimbing, para dosen, bagian akademik dan administrasi, serta teman-teman mahasiswa dari Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Terima kasih dan penghargaan terutama kami berikan kepada pembimbing utama, Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, SpPA(K),FIAC dan pembimbing kedua, dr. Awal Prasetyo, M.Kes, atas bantuan, perhatian, bimbingan, arahan dan dorongan yang diberikan kepada penulis.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada para penguji drg. Henry Setyawan, MSc, dr. Parno Widjoyo Sp.FK, dr. Pudjadi, SU, dan kepada para nara sumber dr. Lisyani Suromo, Sp.PK, dr. Indra Widjaya, Sp.PA, atas pertanyaan, diskusi, masukan, kritik dan saran perbaikan sehingga tesis ini semakin baik.

Penulis juga mengucapkan terima kasih secara khusus kepada Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA (K) dan kepada dr. Edi Dharmana, PhD, Sp.ParK dan atas perhatian, dorongan, dan masukan untuk perbaikan tesis ini.

Terima kasih kepada Ketua bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang dr. Bambang Endro Putranto, Sp.PA, dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, bagian administrasi PA FK UNDIP, kepada Kepala Bagian Faal FK. UGM

dr. Suwono, Pak Mulyono, Bu Ina, PA FK UGM Pak Nadir, UPHP UGM Bu Sri Mulyono, Pak Sugito dan kepada Pak Yuli di Bagian PAU UGM, Bu Hartini dan Pak Dukut.

Kepada Almahrum Bapak Simon Nama Samon Lamanepa, terima kasih atas semangatnya yang tetap hidup dalam diri penulis, dan kepada Ibunda tercinta Regina Sutarni Lamanepa terima kasih atas kasih sayang dan doa yang tak terbatas.

Kepada keluarga tercinta, Florentinus Janu Hardjoko suami yang sabar, mendukung, dan memberi semangat, serta anak-anak Julian Setyo Wicaksono dan Julius Satrio Wibisono, terimakasih atas perhatian, pengorbanan dan doa-doa yang indah.

Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa melimpahkan berkat dan karuniaNya dalam tugas dan kehidupan sehari-hari, bagi kita semua, dan atas segala bantuan, kritik dan saran, perhatian, dukungan, kasih sayang dan doa yang diberikan kepada penulis.

Semarang, 19 Desember 2005

Penulis

**PERBANDINGAN PROFIL LIPID DAN PERKEMBANGAN LESI
ATEROSKLEROSIS PADA TIKUS WISTAR YANG DIBERI DIET
PERASAN PARE DENGAN DIET PERASAN PARE DAN STATIN**

ABSTRAK

Latar Belakang: *Statin* bekerja menurunkan kadar kolesterol darah, namun mereduksi antioksidan tubuh. Pare (*Momordica charantia*) mengandung *lectin*, *fiber*, *p-insulin* dan antioksidan, mempunyai efek antiaterogenik, diharapkan dapat memperbaiki profil lipid darah (PLD) dan menghambat perkembangan lesi aterosklerosis (PLA), dengan dan tanpa *statin*. Studi ini bertujuan membandingkan PLD dan PLA antara tikus Wistar yang setelah diinduksi aterosklerosis, perasan pare dengan dan tanpa *statin*.

Metoda: Penelitian eksperimental *randomized post-test control group*, pada 30 Wistar jantan, 20 minggu, dibagi dalam 6 kelompok, setelah diinduksi aterosklerosis. P1 dan P2 (kontrol perlakuan) diberi diet kuning telur tiga minggu dan enam minggu. P3 dan P4 diberi kuning telur dan perasan pare, tiga dan enam minggu, P5 dan P6 diberi kuning telur, perasan pare dan *statin*, tiga dan enam minggu. Dilakukan pemeriksaan PLD (kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL dan kolesterol LDL) diukur secara enzimatik, jumlah sel busa (JSB) dan ketebalan dinding aorta abdominalis (KDAA). Uji hipotesis dengan *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*.

Hasil: P3 dan P4, kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL lebih rendah dari kontrol, tetapi hanya bermakna ($p=0,009$) pada P4; kolesterol HDL lebih tinggi dari kontrol ($p>0,05$); JSB lebih sedikit, tetapi hanya bermakna ($p=0,009$) pada P4; KDAA lebih tipis ($p=0,602$) pada P3 tetapi lebih tebal ($p=0,917$) P4. P5 dan P6 kolesterol total dan LDL lebih rendah dari kontrol ($p=0.009$), trigliserida lebih rendah ($p=0.009$) hanya pada P6 dan kolesterol HDL lebih rendah dari kontrol, tetapi hanya bermakna ($p=0.009$) pada P6. JSB lebih sedikit, KDAA lebih tipis, tetapi hanya bermakna pada P6 ($p=0.009$). P5 dan P6, kolesterol total dan LDL lebih rendah dan bermakna ($p=0,009$) dari P3 dan P4; tetapi trigliserida lebih tinggi dan bermakna ($p=0.009$) pada 3 minggu, sedangkan kolesterol HDL lebih rendah secara bermakna ($p=0.009$); JSB lebih sedikit dan KDAA lebih tipis tetapi tidak bermakna.

Simpulan: P3 dan P4 memperbaiki PLD dan menurunkan JSB, tetapi KDAA lebih tipis hanya pada P3. P5 dan P6 memperbaiki PLD secara bermakna kecuali trigliserida pada P5 dan kolesterol HDL. PLA, kolesterol total dan LDL lebih baik pada P5 dan P6, tetapi trigliserida dan kolesterol HDL lebih baik pada P3 dan P4.

Kata Kunci : pare (*Momordica charantia*), *statin*, profil lipid, perkembangan lesi aterosklerosis

THE COMPARISON OF LIPID PROFILE AND THE PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS LESION BETWEEN MOMORDICA CHARANTIA JUICE DIETARY WITH AND WITHOUT STATIN ON WISTAR RATS

ABSTRACT

Background: Statin has used for hypocholesterolemic, but reduced body antioxidant. *Momordica charantia* (MC) contains lectin, fiber, p-insulin and antioxidant, have an antiatherogenic effect, was expected to decrease lipid profile and inhibit the progression of atherosclerosis lesion with and without statin. The aim for this research was to compare lipid profile (LP) and the progression of atherosclerosis lesion (PAL) between MC dietary with and without statin on atherosclerosis induced Wistar.

Material and method: Randomized post-test control group design research were done on 30 male Wistars, 20 weeks old, divided in 6 groups after induced. P1 and P2 were control fed with egg yolk three and six weeks; P3 and P4 fed with egg yolk and MC juice 3 and 6 weeks; P5 and P6 fed with egg yolk, MC juice, and statin 3 and 6 weeks. LP (total cholesterol, triglyceride, HDL-c and LDL-c) were measured enzymatically, foam cells (FC) and the thickness of abdominal aortic wall (TAAW) were measured on the HE staining tissue. The test of hypothesis used Kruskal Wallis and Mann Whitney.

Result: The study showed that P3 and P4 had lower total cholesterol, triglyceride and LDL-c than control but significant ($p=0,009$) only P4; HDL-c higher than control but not significant ($p>0,05$); FC fewer ($p=0,009$); TAAW were thinner ($p=0,602$) for P3 but thicker ($p=0,917$) for P4. P5 and P6 had lower total cholesterol, and LDL-c than control ($p=0,009$); lower triglyceride ($p=0,009$) only for P6; HDL-c lower than control, but significantly only for P6 ($p=0,009$); FC were fewer and TAAW were thinner but significant ($p=0.009$) only for P6 FC. Total cholesterol and LDL-c of P5 and P6 were lower significantly than p3 and P4, while triglyceride were higher but significant ($p=0,009$) only for 3 weeks group; HDL-c were lower significantly ($p=0,009$). FC and TAAW of P5 and P6 were better than P3 and P4 but not significant ($p>0,05$).

Conclusion: P3 and P4 improved LP and FC, but inhibited TAAW only for P3. P5 and P6 improved LP significantly, except triglyceride of P5 and HDL-c. P5 and P6 inhibited PAL and decreased total cholesterol and LDL-c better than P3 and P4, but P3 and P4 decreased triglyceride and increased HDL-c better.

Keywords: bitter melon (*Momordica charantia*), statin, lipid profile, the progression of atherosclerosis lesion

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Persetujuan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan.....	iii
Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	vi
Daftar Singkatan	viii
Daftar Isi	x
Daftar Tabel	xiv
Daftar Gambar	xv
Daftar Lampiran.....	xvi
ABSTRAK	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4. Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Induksi Adrenalin dan Kuning Telur terhadap Aterosklerosis	8
2.2 Profil Lipid dan Perkembangan Lesi Aterosklerotik	12
2.2.1 Profil Lipid.....	12
2.2.2 Kolesterol.....	17
2.3 Pare	25

2.3.1	Peran <i>Lectin</i> dalam <i>Momordica Charantia</i> terhadap Aterosklerosis.....	30
2.3.2	Peran <i>Antioksidan</i> dalam <i>Momordica Charantia</i> terhadap Aterosklerosis	30
2.3.3	Peran <i>Fiber</i> dalam <i>Momordica charantia</i> terhadap Aterosklerosis	33
2.4	Pengaruh <i>Statin</i> terhadap Aterosklerosis	33
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS		
3.1	Kerangka Teori	38
3.2	Kerangka Konsep	39
3.3	Hipotesis	40
BAB IV METODE PENELITIAN		
4.1	Rancangan Penelitian	41
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	42
4.3	Populasi dan Sampel	42
4.4	Kriteria Inklusi, Eksklusi dan <i>Drop Out</i>	43
4.5	Klasifikasi dan Definisi Operasional Variabel	43
4.6	Alat dan Bahan	46
4.7	Prosedur Penelitian	48
4.7.1	Pembuatan Ransum Pakan Standar	48
4.7.2	Injeksi Adrenalin	48
4.7.3	Pemberian Diet Kuning Telor	48
4.7.4	Pembagian Kelompok dan Pemberian Perlakuan	49
4.7.5	Pemberian Perasan Pare	50
4.7.6	Pemberian <i>Statin</i>	50
4.7.7	Pemeriksaan dan Penghitungan Profil Lipid	51
4.7.8	Penghitungan Jumlah Sel Busa	51
4.7.9	Pengukuran Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis	52
4.8	Cara Pengumpulan Data	53
4.9	Alur Penelitian	56
4.10	Analisa Data	57

4.10.1 Analisa Deskriptif	57
4.10.2 Analisa Statistik Inferensial	57
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Analisa Sampel	58
5.2 Analisa Deskriptif	58
5.2.1 Kolesterol Total	59
5.2.2 Trigliserida	61
5.2.3 Kolesterol HDL	63
5.2.4 Kolesterol LDL	65
5.2.5 Jumlah Sel Busa	67
5.2.6 Ketebalan Dinding Aorta Abdominai.....	69
5.3 Uji Hipotesa	71
5.3.1 Kolesterol Total	72
5.3.2 Trigliserida	74
5.3.3 Kolesterol HDL	76
5.3.4 Kolesterol LDL	77
5.3.5 Jumlah Sel Busa	79
5.3.6 Ketebalan Dinding Aorta Abdominai	81
BAB VI PEMBAHASAN	83
6.1. Profil Lipid dan Lesi Aterosklerosis pada Tikus dengan Diet Perasan Pare	84
6.1.1 Profil Lipid pada Tikus dengan Diet Perasan Pare	84
6.1.2 Lesi Aterosklerosis pada Tikus dengan Diet Perasan Pare	86
6.2 Profil Lipid dan Lesi Aterosklerosis pada Tikus dengan Diet Perasan Pare dan <i>Statin</i>	87
6.2.1 Profil Lipid pada Tikus dengan Diet Perasan Pare dan <i>Statin</i>	87
6.2.2 Lesi Aterosklerosis pada Tikus dengan Diet Perasan Pare dan <i>Statin</i> ..	90
6.3 Perbandingan Profil Lipid dan Perkembangan Lesi Aterosklerosis	

pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan Statin	92
6.3.1 Perbandingan Profil Lipid Pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan Statin	92
6.3.2 Perbandingan Perkembangan Lesi Aterosklerosis Pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan Statin.....	93
Keterbatasan Penelitian	95
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Simpulan	96
7.2 Saran	97
DAFTAR PUSTAKA	98
LAMPIRAN.....	102

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
Tabel 5.1 Nilai Mean, Median, dan Standar Deviasi Kadar Kolesterol Total, Triglicerida, Kolesterol HDL, Kolesterol LDL, Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta pada Kelompok Perlakuan.....	59
Tabel 5.2 Uji Beda Kadar Kolesterol Total, Triglicerida, Kolesterol HDL, Kolesterol LDL, Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta antara Dua Kelompok Perlakuan	72

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
Gambar 2.1 Skema Pengaruh Diet Kuning Telor, Perasan Pare dan Statin terhadap Profil Lipid dan Perkembangan Lesi Aterosklerosis Tikus wistar yang Diinduksi Aterosklerosis	37
Gambar 4.1 Desain Rancangan Penelitian.....	41
Gambar 5.1 Kadar Kolesterol Total Kelompok P1, P2, P3, P4, P5 dan P6....	60
Gambar 5.2 Kadar Trigliserida Kelompok P1, P2, P3, P4, P5 dan P6	62
Gambar 5.3 Kadar Kolesterol HDL Total Kelompok P1, P2, P3, P4, P5 dan P6.....	64
Gambar 5.4 Kadar Kolesterol LDL Kelompok P1, P2, P3, P4, P5 dan P6	66
Gambar 5.5 Jumlah Sel Busa Kelompok P1, P2, P3, P4, P5 dan P6.....	68
Gambar 5.6 Ketebalan Dinding Aorta Kelompok P1, P2, P3, P4, P5 dan P6	70

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Gambar Sel Busa Kelompok P1
- Lampiran 2 Gambar Sel Busa Kelompok P2
- Lampiran 3 Gambar Sel Busa Kelompok P3
- Lampiran 4 Gambar Sel Busa Kelompok P4
- Lampiran 5 Gambar Sel Busa Kelompok P5
- Lampiran 6 Gambar Sel Busa Kelompok P6
- Lampiran 7 Gambar Zona Pengukuran Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis
- Lampiran 8 Gambar Penampang Melintang Kelompok P1
- Lampiran 9 Gambar Penampang Melintang Kelompok P2
- Lampiran 10 Gambar Penampang Melintang Kelompok P3
- Lampiran 11 Gambar Penampang Melintang Kelompok P4
- Lampiran 12 Gambar Penampang Melintang Kelompok P5
- Lampiran 13 Gambar Penampang Melintang Kelompok P6
- Lampiran 14 Cara Pembuatan Perasan Pare

DAFTAR SINGKATAN

PJK	= Penyakit Jantung Koroner
SKRT	= Survei Kesehatan Rumah Tangga
HDL-C	= <i>High Density Lipoprotein-Cholesterol</i>
MAP 30	= <i>Momordica Antiviral Protein 30</i>
HIV	= <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
LDL	= <i>Low Density Lipoprotein</i>
HDL	= <i>High Density Lipoprotein</i>
VLDL	= <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
IDL	= <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
mo-LDL	= <i>mildly oxidized LDL</i>
ox-LDL	= <i>oxidized LDL</i>
LDL-oks	= <i>Low Density Lipoprotein- teroksidasi</i>
ScR	= <i>Scavenger-Resceptor</i>
CAM	= <i>Cell Adhesion Molecule</i>
VCAM	= <i>Vascular Endothelium CAM</i>
ICAM	= <i>Intercellular CAM</i>
L-selectin	= <i>Leucocyte-selectin</i>
LFA-1	= <i>Leucocyte Function Associated Integrin</i>
Mac-1	= <i>Macrofaq association integrin</i>
MPC-1	= <i>Macrophage Chemotactic Protein</i>
PAF	= <i>Platelet-Activating Factor</i>
PDGF	= <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
FGF	= <i>Fibroblast Growth Factor</i>
M-CSF	= <i>Monocyte Colony Stimulating Factor</i>
FcR	= <i>Fc (fragment crystallizable) Resceptor</i>
IUPAC	= <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>

IUB	= <i>International Union of Biochemistry</i>
FFA	= <i>Free Fatty Acid</i>
VEGF	= <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
LCAT	= <i>Lecithin Cholesterol Asiltransferase</i>
NO	= <i>Nitric Oxide</i>
AIN-93	= <i>American Institute of Nutrition 93M</i>
CHOD-PAP	= <i>Cholesterol Oksidase -PAP</i>
GPO-PAP	= <i>Gliserolphosphate Oksidase-PAP</i>
HE	= <i>Hematoxylin Eosin</i>
SD	= <i>Standar Deviasi</i>
SPSS	= <i>Statistical Product and Service Solutions</i>

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan penyakit vaskuler yang ditandai dengan pembentukan ateroma yang mempersempit lumen arteri, dan dapat menyebabkan obstruksi lumen. Gangguan aliran darah ini dapat menimbulkan iskemia dan kematian jaringan, terutama di daerah aliran arteri pada organ yang sangat sedikit kolateral seperti jantung dan otak^{1,2}. PJK merupakan manifestasi utama aterosklerosis dan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara-negara Barat³. Berdasarkan SKRT tahun 1972, PJK merupakan penyebab kematian urutan ke-11 di Indonesia, tahun 1986 menempati urutan ke-3 dan pada tahun 1992 merupakan penyebab kematian yang pertama untuk usia di atas 40 tahun⁴. Beberapa manifestasi klinik akibat aterosklerosis, antara lain; *angina*, *infark miokardial*, dan *stroke*⁵. Angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi akibat aterosklerosis menyebabkan aspek pencegahan maupun pengobatan aterosklerosis menjadi penting. Upaya pencegahan aterosklerosis dengan menggunakan obat-obat sintesis termasuk mahal, sehingga kini perlu alternatif menggunakan bahan-bahan yang berasal dari alam (*phytopharmaca*)⁶.

Diet kolesterol yang tinggi berpengaruh terhadap terjadinya aterosklerosis, baik dengan adanya jejas lain maupun tidak⁷⁻¹¹. Hiperkolesterolemia merupakan

faktor penting dalam patogenesis aterosklerosis, terutama karena kenaikan kadar LDL¹. Kadar LDL darah yang tinggi, menyebabkan meningkatnya jumlah partikel LDL yang masuk ke sub intima pembuluh darah di daerah predileksi. LDL kemudian akan ditangkap makrofag melalui pengikatan pada reseptor LDL, dan karena kapasitas makrofag untuk menangkap LDL terbatas maka jumlah partikel LDL sub intima meningkat. Akibatnya, terdapat sejumlah sisa partikel LDL yang akan dioksidasi oleh makrofag dan otot polos, menghasilkan ion mo-LDL (*mildly oxidized LDL*) dan ox-LDL (*oxidized LDL*) atau LDL-oks. LDL-oks kemudian ditangkap oleh makrofag melalui reseptor ScR (*scavenger-reseptor*) secara terus menerus dan berubah menjadi sel busa. LDL-oks bersifat sitotoksik sehingga menimbulkan kematian sel busa dan terjadi penumpukan lemak (kolesterol) ekstrasel. Kadar LDL yang tinggi dan penebalan dinding aorta abdominalis merupakan penyebab primer aterosklerosis¹.

Pare (*Momordica charantia*) mengandung beta karoten, vitamin C, vitamin E, *saponin, flavonoid, polifenol, lectin* dan *fiber*^{6,12-13}. Kandungan beta karoten, vitamin C, vitamin E, *saponin, flavonoid, polifenol* dalam pare berfungsi sebagai antioksidan kuat, dan dapat mengurangi aterosklerosis dengan cara menghambat metabolisme LDL dalam lesi aterosklerosis sekunder, lewat pencegahan oksidasi LDL. Hambatan ini ditunjukkan dengan berkurangnya sekresi molekul adesi sel vaskuler VCAM-1 pada endotel akibat pemberian antioksidan¹⁴⁻¹⁵. Selain sebagai antioksidan *flavonoid*, dan *polifenol* dalam pare berperan sebagai anti inflamasi yang dapat menghambat reaksi inflamasi, sehingga mencegah makin banyaknya makrofag yang masuk ke sub

intima, sehingga mengurangi pembentukan sel busa^{1,14}. *Lectin* dalam pare berkhasiat sebagai *antilipolytic* dan *antilipogenic* sehingga dapat mencegah terjadinya hiperkolesterolemia¹². Demikian juga kandungan *fiber* dalam pare, dapat mengikat kolesterol dalam pencernaan di usus dan dikeluarkan bersama sisa makanan, sehingga tidak menambah kadar kolesterol darah atau menghambat hiperkolesterolemia¹⁶. Beberapa studi lebih jauh mengatakan zat aktif dalam pare, v-insulin atau p-insulin yang diekstrak dari pare mempunyai efek seperti insulin menurunkan kadar glukosa darah^{6,17-19}, sedangkan insulin diketahui mempunyai efek antilipolitik²⁰. Penelitian Jayasooriya dan kawan-kawan (2000) membuktikan bahwa peningkatan dosis *freeze-dried powder* pare pada tikus dengan diet kolesterol selama 14 hari, selain menurunkan kadar glukosa serum secara konsisten, juga mempunyai sedikit pengaruh pada profil lipid kecuali peningkatan kolesterol HDL²¹.

Terdapat beberapa sediaan pare yang dikenal dan dipakai dalam penelitian yaitu; perasan (*juice*) pare segar, ekstrak, *sun dried*, dan *freeze dried powder*^{17,21}. Beberapa penelitian menggunakan penelitian perasan pare dalam menurunkan kadar gula darah adalah 6cc/kg BB kelinci²² dan 50 cc atau 100 cc¹⁷ pada manusia.

Statin adalah salah satu obat yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol darah. *Statin* mengandung *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A-reductase inhibitor* yang merupakan penghambat produksi kolesterol dengan cara menghambat kerja enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A-reductase* dalam hati lewat pengaturan produksi kolesterol, sehingga *statin* menekan produksi kolesterol oleh hati, dan akhirnya dapat mengurangi risiko serangan jantung dan

stroke^{20,23-24}. Terapi dengan *Fluvastatin* terbukti memperlambat progresivitas PJK aterosklerosis dan menurunkan insiden morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler dalam konteks pencegahan sekunder²⁵. Obat-obat *statin* bekerja mereduksi antioksidan tubuh, sedangkan senyawa *polifenol* dan *flavonoid* dalam pare merupakan antioksidan kuat yang berkhasiat anti tumor, anti alergi, anti iskemia, dan anti peradangan yang dapat mengurangi risiko penyakit jantung dan stroke¹⁴⁻²⁶. Walaupun demikian *statin* pada beberapa orang dapat menimbulkan efek samping berupa *nausea, diare, konstipasi* dan *nyeri otot*²³.

Sinergisme kerja obat *statin* dengan pare diharapkan ada pada peran pare dalam menyuplai senyawa-senyawa antioksidan bagi tubuh yang direduksi oleh obat-obat *statin*, sehingga antioksidan dapat mencegah oksidasi kolesterol dari radikal bebas, serta mencegah terjadinya aterosklerosis²⁷.

Menurut Constantinides (1994) injeksi inisial adrenalin intra vena yang dilanjutkan dengan diet kuning telur *intermitten* pada kelinci dapat menghasilkan bercak ateroma dalam waktu dua minggu^{2,7-11}. Sampel penelitian ini menggunakan tikus Wistar jantan sama seperti penelitian terdahulu, karena praktis, mudah didapat dan pola makan tikus yang omnivora, lebih mirip manusia dibanding kelinci⁷⁻¹¹. Pembentukan lesi aterosklerosis dilakukan dengan induksi adrenalin hari pertama dan diet kuning telur 5 mg pada hari kedua, setiap hari sampai dengan hari ke-14, dengan metode yang sama dengan yang dilakukan oleh Kustiah (2003)¹⁰. Tikus yang telah diinduksi aterosklerosis, pada hari ke-15 secara random dibagi dalam enam kelompok yang terdiri atas dua kelompok kontrol perlakuan yang masih diberi diet kuning telur

selama tiga minggu dan enam minggu, dua kelompok lain diberi perlakuan dengan diet perasan pare dan masih disertai kuning telur selama tiga dan enam minggu, serta dua kelompok terakhir diberi kuning telur, perasan pare dan statin selama tiga dan enam minggu. Fluvastatin direkomendasi oleh Novartis, tidak mempunyai perbedaan efek menurunkan profil lipid darah jika diberikan bersama dengan makanan atau empat jam setelah makan, oleh karena itu jarak pemberian perasan pare dan statin dalam penelitian ini adalah empat jam.

Penelitian ini merupakan penelitian eksploratif atau *screening* obat asli Indonesia, pare²⁸ pada lesi aterosklerosis dengan pengamatan pada profil lipid dan gambaran patologi anatominya. Penelitian ini merupakan suatu penelitian payung yang mengukur variabel yang sama pada 10 kelompok eksperimen dengan perlakuan; diet kuning telur, diet perasan pare, diet kuning telur dengan perasan pare, diet kuning telur beserta perasan pare dan *statin*, dan diet kuning telur dengan *statin*. Masing-masing perlakuan diamati pada akhir minggu ketiga dan keenam, dengan menggunakan dosis tunggal kuning telur, perasan pare, dan *statin*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, maka rumusan masalah ini adalah:

- a) Apakah pemberian perasan pare dapat memperbaiki profil lipid serum (menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan kadar kolesterol LDL, serta meningkatkan kolesterol HDL) dan menghambat perkembangan lesi aterosklerosis pada aorta abdominalis tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis?

- b) Apakah pemberian perasan pare ditambah *statin* dapat memperbaiki profil lipid serum (menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan kadar kolesterol LDL, serta meningkatkan kolesterol HDL) dan menghambat perkembangan lesi aterosklerosis pada aorta abdominalis tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis?
- c) Apakah terdapat perbedaan profil lipid serum (kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol HDL, dan kolesterol LDL) dan perkembangan lesi aterosklerosis dinding aorta abdominalis antara pemberian perasan pare saja dibanding perasan pare ditambah *statin* pada tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan adanya perbedaan profil lipid serum (kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL, dan kolesterol LDL) dan perkembangan lesi aterosklerosis dinding aorta abdominalis antara pemberian perasan pare saja dibanding perasan pare ditambah *statin* pada tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a) Mengukur profil lipid serum dan jumlah sel busa serta ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis dan diberi diet perasan pare.

- b) Mengukur profil lipid serum dan jumlah sel busa serta ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis dan diberi diet perasan pare ditambah *statin*.
- c) Membandingkan perbedaan profil lipid serum dan perkembangan lesi aterosklerosis dinding aorta abdominalis antara tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis dan diberi perasan pare saja dengan yang diberi perasan pare ditambah *statin*.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan obat asli Indonesia, pare, dan merupakan langkah awal bagi dasar penelitian selanjutnya tentang peran pare dalam memperbaiki profil lipid serum dan perkembangan lesi aterosklerosis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Induksi Adrenalin dan Kuning Telur terhadap Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah suatu penyakit vaskuler yang kompleks, banyak bentuk, bersifat kronik dan progresif pada arteri besar dan medium yang dengan lambat tetapi pasti dapat menyumbat dinding pembuluh darah terutama pada dinding pembuluh darah tempat percabangan atau kelokan. Penyebab aterosklerosis selain genetik juga karena faktor lingkungan seperti kebiasaan makan makanan tinggi kolesterol, merokok, kurang olahraga, dan stres¹⁻².

Penelitian mekanisme terjadinya aterosklerosis dapat jelas digambarkan dengan studi eksperimental binatang dari spesies yang kebanyakan sensitif terhadap kolesterol, misalnya kelinci, sampai yang resisten kolesterol, misalnya tikus². Pada hewan coba dapat diikuti perubahan arteri serta pembentukan plak aterosklerosis¹⁰. Prasetyo dkk (2000) berhasil membuat model aterosklerosis pada tikus Wistar dengan menginduksi 0,006 mg adrenalin inisial intra vena dan diet 10 mg kuning telur *intermittent* selama 13 hari dengan menggunakan metode Constantinides^{2,7}.

Pada vertebrata umumnya, proses aterosklerotik dimulai dari lesi tipis dan rata pada dinding arteri yang disebabkan oleh jejas pada arteri, reaksi proliferasi pada jejas, dan deposisi lemak pada daerah jejas serta proses perbaikan dengan pembentukan *fatty streaks*¹⁻². Manifestasi jejas adalah peningkatan permeabilitas

endotel, yang menyebabkan migrasi eksudat plasma seperti protein (fibrinogen), glukoprotein, lipoprotein, dan monosit².

Stres dapat meningkatkan sekresi adrenalin, sedangkan adrenalin yang berlebihan dapat menyebabkan jejas pada pembuluh darah yang mengawali suatu patogenesis aterosklerosis^{2,11}. Komposisi tipe lesi mengawali perkembangan lesi aterosklerosis lanjut dan mekanismenya. Lesi tipe lanjut termasuk disorganisasi *intima* dan *deformitas* arteri, terjadinya nekrosis endothelium dan memicu terjadinya trombus. Tahapan aterosklerosis dimulai dari lesi tipe I yang memperlihatkan perubahan sangat dini berupa penambahan sejumlah makrofag *intimal* yang telah mati dan berisi ester kolesterol dan hanya dapat dilihat secara mikroskopis sebagai sel busa. Lesi tipe II terdapat penumpukan sel busa yang mendesak endothelium dan membentuk *fatty streak*. Secara makroskopik terlihat dinding arteri sedikit menonjol ke dalam lumen. Pada lesi III terjadi pembentukan ateroma dan masih terlihat tahapan antara lesi I dan II. Dalam sub intima dijumpai adanya limfosit, sel-sel otot polos dan serat kolagen yang menimbulkan *fibrous plaque*. Sel endothelium secara makroskopik tampak terdesak tapi tetap utuh dan terlihat sebagai dungkul^{1-2,29}.

Adrenalin (*epinephrine*), adalah hormon katekolamin yang dihasilkan oleh bagian medula kelenjar adrenal, dan suatu *neurotransmitter* yang dilepas oleh neuron-neuron tertentu yang bekerja aktif di sistem saraf pusat. Epinephrin merupakan stimulator yang kuat pada reseptor adrenergik sistem saraf simpatis, dan stimulan jantung yang kuat, mempercepat frekuensi denyut jantung dan meningkatkan curah jantung, meningkatkan glikogenolisis, dan mengeluarkan efek metabolik lain.

Epinephrine disimpan dalam granula kromatin dan akan dilepaskan sebagai respon terhadap hipoglikemia, stres dan rangsangan lain. Preparat sintetik *epinephrine* bentuk *levorotatori* digunakan sebagai vasokonstriktor topikal, stimulan jantung, dan bronkodilator, dapat diberikan secara *intranasal*, *intraoral*, *parenteral*, atau *inhalasi*. Sedangkan *norepinephrine* (noradrenalin) adalah suatu katekolamin alamiah atau neurohormon yang dilepaskan oleh saraf adrenergik pasca ganglion dan beberapa saraf otak, juga disekresi oleh medula adrenal sebagai respon terhadap rangsangan *splanchnicus* dan disimpan dalam granula kromafin. *Norepinephrine* merupakan neurotransmitter utama yang bekerja pada reseptor adrenergik α - dan β_1 . *Norepinephrine* merupakan *vasopressor* kuat dan biasanya dilepaskan dalam tubuh sebagai respon terhadap hipotensi dan stres. Preparat farmasi senyawa *norepinephrine* biasanya dalam bentuk garam bitartat³⁰.

Aktivitas neural adrenergik mempengaruhi aktivitas renin plasma. Efek adrenalin, adalah menstimulasi reseptor β pada jantung, meningkatkan frekuensi denyut jantung, meningkatkan kontraksi jantung, meningkatkan curah jantung, meningkatkan metabolisme otot jantung dan konsumsi oksigen, mengakibatkan sistole jantung abnormal karena tingginya frekuensi denyut jantung, dan aritmia ventrikel. Sedangkan efek noradrenalin 2-10 kali lebih kecil dari adrenalin, yaitu menghasilkan vasokonstriksi pada pembuluh darah kulit, dan membran mukosa, vasodilatasi pada pembuluh darah otot skelet dengan peningkatan jumlah reseptor β , berakibat menurunnya tahanan perifer pembuluh darah. Efek adrenalin/noradrenalin

pada kerja jantung, meningkatkan tekanan sistole jantung oleh karena aktivitas otot jantung dan menurunkan tekanan diastole dengan peningkatan tahanan perifer. Efek kedua hormon ini terhadap kerja otot jantung dapat dihambat dengan agent pem-blok reseptor β seperti *propranolol*³¹.

Hipertensi yang berlangsung lama menimbulkan hipertropi vaskuler yang memperberat tingginya tahanan vaskuler. Hipertropi vaskuler karena tekanan darah yang terus menerus tinggi menyebabkan sel endotel mengalami disfungsi, kemudian menyebabkan sel mensekresi faktor pertumbuhan, VEGF atau faktor pertumbuhan lain yang selanjutnya menimbulkan proliferasi otot polos pembuluh darah, yang dapat menimbulkan hipertrofi vaskuler¹.

Sel endotel yang sehat memiliki keseimbangan NO (vasodilator) dan endotelin-1 (ET-1). Kelangsungan pembentukan NO oleh endotel penting untuk dilatasi pembuluh darah pada system kardiovaskuler. Faktor resiko yang tak terkontrol menyebabkan gangguan pelepasan NO sehingga efek ET-1 (vasoaktif atau kontraksi) menjadi dominan akibatnya terjadi penurunan sintesis NO atau peningkatan inaktivasi NO oleh interaksi dengan anion superoksid (O_2^-) dan peningkatan system saraf simpatis, sistem renin angiotensin aldosteron. Jalur ET-1 meningkatkan oksidasi LDL oleh sel endotel aorta. Akibat disfungsi endotel adalah; 1) vasokonstriksi abnormal sehingga terjadi agregasi platelet, proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskuler, 2) peningkatan permeabilitas endotel sehingga makromolekul berpenetrasi ke dalam dinding pembuluh darah terjadi plak aterosklerosis, dan

3) sekresi molekul adhesive sehingga menyebabkan perlekatan monosit dan platelet ke dinding pembuluh darah, selanjutnya menjadi sel busa³².

2.2 Profil Lipid dan Perkembangan Lesi Aterosklerotik

2.2.1 Profil Lipid

Lipoprotein mengangkut lipid dari intestinal sebagai kilomikron dan dari hati sebagai VLDL ke sebagian besar jaringan tubuh untuk proses oksidasi dan ke jaringan adiposa untuk disimpan. Lipid diangkut dari jaringan adiposa sebagai asam lemak bebas (FFA) yang terikat dengan albumin serum.

Lipid plasma bila diekstraksi dengan pelarut lipid terjadi pemisahan berbagai kelompok lipid, yaitu; triasilgliserol, fosfolipid, kolesterol bebas dan ester kolesterol dan juga fraksi asam lemak rantai panjang yang tidak teresterifikasi (FFA / asam lemak bebas dalam jumlah kecil dan membentuk sekitar 5 % dari total asam lemak dalam plasma darah). FFA merupakan lipid plasma yang secara metabolik paling aktif. Lemak murni mempunyai densitas yang lebih rendah dari air, sehingga semakin tinggi proporsi lipid terhadap protein di dalam lipoprotein semakin turun densitasnya, sehingga menyebabkan dapat dipisahkannya lipoprotein dalam plasma secara ultrasentrifugasi²⁰.

Ada empat kelompok utama lipoprotein yang mempunyai makna secara fisiologis dan diagnosa klinik, yaitu; (1) kilomikron yang berasal dari penyerapan triasilgliserol di usus; (2) lipoprotein dengan densitas sangat rendah (VLDL) atau pre- β -lipoprotein, yang berasal dari hati untuk mengeluarkan triasilgliserol; (3)

lipoprotein dengan densitas rendah (LDL) atau β -lipoprotein yang memperlihatkan tahap akhir dalam katabolisme VLDL; dan (4) lipoprotein dengan densitas tinggi (HDL) atau α -lipoprotein yang terlibat di dalam metabolisme VLDL dan kilomikron serta pengangkutan kolesterol. Triasilgliserol merupakan unsur lipid yang dominan pada kilomikron dan VLDL, sedangkan kolesterol dan fosfolipid masing-masing dominan pada LDL dan HDL²⁰.

Asilgliserol adalah mayoritas lipid dalam tubuh. Trigliserida (=triasilgliserol menurut IUPAC dan IUB) adalah senyawa lipid yang utama pada deposit lemak tubuh dan makanan. Fosfolipid suatu senyawa asilgliserol, merupakan komponen membran sel plasma dan sel lain. Trigliserida harus dihidrolisis dulu oleh enzim lipase yang sesuai untuk menjadi asam lemak dan gliserol sebelum berlangsungnya proses katabolisme selanjutnya. Proses lipolisis ini berlangsung di dalam jaringan adiposa yang disertai dengan pelepasan asam lemak bebas ke dalam plasma dan bergabung dengan albumin serum. Proses ini diikuti oleh pengambilan asam lemak bebas ke dalam jaringan dan oksidasi atau reesterifikasi. Kelenjar hipofisis dan adrenal berperan penting dalam meningkatkan mobilisasi lemak, melalui hormon-hormon yang dihasilkannya. Hormon-hormon yang mendorong terjadinya lipolisis yaitu *norepinephrine*, *epinephrine*, glukagon, hormon adrenokortikotropik (ACTH), hormon perangsang melanosit- α dan - β (MSH), hormon perangsang kelenjar tiroid (TSH), hormon pertumbuhan (GH) dan vasopresin. Hormon-hormon ini mempercepat pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa dan menaikkan

kadar asam lemak bebas dari plasma dengan meningkatkan laju lipolisis pada simpanan triasilgliserol. *Epineprine* dan *norepinephrine* adalah hormon katekolamin yang mendorong lipolisis dengan merangsang aktivitas enzim adenilsiklase yang mengkonversi ATP menjadi cAMP yang selanjutnya akan merangsang enzim protein kinase yang tergantung pada cAMP, dimana senyawa cAMP akan mengkonversi enzim triasilgliserol lipase inaktif yang sensitif menjadi bentuk aktif enzim lipase. Hormon tiroid bekerja dengan cara meningkatkan kadar cAMP dengan merangsang aktivitas enzim adenilsiklase dan menghambat aktivitas enzim fosfodiesterase. Hormon pertumbuhan memicu lipolisis secara lambat tergantung pada sintesis protein yang terlibat pada pembentukan cAMP. Hormon glukokortikoid menstimuli lipolisis melalui sintesis protein lipase yang baru melalui lintasan bebas cAMP yang dapat dihambat oleh insulin. Lipolisis sebagian besar dikendalikan oleh jumlah cAMP di jaringan, oleh sebab itu berbagai proses yang mempertahankan atau menghancurkan cAMP berpengaruh terhadap lipolisis²⁰.

Insulin, prostaglandin E dan asam nikotinat, mempunyai efek antilipolitik, bekerja antagonis terhadap efek hormon lipolitik dengan cara menghambat sintesis cAMP dari ATP dengan menghambat aktivitas enzim adenilsiklase. Insulin juga bekerja menghambat lipolisis dengan dua cara lain, yaitu; merangsang enzim *fosfodiesterase* yang menghambat penguraian cAMP menjadi 5'-AMP, merangsang enzim *lipase fosfatase* yang menginaktivasi enzim *lipase* yang sensitif-hormon²⁰.

Triasilgliserol diangkut dari usus dalam bentuk kilomikron, dan dari hati dalam bentuk VLDL. Kilomikron dan VLDL adalah lipoprotein khas, terdiri atas inti

lipid, yang terutama berupa triasilgliserol non polar dan ester kolesteril yang dikelilingi oleh satu lapisan permukaan molekul kolesterol dan *fosfolipid amfipatik* dengan gugus polar menghadap luar ke media aquosa. Kilomikron dilepas oleh sel usus melalui penyatuan vakuola sekretorik dengan membran sel, melintasi ruang antar sel menuju sistem limfatik yang mentransfer kilomikron ke dalam intestinum. Kilomikron bertanggung-jawab untuk pengangkutan semua lipid makanan ke dalam sirkulasi darah dan mengandung apoprotein A, B-48, C dan E. VLDL dilepas oleh sel hati melalui penyatuan vakuola sekretorik dengan membran sel dan mengandung apoprotein B-100, C dan E. Sejumlah penelitian dengan menggunakan VLDL yang berlabel apoB-100 memperlihatkan bahwa VLDL adalah prekursor IDL dan IDL adalah prekursor LDL. Kilomikron dan VLDL dikatabolisasi dengan cepat, pada tikus dan hewan kecil lainnya, dan dapat berlangsung sekitar beberapa menit sedangkan pada manusia atau hewan besar berlangsung lebih lama, yaitu mendekati satu jam. Triasilgliserol dari kilomikron dan VLDL dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang ada pada dinding pembuluh darah kapiler dan menghasilkan sisa kilomikron dan sisa VLDL atau IDL (*intermediate-density lipoprotein*). Sisa kilomikron akan diambil oleh hati melalui reseptor sisa kilomikron yang spesifik untuk apo E dan reseptor LDL (apo B-100 dan apo E). Sisa VLDL atau IDL dapat diambil langsung oleh hati lewat reseptor LDL (apo B-100 dan apo E) atau langsung dikonversi menjadi LDL. Pada tikus, sebagian besar IDL diambil oleh hati, sedangkan pada manusia sebagian besar IDL membentuk LDL sehingga konsentrasi LDL pada manusia lebih tinggi daripada tikus dan pada banyak mamalia lain. Kurang lebih 70%

LDL akan diurai di hati dan 30% di jaringan ekstrahepatik. Terdapat korelasi positif antara insiden aterosklerosis koroner dan konsentrasi kolesterol LDL plasma²⁰.

HDL disintesis dan disekresi oleh hati dan usus^{2,18}. HDL *nascent* yang baru disekresi dari usus tidak mengandung apo E dan C, sehingga apo E dan C yang disintesis di hati akan dipindahkan ke HDL intestinum pada saat HDL dari usus ini masuk ke plasma darah. Fungsi utama HDL adalah tempat penyimpanan apo E dan C yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. Siklus HDL menjelaskan pengangkutan kolesterol dari jaringan ke hati yang dikenal sebagai pengangkutan balik kolesterol. Siklus ini melibatkan ambilan dan esterifikasi kolesterol oleh HDL₃ yang menjadi lebih besar dan kurang rapat dengan membentuk HDL₂. Enzim lipase hepatic menghidrolisis fosfolipid HDL dan triasilgliserol, akibatnya partikel senyawa ini melepaskan muatan ester kolesterolnya ke hati, tempat partikel tersebut menjadi rapat lagi dan membentuk kembali HDL₃ serta memasuki kembali siklus tersebut. Di samping itu, apo A-I bebas akan dilepas dan memasuki sirkulasi dengan membentuk pre β -HDL sesudah berikatan dengan fosfolipid dan kolesterol dalam jumlah minimal. Konsentrasi HDL bervariasi secara timbal balik dengan konsentrasi triasilgliserol plasma, dan secara langsung dengan aktivitas lipoprotein lipase. Konsentrasi HDL (HDL₂) berhubungan secara terbalik dengan insidens arterosklerosis koroner, hal ini mungkin terjadi karena HDL mencerminkan efisiensi pembersihan kolesterol dari jaringan. HDL yang hanya mengandung apo A-I bersifat protektif terhadap aterosklerosis sedangkan HDL yang

mengandung apo A-II dan apo A-I tidak efektif. HDL_c (HDL₁) ditemukan dalam darah hewan yang menderita hiperkolesterolemia yang diinduksi makanannya. HDL₁ kaya akan kolesterol dan hanya memiliki apo E²⁰.

2.2.2 Kolesterol

Kolesterol terdapat dalam jaringan dan lipoprotein plasma dalam bentuk kolesterol bebas atau gabungan asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesterol. Kolesterol disintesis di banyak jaringan dari asetil-KoA dan dikeluarkan dari tubuh dalam empedu sebagai garam kolesterol atau empedu. Kolesterol adalah produk metabolisme hewan dan terdapat pada makanan yang berasal dari hewan seperti kuning telur, otak, hati dan daging. LDL merupakan perantara ambilan kolesterol bebas dan ester kolesterol ke dalam banyak jaringan. Ester kolesterol merupakan bentuk penyimpanan kolesterol di hampir semua jaringan. Kolesterol bebas dikeluarkan dari jaringan oleh HDL kemudian diangkut ke hati untuk dikonversi menjadi asam empedu dalam proses pengangkutan balik kolesterol. Peranan utama kolesterol selain membentuk batu empedu adalah membentuk aterosklerosis pada pembuluh darah arteri yang penting, sehingga menyebabkan penyakit serebrovaskular, vaskuler perifer dan koroner. Aterosklerosis koroner berkaitan dengan rasio kolesterol LDL : HDL plasma yang tinggi^{2,20}. Kolesterol berasal dari makanan dan biosintesis tubuh, dengan jumlah yang hampir sama. Asetil KoA merupakan sumber semua atom karbon pada kolesterol. Ada 5 tahap pembentukan kolesterol oleh tubuh yaitu (1) Asetil KoA membentuk *HMGKoA* (*3hydroxy-3-methylglutaryl- CoA*) dan mevalonat. *HMGKoA* dikonversi menjadi mevalonat pada

proses reduksi dua tahap oleh NADPH dengan katalisasi enzim *HMGKoA reductase*, yaitu enzim mikrosomal yang mengatalisis tahap yang membatasi kecepatan reaksi dalam lintasan sintesis kolesterol. Proses reduksi ini merupakan tapak kerja sebagian besar kelompok obat statin penurun kolesterol yang paling efektif yaitu inhibitor enzim *HMGKoA reductase*. (2) Mevalonat membentuk unit *isoprenoid* yang aktif. Pada tahap ini *mevalonat* mengalami fosforilasi oleh ATP membentuk beberapa intermediat terfosforilasi aktif dan dengan cara dekarboksilasi terbentuk unit *isoprenoid* aktif yaitu *isopentenil difosfat*. (3) Enam unit *isoprenoid* membentuk skualen. (4) Skualen dikonversi menjadi lanosterol. (5) *Lanosterol* dikonversi menjadi kolesterol²⁰.

Sintesis kolesterol dikendalikan oleh regulasi *HMGKoA reductase*. Hewan dalam keadaan puasa aktivitas enzim *HMGKoA reductase* menurun, sehingga sintesis kolesterolnya menurun. Adanya mekanisme umpan balik dalam proses sintesis kolesterol mencegah produksi kolesterol yang berlebihan dimana aktivitas enzim *HMGKoA reductase* di hati dihambat oleh adanya *mevalonat* (bentuk *intermediate* kolesterol) dan kolesterol (produk utama). Inhibisi enzim tersebut oleh kolesterol dianggap melalui represi transkripsi gen *HMGKoA reductase*. Kolesterol LDL juga menghambat sintesis kolesterol melalui reseptor LDL. Selain itu hormon tiroid dan insulin meningkatkan aktivitas enzim *HMGKoA reductase*, sedangkan hormon glukagon dan glukokortikoid menurunkannya. Penelitian efek keanekaragaman jumlah kolesterol dalam makanan terhadap produk endogen kolesterol pada tikus menunjukkan bahwa jika tikus diberi asupan kolesterol 0,05%, maka 70-80%

kolesterol akan disintesis di hati, usus halus dan kelenjar adrenal, jika asupan kolesterol 2%, produksi endogen akan turun. Umumnya penurunan jumlah kolesterol sebanyak 100 mg dari makanan menyebabkan penurunan kurang lebih 0,13 mmol/L serum²⁰.

Keseimbangan kolesterol di dalam jaringan dipengaruhi oleh banyak faktor. Peningkatan kolesterol terjadi karena (1) ambilan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh reseptor; (2) ambilan kolesterol bebas dari lipoprotein yang kaya kolesterol ke membran sel; (3) sintesis kolesterol; (4) hidrolisis ester kolesterol oleh enzim ester kolesterol hidrolase. Penurunan kolesterol terjadi karena (1) aliran keluar kolesterol dari membran sel ke lipoprotein yang potensial kolesterolnya rendah khususnya HDL₃, HDL diskoid, atau pra β -HDL, dan didorong oleh enzim LCAT; (2) esterifikasi kolesterol oleh enzim ACAT (asil-KoA:kolesterol asiltransferase); dan (3) penggunaan kolesterol untuk sintesis senyawa steroid lainnya, seperti hormon atau asam empedu di hati²⁰.

Reseptor LDL (Apo B-100, E) terdapat pada permukaan sel di dalam lekukan pada sisi sitosol membran sel. Setelah pengikatan dengan reseptor LDL diambil utuh melalui endositosis dan kemudian dipecah di dalam lisosom yang melibatkan hidrolisis apoprotein dan ester kolesterol yang diikuti oleh translokasi kolesterol ke dalam sel, selanjutnya reseptor akan kembali ke permukaan sel. Aliran masuk kolesterol ini menghambat aktivitas enzim *HMGKoA sintase* maupun enzim *HMGKoA reductase* secara terkoordinasi. Dengan demikian terjadi hambatan sintesis

kolesterol, dan stimulasi aktivitas ACAT dan mengurangi sintesis reseptor LDL. Jadi jumlah reseptor LDL dipermukaan sel diatur oleh kebutuhan kolesterol bagi membran sel, sintesis hormon atau asam empedu. Selain reseptor LDL (Apo B-100, E) mempunyai afinitas tinggi yang bisa jenuh, ada lintasan *scavenger* yang tidak diatur²⁰.

Pada manusia dengan pola diet ala Barat , kadar kolesterol total di dalam plasma ada sekitar 5,2 mmol/L kadar ini meningkat sesuai pertambahan umur. Sebagian besar kolesterol ditemukan dalam bentuk teresterifikasi. Kolesterol diangkut di dalam lipoprotein plasma dan proporsi terbesar ada dalam LDL. Ester kolesterol di dalam makanan dihidrolisis menjadi kolesterol, kemudian bercampur dengan kolesterol yang tidak teresterifikasi dari makanan dan kolesterol empedu sebelum penyerapan dari usus bersama dengan unsur lipid lainnya. Senyawa ini bercampur dengan kolestrol yang disintesis di dalam usus dan kemudian disatukan ke dalam kilomikron. Sebanyak 80-90% dari kolesterol yang diserap akan mengalami esterifikasi dengan asam lemak rantai panjang di dalam mukosa usus. Senyawa sterol nabati (*sitosterol*) adalah senyawa yang sulit diserap. Ketika kilomikron bereaksi dengan lipoprotein lipase membentuk sisa kilomikron, hanya sekitar 5% ester kolesteril yang hilang. Sisanya diambil oleh hati ketika sisa kilomikron bereaksi dengan reseptor sisa kilomikron (Apo E) atau reseptor LDL (Apo B-100, E) dan dihidrolisa menjadi kolestrol. VLDL yang terbentuk di hati mengangkut kolesterol ke dalam plasma, dimana sebagian besar kolesterol di dalam VLDL tertahan pada sisa VLDL (IDL) yang diambil oleh hati atau dikonversi

menjadi LDL, yang selanjutnya akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan jaringan ekstrahepatik. Aktivitas LCAT plasma bertanggung jawab atas hampir seluruh kolesterol plasma dalam tubuh manusia, berbeda dengan tikus, yang memiliki aktivitas LCAT di hati yang cukup tinggi sehingga memungkinkan pengeluaran ester kolesterol di dalam VLDL *nascent*. Aktivitas LCAT berkaitan dengan HDL (Apo A-I). Kolesterol HDL yang mengalami esterifikasi mengakibatkan adanya perbedaan konsentrasi, sehingga kolesterol dari jaringan dan lipoprotein lainnya akan tertarik ke dalam HDL, namun bentuk kolesterolnya kurang padat (HDL₂) yang mengangkut kolesterol ke hati. Protein pemindah ester kolesterol yang tak dijumpai pada tikus ini, akan memfasilitasi proses pemindahan ester kolesterol dari HDL ke VLDL, IDL serta LDL dan memungkinkan triasilgliserol berpindah dengan arah yang berlawanan, sehingga sejumlah besar ester kolesterol yang dibentuk LCAT di dalam HDL pada manusia akan menemukan jalannya menuju ke hati melalui sisa VLDL (IDL) atau LDL. Secara bersamaan HDL₂ yang sudah diperkaya dengan triasilgliserol, akan melepaskan muatannya ini di hati setelah terjadi reaksi dengan enzim lipase hepatic dan kemudian didaur ulang lagi menjadi HDL₃. Sekitar 1 gram kolesterol dieliminasi dari tubuh setiap hari, dengan cara diekskresi ke dalam empedu dan sekitar separuhnya melalui *faeces* setelah dikonversikan menjadi asam empedu²⁰.

Di antara unsur-unsur lipid serum kolesterol dianggap paling sering berkaitan dengan insiden aterosklerosis dan penyakit jantung koroner, parameter lain seperti triasilgliserol memperlihatkan korelasi yang lebih kecil. Aterosklerosis ditandai dengan deposisi kolesterol dan ester kolesterol dari lipoprotein yang mengandung apo

B-100 pada jaringan ikat dinding pembuluh arteri. Penyakit dengan peningkatan VLDL, IDL dan sisa kilomikron atau LDL di dalam darah misalnya diabetes melitus, nefrosis lipid, hipotiroidisme serta keadaan hiperlipidemia lainnya, yang berlangsung lama seringkali membentuk aterosklerosis dini dan lebih berat. Di antara konsentrasi HDL (HDL₂) dengan penyakit jantung koroner terdapat hubungan terbalik, dan hubungan yang menentukan adalah LDL : HDL kolesterol, karena peran HDL sebagai pengangkut kolesterol ke jaringan dan *scavenger* kolesterol pada pengangkutan balik kolesterol²⁰.

Faktor herediter berperan penting dalam menentukan kolesterol dalam darah. Faktor makanan dan lingkungan yang paling bermanfaat dalam menurunkan kadar kolesterol dalam darah adalah substitusi asam lemak jenuh dengan asam lemak tak jenuh majemuk dan tunggal. Sedangkan sukrosa dan fruktosa berpengaruh lebih besar menaikkan kadar lipid darah, khususnya triasilgliserol, dibanding karbohidrat lainnya²⁰.

Faktor tambahan yang berperan penting dalam penyakit jantung koroner adalah tekanan darah tinggi, merokok, jenis kelamin pria, obesitas (khususnya abdominal), kurang gerak, kebiasaan minum bukan air mineral. Kenaikan kadar asam lemak bebas dalam plasma akan meningkatkan sekresi VLDL oleh hati yang melibatkan keluaran triasilgliserol dan kolesterol tambahan ke dalam sirkulasi darah. Stres emosional, merokok, minum kopi, kebiasaan jarang makan tetapi sekali makan jumlahnya besar, dan bukannya makan secara terus-menerus adalah faktor-faktor penyebab tinggi asam lemak bebas dalam darah. Wanita pramenopause tampak lebih

terlindung dari faktor-faktor di atas, karena memiliki kadar HDL lebih tinggi dari laki-laki dan wanita pascamenopause. Sejumlah penelitian menunjukkan kaitan antara konsumsi alkohol yang sedang dengan insiden penyakit jantung koroner yang rendah, hal ini mungkin disebabkan karena kenaikan kadar HDL yang terjadi akibat peningkatan sintesis apo A-I dan perubahan pada aktivitas protein pemindah ester kolesterol, karena anggur merah mengandung antioksidan. Olah raga teratur memberikan pengaruh baik pada profil lipid plasma. Konsentrasi kolesterol total turun akibat turunnya LDL, dan HDL meningkat. Konsentrasi triasilgliserolnya juga turun, sebagai akibat sensitifitas insulinnya meningkat, yang meningkatkan ekspresi lipoprotein lipase²⁰.

Sitosterol merupakan preparat hipokolesterolemik yang bekerja dengan cara menghambat absorpsi kolesterol dari traktus gastrointestinal. Beberapa obat yang dapat menghambat pembentukan kolesterol pada berbagai tahap di dalam lintasan biosintesis adalah; *Mevastatin* dan *Lovastatin* adalah preparat jamur yang merupakan inhibitor HMG-KoA reductase, menurunkan kadar LDL kolesterol dengan meningkatkan jumlah reseptor LDL. *Probukol* meningkatkan katabolisme LDL lewat lintasan yang tidak bergantung reseptor, tetapi sifat anti oksidannya mungkin lebih penting dalam mencegah penumpukan LDL yang teroksidasi di dinding arteri. LDL teroksidasi merupakan penyebab utama aterosklerosis, karena diambil lewat reseptor *scavenger* makrofag dan dikonversi menjadi sel busa yang membentuk *fatty streak* sehingga dianggap sebagai prekursor ateroma²⁰.

Dalam patologi aterosklerosis, monosit, limfosit, sel endothelium, sel otot polos dan fibroblas berperan penting. Sel-sel granulosit, monosit dan limfosit menempel pada lapisan *endothelium* dengan bantuan CAM. CAM dalam sel darah yaitu selektin, dan *integrin*; CAM pada *endotelium* yaitu *adresin*, dan VCAM dan ICAM. CAM yang berperan penting dalam lesi aterosklerosis adalah *L-selectin*, LFA-1 yang mengikat ICAM dan Mac-1 pada monosit terikat pada VCAM. Setelah terikat dengan endotel, sel-sel tersebut akan menembus endotel menuju sub intima secara *diapedesis*¹.

LDL yang ditangkap makrofag melalui pengikatan pada reseptor LDL hanya terbatas, sehingga jumlah partikel LDL dalam sub intima akan semakin meningkat. Sisa-sisa partikel LDL yang dioksidasi oleh makrofag dan otot polos menghasilkan LDL teroksidasi berupa ion *ox-LDL* dan *LDL-ox*¹. Oksidasi lipoprotein dapat dihambat oleh senyawa-senyawa antioksidan²¹. Hambatan ini menyebabkan proses selanjutnya tidak terjadi yaitu penangkapan kembali *LDL-ox* oleh makrofag melalui reseptor ScR secara terus menerus dan menyebabkan kematian makrofag menjadi sel busa karena *LDL-ox* bersifat sitotoksik, sehingga terjadi penumpukan lemak (kolesterol) ekstrasel¹.

LDL teroksidasi (*LDL-ox*) ringan dan sedang memicu gen-gen CAM seperti VCAM, ICAM, gen-gen kemokin MCP-1 dan PAF serta memicu gen-gen untuk faktor pertumbuhan yaitu PDGF dan M-CSF. Ekspresi gen-gen tersebut menyebabkan peningkatan pemaparan VCAM sehingga makin banyak monosit menempel pada endotel sedangkan M-CSF memicu diferensiasi monosit menjadi

makrofag, akibatnya makin banyak makrofag masuk ke sub intima sehingga makin banyak pembentukan sel busa. PDGF akan memicu migrasi sel otot polos masuk sub intima sedangkan FGF memicu proliferasi sel-sel otot polos, fibroblas dan sekresi kolagen oleh fibroblas¹.

LDL-oks bersifat antigenik sehingga terjadi reaksi pembentukan antibodi yang mengikatnya dan membentuk kompleks imun, karena banyaknya limfosit yang masuk ke sub intima. Kompleks imun LDL-oks akan difagosit oleh makrofag karena adanya reseptor FcR yang mengikat kompleks imun LDL-oks sehingga fagositosis semakin mudah dan memicu pembentukan sel busa¹.

Diet kuning telur kaya kolesterol total dan trigliserida dapat meningkatkan jumlah kadar lipid dalam darah. Injeksi adrenalin dan diet kuning telur meningkatkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida, tetapi menurunkan kadar HDL, menambah jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta⁹.

Peran lipid terutama LDL sangat besar dalam perjalanan penyakit aterosklerosis, oleh karena itu, terapi anti lipogenik atau anti hiperkolesterolemia dapat menjadi suatu pilihan¹. Aterosklerosis juga merupakan suatu penyakit inflamasi, sehingga terapi dengan antiinflamasi, dapat menghambat perkembangan lesi aterosklerosis dan terjadinya serangan PJK akibat aterosklerosis³³, sedangkan oksidasi LDL dapat dihambat oleh senyawa-senyawa antioksidan²⁶.

2.3 PARE

Pare atau *Momordica charantia* termasuk *family cucurbitaceae*¹², berasal dari Asia bagian Selatan, daerah tropika dan tumbuh subur pada dataran rendah. Pare

disebut juga *pomme de merveille*, *pomo balsamo*, *balsamini longa*, *muop dang*, *tsuru reishi*, *bittergourd*, *bitter melon*, *balsam pear*, *sopropo*, *arsorossie*, *ku gua foo*, *peria*, *karela*, *balsamina*, *balsamapfel*, *mara*¹². Pare merupakan tumbuhan merambat dengan sulur berbentuk spiral berdaun banyak dan berbau tidak enak. Ada tiga macam pare yaitu pare gajih, pare kodok, dan pare hutan³⁴. Pare gajih berdaging tebal dan panjang rasanya tidak terlalu pahit, pare kodok buahnya kecil-kecil dan lebih pahit sedangkan pare hutan tumbuh liar berbuah kecil dan pahit^{12,28}.

Buah pare mengandung kalium, vitamin C, E, beta karoten (*beta carotene*) dan *lectin* juga protein MAP 30^{12,13}. Pare yang belum masak mengandung *saponin*, *flavonoid*, dan *polifenol* yang berfungsi sebagai antioksidan kuat, *glikosida cucurbitacin*, *momordicin*, dan *charantin*. *Lectin* pada pare menunjukkan aktivitas *antilipolytic* dan *lipogenic* yang baik^{6,12}. Biji pare mengandung *alkaloid*, *antihelminthic* dan *urease*. Buah pare mengandung asam amino bebas yaitu asam *aspartic*, *serine*, asam *glutamic*, *threonine*, *alanine*, asam *g-amino butyric* dan asam *pipecolic*. Buah dan daun pare mengandung dua *alkoloid*, salah satunya adalah *momordicine*, selain itu juga mengandung glukosida, *saponin*, resin dan *mucilage*. Buah dan biji pare menghasilkan *polypeptide*, *viz. p-insulin* yang mirip dengan *bovine insulin*^{6,17-19,35}. Seperti yang dilaporkan oleh Basch (2003) dan kawan-kawan bahwa komponen dari ekstrak pare mempunyai struktur yang sama dengan insulin binatang yang diukur secara *electrophoresis* dan dialisis dengan *infrared-spectrum*. Walaupun mekanismenya belum didukung dengan studi, tetapi penelitian Welihinda dkk. (1982) dan Basch (2003) menyimpulkan bahwa ekstrak pare meningkatkan produksi sel beta

dalam pankreas atau mempunyai efek seperti insulin, yakni merangsang sekresi insulin oleh pankreas, menurunkan *glukoneogenesis* pada hati, meningkatkan sintesis glikogen oleh hati, dan meningkatkan oksidasi glukosa *peripheral*¹⁷.

Pare berefek menurunkan gula darah^{6,12}. Beberapa penelitian tentang efek pare sebagai antidiabetes antara lain ekstrak buah pare menurunkan kadar gula darah sampai 54% (Srivistava, 1993) dan pare menurunkan gula darah dengan cara meningkatkan penggunaan glukosa oleh hati (Sarkar, 1996), sedangkan penelitian Ahmed (1998) pada binatang percobaan melaporkan bahwa perasan buah pare meningkatkan jumlah sel beta yang dapat memproduksi insulin, dalam pankreas tikus yang menderita diabetes^{36,37}.

Khasiat pare sangat banyak, baik pada buah, bunga, daun dan akar. Buah pare berkhasiat sebagai hipoglikemik, antioksidan, anti kanker, anti HIV, anti lipolitik, anti aterogenik, dan anti inflamasi^{6,12, 23, 35-36}.

Oleh karena variasi teknik preparasi sangat banyak, maka dosis optimum pare belum dapat ditetapkan, namun beberapa studi menggunakan perasan pare dengan dosis 50mL atau 100 mL. Formula perasan pare dilaporkan mempunyai efek terhadap penurunan kadar gula darah yang lebih baik dari pada dalam bentuk *powder*, namun masih belum dapat ditentukan dosis spesifik yang aman dan efisien¹⁷.

Chaturvedi dkk. meneliti efek ekstrak pare terhadap profil lipid dan toleransi glukosa pada tikus yang menderita diabetes, melaporkan bahwa pemberian ekstrak pare selama 30 hari secara bermakna menurunkan trigliserida, LDL dan meningkatkan HDL³⁸.

Setiap obat hanya dapat dibuktikan faedahnya, setelah dicoba pada binatang percobaan termasuk cara penggunaan dan dosis serta individualisasi dalam pengobatan melalui *biological test*²⁸. Efek obat timbul karena interaksi obat dengan reseptor pada sel atau organisma yang mencetus perubahan biokimis dan fisiologi yang merupakan respon khas untuk obat tersebut. Reseptor obat adalah komponen makromolekul fungsional penting dalam hal; 1) obat mengubah kecepatan faal tubuh, dan 2) obat tidak menimbulkan fungsi baru melainkan memodulasi fungsi yang ada. Hubungan dosis dengan intensitas efek, yaitu intensitas efek obat berbanding lurus dengan reseptor yang diikat dan mencapai maksimal bila seluruh reseptor diikat oleh obat. Empat variabel hubungan dosis–intensitas efek obat yaitu : potensi, efek maksimal, kecuraman dan variasi biologik. Potensi menunjukkan rentang dosis obat yang menimbulkan efek. Besarnya ditentukan oleh; 1) kadar obat yang mencapai reseptor yang tergantung dari sifat farmakokinetik obat, 2) afinitas obat terhadap reseptornya. Di dalam klinik digunakan dosis yang sesuai potensinya, potensi yang terlalu rendah merugikan karena menggunakan dosis yang besar, sedangkan potensi yang terlalu tinggi membahayakan karena obat mudah menguap atau diserap oleh kulit. Efek maksimal ialah respon maksimal obat pada dosis yang tinggi. Kecuraman menentukan batas keamanan obat, dan variable biologik yaitu variasi antar individu dalam menunjukkan besar respon terhadap dosis yang sama³⁹. Walaupun penelitian tentang pare sudah banyak dilakukan, namun zat aktif, cara kerja dan dosis yang optimum sekaligus aman dan efisien dari formula ini masih belum ditetapkan¹⁷. Berdasarkan kenyataan ini, perlu pengembangan studi tentang pare lebih jauh agar

dapat dijadikan bahan obat baik untuk pengobatan hiperglikemia, hiperkolesterolemia maupun perlemakan hati²¹.

Dalam Farmakope Indonesia dikatakan bahwa suatu bahan kimia, bahan obat mentah atau sediaan hanya dikatakan bermutu jika memenuhi syarat-syarat yang ditetapkan. Penentuan zat baku dan penetapan kadar, perlu dilakukan dengan pengeringan suatu bahan sebelum diserbuk. Harus diperhitungkan penyusutan pada saat pengeringan, dan zat-zat yang berkhasiat pada bahan obat yang belum dikeringkan. Lebih jauh dikatakan bahwa zat organik asing yang bukan merupakan bagian dari bahan obat harus dibersihkan, seperti serangga, binatang-binatang lain serta kotoran binatang. Bau, warna, lendir, dan jamur yang tidak pada tempatnya menunjukkan kemunduran mutu bahan obat⁴⁰. Penelitian ini menggunakan pare dalam bentuk *juice* atau perasan daging buah pare jenis pare gajah beserta kulitnya tanpa biji, yang didapat dari pasar swalayan, karena selain murah pare juga mudah ditanam di Indonesia^{6,12,34}. Dosis perasan pare mengacu pada dosis yang digunakan Kirt dan Basu untuk menurunkan kadar gula darah pada kelinci 6cc/kg BB kelinci²², sehingga perlu dikembangkan lagi dosis pare yang bertingkat untuk mendapatkan respon yang efektif terhadap perbaikan profil lipid dan perkembangan lesi aterosklerosis.

Pembuatan ekstrak bahan obat dilakukan dengan menyari bahan tersebut dengan cara yang tertera pada monograf. Cairan penyari seperti air, etanol bersama air serta eter, diuapkan sampai konsistensi yang dikehendaki. Ekstrak kering harus bisa digerus menjadi serbuk, sedangkan ekstrak kental dan cair jika dikeringkan akan susut

sehingga tak sesuai dengan monograf. Secara garis besar pembuatan ekstrak melalui proses pemerian, identifikasi, penetapan kadar dan penyimpanan⁴⁰.

2.3.1 Peran *Lectin* dalam *Momordica charantia* terhadap Aterosklerosis

Lectin dalam pare menunjukkan aktivitas *antilipolytic* dan *antilipogenic* yang baik^{12,17,21,26} sedangkan penyebab utama lesi aterosklerosis adalah kadar lipid darah terutama LDL^{1,6,41}, sehingga peran *lectin* sebagai *antilipolytic* diharapkan dapat mengurangi kadar lipid darah. Lebih jauh Basch dan kawan-kawan melaporkan bahwa *lectin* pada biji dan kulit buah pare dapat menghambat sintesis protein di dalam dinding usus¹⁷. Efek ini dapat menghambat ambilan trigliserol dari diet oleh kilomikron di dalam dinding usus²⁰, selanjutnya dapat menurunkan kolesterol diet.

2.3.2 Peran Antioksidan dalam *Momordica charantia* terhadap Aterosklerosis

Saponin, *flavonoid*, *polifenol*, vitamin C, E dan beta karoten adalah senyawa antioksidan yang banyak terdapat pada sayuran dan buah-buahan, terutama *flavonoid* dan *polifenol*, diketahui secara medis sebagai senyawa anti tumor, anti alergi, anti iskemia dan anti peradangan²⁶. Vitamin C yang banyak terdapat dalam sayuran dan buah-buahan penting bagi manusia, karena secara alamiah manusia tidak mensintesis vitamin C sehingga harus diperoleh dari makanan dan obat-obatan⁴². *Saponin*, suatu senyawa surfaktan, bersifat hipokolesterolemik, imunostimulator, dan antikarsinogenik⁴³.

Karoten (β dan α) berperan sebagai suatu antioksidan dalam lipid dengan menangkap radikal bebas. Karoten dilaporkan dapat menekan produksi lipid

teroksidasi, kemampuan ini lebih tinggi pada β karoten dari pada α karoten namun kemampuannya lebih rendah dari γ -tokoferol⁴⁴.

Vitamin A dalam sayuran berwujud sebagai provitamin A dalam bentuk pigmen β -karoten berwarna kuning yang terdiri dari dua molekul retinal yang tergabung pada ujung aldehid rantai karbonnya. Fungsi utama vitamin A dalam tubuh dilaksanakan oleh *retinal*, *retinol* (derivat retinal) dan asam *retinoat*. β -karoten di usus dipecah melalui reaksi oksidasi oleh enzim *β -karoten dioksidase*, di mukosa usus *retinal* direduksi menjadi *retinol* (vitamin A) oleh enzim *retinaldehid reduktase* menggunakan NADPH. Sejumlah kecil *retinal* akan dioksidasi menjadi asam *retinoat*, sebagian besar *retinol* mengalami esterifikasi dengan asam lemak jenuh, bergabung dalam kilomikron dan kemudian masuk ke aliran darah menuju ke hati. Vitamin A disimpan di dalam hati dan dilepas ke darah dalam keadaan melekat pada protein pengikat. Pengangkutan vitamin A dari hati ke jaringan dalam bentuk *retinol* dan berikatan dengan *aporetinol-binding protein* (RBP). Asam *retinoat* diangkut di dalam plasma dalam keadaan terikat dengan albumin. Dalam jaringan ekstrahepatik, *retinal* akan diikat oleh *cellular retinol-binding protein* (CRBP). Kemampuan β -karoten sebagai antioksidan terjadi akibat stabilisasi radikal bebas peroksida dalam struktur alkil terkonjugasi. β -karoten efektif pada konsentrasi oksigen rendah, sehingga dapat melengkapi sifat antioksidan vitamin E yang efektif pada konsentrasi oksigen yang lebih tinggi. LDL merupakan pembawa utama β -karoten²⁰.

Vitamin E (*tokoferol*) diangkut dalam darah bergabung dalam kilomikron, dan dari hati bergabung dalam VLDL. Vitamin E disimpan dalam jaringan adipose. Vitamin E merupakan antioksidan alami yang sangat penting, pertahanan baris pertama terhadap proses peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda yang terdapat dalam fosfolipid membran seluler dan subseluler. *Tokoferol* berfungsi sebagai antioksidan pemutus reaksi rantai radikal bebas karena kemampuannya memindahkan hidrogen *fenolat* kepada radikal bebas peroksil asam lemak tak jenuh ganda yang terperoksidasi. Radikal bebas *fenoksi* yang terbentuk, dapat bereaksi dengan vitamin C untuk menghasilkan kembali *tokoferol*, atau bereaksi dengan radikal bebas *peroksil* berikutnya, sehingga cincin *kromana* serta rantai sampingnya dioksidasi menjadi produk bukan radikal bebas²⁰.

Untuk mengendalikan dan mengurangi peroksidase lipid diperlukan antioksidan. Penelitian membuktikan adanya hubungan terbalik antara insiden penyakit kardiovaskuler dengan status vitamin E dan C. Hal ini mendukung penelitian lainnya bahwa LDL teroksidasi lebih mudah difagositosis oleh makrofag dibandingkan dengan LDL normal. Oleh sebab itu, konsumsi sereal, biji-bijian, buah dan sayuran merupakan sumber antioksidan yang baik dan perlu digalakkan²⁰.

LDL yang dimodifikasi pada makrofag dan subendotel terjadi melalui reseptor penangkap LDL-oks. LDL-oks juga dapat meningkatkan produksi reseptor penangkap. Antioksidan bersifat mengurangi aterosklerosis dengan cara menghambat metabolisme LDL dalam lesi aterosklerosis sekunder, untuk mencegah oksidasi LDL. Hambatan ini ditunjukkan dengan sekresi VCAM-1 pada endotel, yang

sebagian dapat dicegah dengan pemberian antioksidan²⁶. Antioksidan dapat mencegah oksidasi kolesterol dari radikal bebas yang berisiko membentuk aterosklerosis²⁷. Dengan demikian peran antioksidan *saponin, flavonoid, polifenol, beta karoten, dan vitamin A, E dan C* dalam buah pare penting dalam mencegah aterosklerosis dan penyakit jantung koroner.

2.3.3 Peran *Fiber* dalam *Momordica charantia* terhadap Aterosklerosis

Menurut Muhilal (2004) *cit* Elisabeth (2004), sumber serat (*fiber*) dalam makanan adalah sayuran, buah-buahan dan *serelia*, yang terdiri atas serat yang dapat larut dalam air, dan yang tidak larut dalam air. Namun keduanya dapat menurunkan kolesterol karena kolesterol terbawa ke dalam *faeces* bersama serat dan proses biosintesis kolesterol dalam hati berkurang akibat konsumsi serat yang tinggi (sekitar 25-30 gram per hari)¹⁵. Serat yang larut dalam air akan menarik kolesterol dari dalam pencernaan dan dikeluarkan bersama ampas/sisa makanan, sehingga kolesterol tersebut tidak mencapai darah dan tidak menambah kadar kolesterol darah¹⁶.

2.4. Pengaruh *Statin* terhadap Aterosklerosis

Statin (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A-reductase inhibitor) adalah obat yang digunakan untuk menurunkan produksi kolesterol darah dengan mekanisme kontrol produksi kolesterol, yaitu menghambat metabolisme kolesterol dalam hati melalui enzim dalam hati *HMGKoA reductase*. Adanya mekanisme kontrol produksi kolesterol ini menyebabkan kadar kolesterol dalam aliran darah terkontrol, sehingga mengurangi risiko serangan jantung dan stroke²³.

Kolesterol dalam darah terutama kolesterol LDL memberikan kontribusi penyakit jantung, oleh karena itu pemberian obat yang berkhasiat menurunkan kolesterol, dapat mengurangi risiko penyakit jantung. *Statin* sebagai obat anti aterosklerosis, dapat menurunkan kejadian serangan jantung koroner sebesar 30%. Ada lima kelas obat *statin* dengan dosis per hari, masing-masing *Atorvastatin* 5-80 mg, *Simvastatin* 5-80 mg, *Lovastatin* 20 mg, *Pravastatin* 10-40 mg, dan *Fluvastatin* 20-80 mg. Kadar LDL menurun 27 % dengan pemberian *Atorvastatin* 5mg, *Simvastatin* 10mg, *Lovastatin* 20 mg, *Pravastatin* 20 mg, dan *Fluvastatin* 40 mg, perhari^{23,27}. Sumber lain, Lorig menyatakan bahwa *Fluvastatin* 80 mg dapat menurunkan kolesterol LDL sebesar 33 – 35%²⁴.

Terapi dengan *Fluvastatin* untuk pengobatan hiperkolesterolemia adalah suatu pilihan penggunaan obat *statin* yang baik. Walaupun berpotensi rendah, efektifitas dan keamanan *Fluvastatin* telah diketahui dari beberapa uji klinik yang membuktikan perannya dalam memperlambat progresivitas PJK, aterosklerosis dan menurunkan insiden morbiditas-mortalitas kardiovaskuler dalam konteks pencegahan sekunder^{23,25,27}.

Menurut Lorig (2004), beberapa obat penurun kolesterol dari kelas *HMG CoA reductase inhibitors* atau *statin* hanya mempunyai pengaruh kecil terhadap penurunan trigliserida dan peningkatan kolesterol HDL, seperti *Mevacor* (*Lovastatin*), *Zocor* (*Simvastatin*), *Lipitor* (*Atorvastatin*), *Pravachol* (*Pravastatin*), dan *Lescol* (*Fluvastatin*). Sedangkan obat-obat lain seperti *Niaspan* (*Nicotine acid*) dari kelas *Niasin*, *Tricor* (*Fenofibrate*) dan *Lopid* (*Gemfibrozil*), dari kelas *Fibric*

Acid Derivatives, menurunkan trigliserol dan meningkatkan kolesterol HDL dengan baik, tetapi tidak berpengaruh baik bagi penurunan kolesterol LDL²⁴.

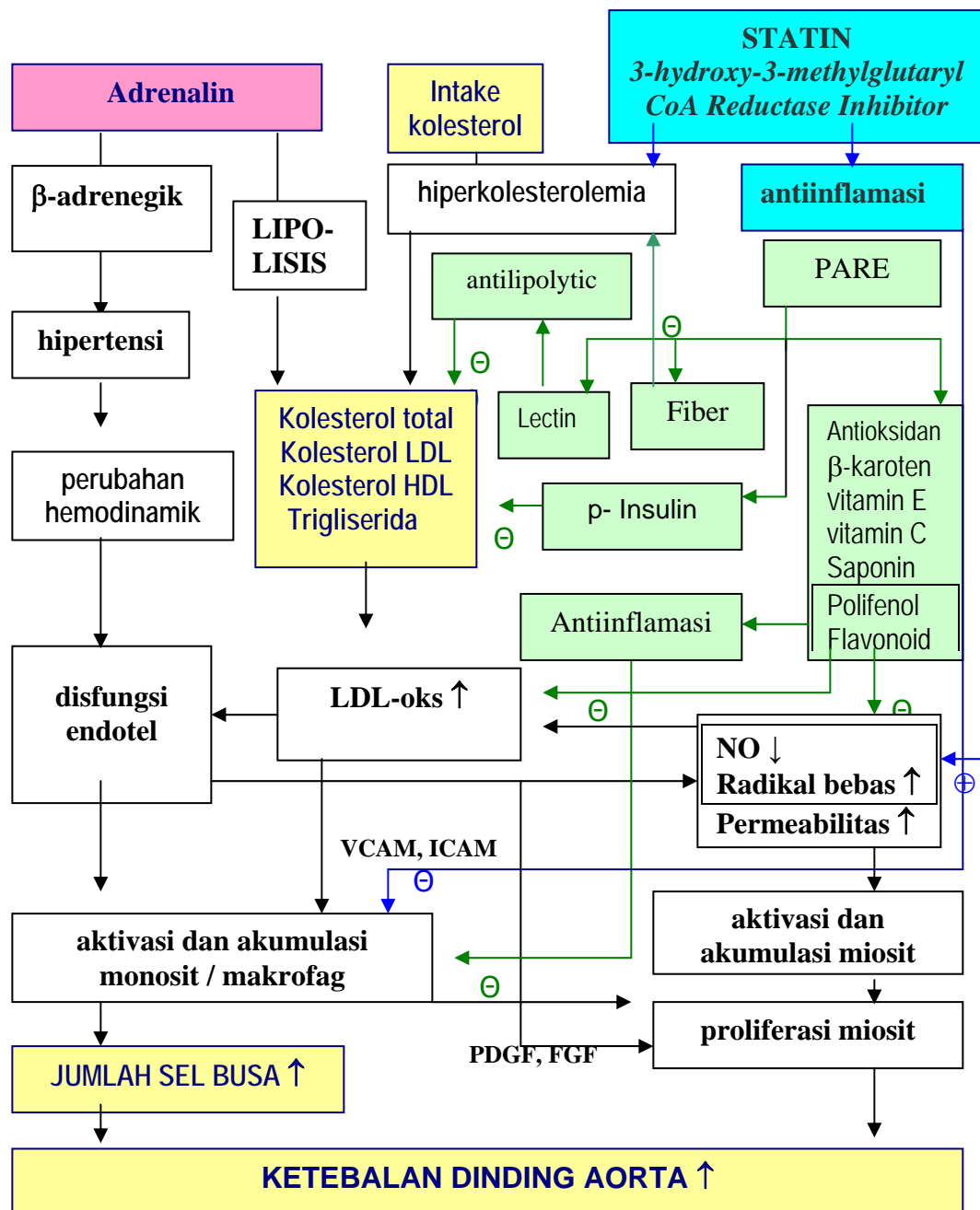
Terdapat bukti-bukti eksperimen mengenai efek anti arterosklerosis dan anti trombotik *Fluvastatin* yang meliputi; penurunan ekspresi molekul-molekul adhesi di monosit dan respon perlekatan leukosit dan endotel, imunomodulasi, pencegahan oksidasi LDL, inhibisi esterifikasi dan akumulasi kolesterol, dan berpengaruh pada proliferasi dan migrasi sel otot polos. Hal ini membuktikan bahwa secara keseluruhan efek dosis terapi *Fluvastatin* lebih luas dari pada hanya menurunkan kadar lipid. Bukti ini diperkuat lagi dengan penemuan bahwa *statin* mempengaruhi faktor-faktor pembekuan darah sehingga mengurangi risiko pembentukan bekuan darah yang dapat menimbulkan serangan jantung, serta efek anti inflamasi yang dapat membantu mengurangi risiko penyakit arteri koroner (CAD)^{25,41,43}.

Efek samping *Fluvastatin (Lescol)* menurut Lorig (2004), secara tipikal ringan dan cenderung tidak berlangsung lama, antara lain sembelit, diare, kram perut, sakit kepala dan sakit otot. Lorig menganjurkan untuk selalu rutin memeriksakan fungsi-hati, dan bila selama penggunaan, terdapat komplikasi miositis dengan gejala flu seperti demam, kram otot dan lemas dilakukan pemeriksaan kadar enzim otot²⁴.

Preparat *Lescol*, bentuk kapsul, mengandung asam bebas *Fluvastatin* 20mg dan 40mg bersifat hidrofilik sebagai penghambat kompetitif enzim *HMG-CoA reductase* yang mengubah *HMG-CoA* menjadi *mevalonat* yang merupakan prekursor sterol-sterol kolesterol. Penghambatan biosintesis kolesterol menurunkan kolesterol dalam sel-sel hati, merangsang sintesis reseptor-reseptor lipoprotein LDL

menyebabkan meningkatnya ambilan partikel LDL sehingga terjadi penurunan kadar kolesterol plasma. Pengobatan dengan *Lescol* pada hiperkolesterolemia menurunkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan apolipoprotein B, juga menurunkan secara sedang trigliserida dan meningkatkan HDL⁴⁵.

Lescol diabsorpsi secara cepat dan sempurna (98%) dalam keadaan puasa, secara peroral. Dalam keadaan lambung terisi obat diabsorpsi lebih lambat. Waktu paruh *Fluvastatin* 40mg adalah $2,3 \pm 0,9$ jam. Tak ada perbedaan bermakna jika *Lescol* diberikan bersama makan malam atau 4 jam setelah makan malam. Penurunan maksimal kolesterol LDL adalah 4 minggu. Indikasi terapeutik adalah primer hiperkolesterolemia yang tak dapat dikontrol dengan diet, dan tidak dipertimbangkan untuk penyebab sekunder hiperlipidemia seperti *diabetes mellitus*⁴⁵.



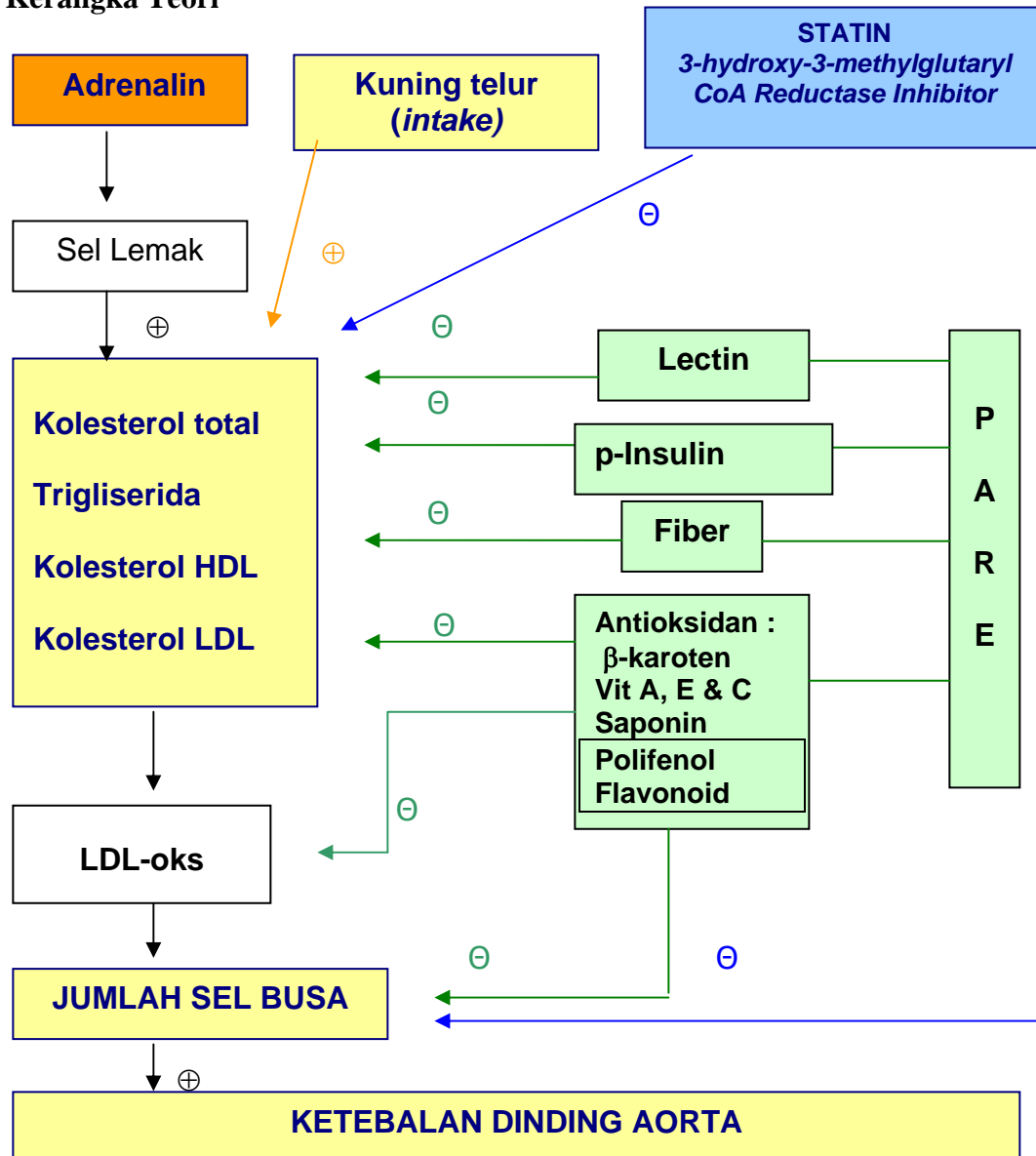
Catatan : \ominus = mengurangi/menghambat \oplus = meningkatkan / menambah

Gambar 2.1. Skema Pengaruh Diet Kuning Telur, Perasan Pare dan Statin Terhadap Profil Lipid dan Perkembangan Lesi Aterosklerosis Tikus Wistar yang Diinduksi Aterosklerosis

BAB III

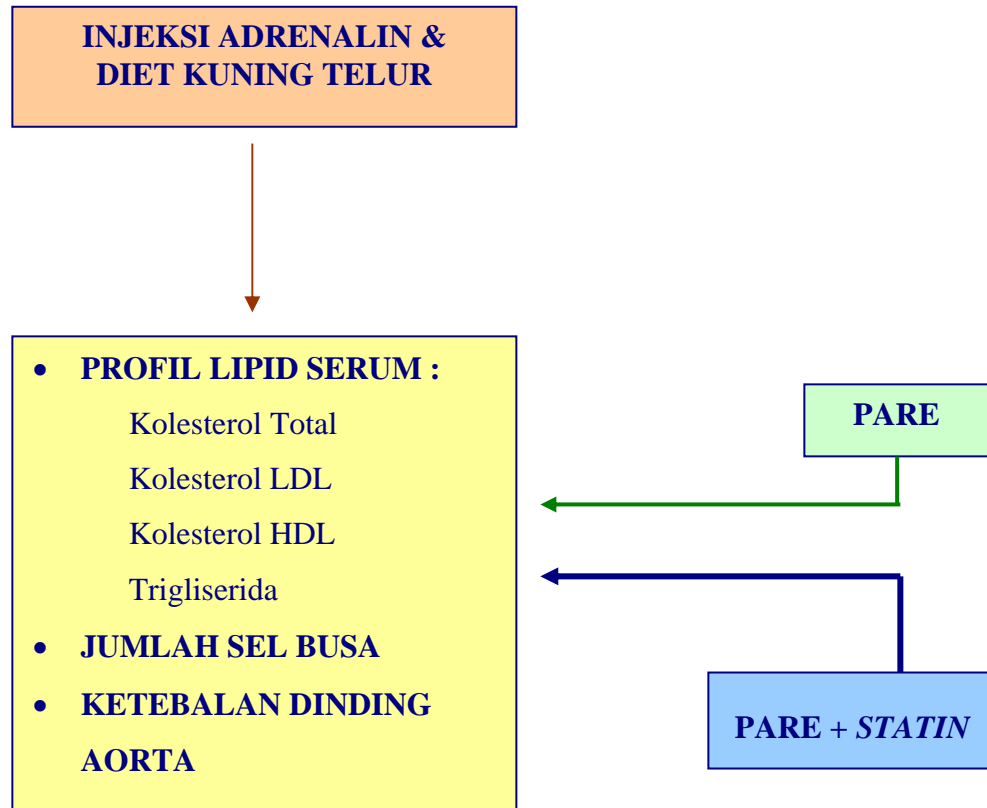
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



Catatan : ⊖ = mengurangi/menghambat ⊕ = meningkatkan / menambah

3.2 Kerangka Konsep



3.3 Hipotesis

- 3.3.1 Tikus yang diberi diet perasan pare memiliki profil lipid serum yang lebih baik (kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, lebih rendah dan kolesterol HDL lebih tinggi), jumlah sel busa lebih sedikit dan dinding aorta abdominalis lebih tipis dari pada kontrol.
- 3.3.2 Tikus yang diberi diet perasan pare ditambah *statin* memiliki profil lipid serum yang lebih baik (kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, lebih rendah dan kolesterol HDL lebih tinggi), jumlah sel busa lebih sedikit dan dinding aorta abdominalis lebih tipis dari pada kontrol.
- 3.3.3 Tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin*, memiliki profil lipid serum yang lebih baik (kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, lebih rendah dan kolesterol HDL lebih tinggi) dari pada diet perasan pare saja.
- 3.3.4 Tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin*, memiliki jumlah sel busa lebih sedikit dari pada diet perasan pare saja.
- 3.3.5 Tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin*, memiliki dinding aorta abdominalis lebih tipis dari pada diet perasan pare saja.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah *true experiment* dengan desain *posttest-only control group*. Subyek diambil secara random ke dalam kelompok-kelompok yang diekspose sebagai variabel independen dan diberi *posttest*. Nilai-nilai *posttest* kemudian dibandingkan untuk menentukan keefektifan perlakuan^{46,47}. Desain ini dapat dilihat pada gambar 4.1.

	<i>Pretest</i>	Perlakuan	<i>Posttest</i>
Kontrol	R	-	X ₁ O ₂
Eksperimen	R	-	X ₃ O ₄
Eksperimen	R	-	X ₅ O ₆

Keterangan:

- R : Randomisasi sampel
- X₁ : Manipulasi variable eksperimen : diet kuning telur
- X₃ : Manipulasi variable eksperimen : diet kuning telur dan perasan pare
- X₅ : Manipulasi variable eksperimen : diet kuning telur, perasan pare dan *statin*
- O₂ : Observasi atau tes pada kelompok yang diberi diet kuning telur
- O₄ : Tes pada kelompok yang diberi diet kuning telur dan perasan pare
- O₆ : Tes pada kelompok yang diberi: diet kuning telur, perasan pare dan *statin*

Gambar 4.1. Desain Rancangan Penelitian

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

4.2.1 Tempat Penelitian

Pemeliharaan hewan coba, induksi aterosklerosis, dan perlakuan pada hewan percobaan dilakukan di Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan Universitas Gadjah Mada (UGM), Yogyakarta. Jaringan diproses dan diwarnai di laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UGM. Pengukuran profil lipid, dilakukan di laboratorium PAU UGM, penghitungan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

4.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini berlangsung selama sembilan minggu, dari bulan Februari 2005 sampai dengan awal Juni 2005.

4.3 Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus galur Wistar.

4.3.2 Sampel

Penentuan besar sampel menurut rumus Federrer *cit* Kustiah dan Prasetyo (2003), yaitu; $(t-1)(n-1) > 15$, dimana t adalah kelompok perlakuan, dan n adalah jumlah sampel tiap kelompok perlakuan. Pada penelitian ini tikus Wistar dibagi dalam enam kelompok, maka jumlah sampel minimal tiap kelompok adalah lima ekor dan jumlah sampel seluruhnya adalah 30 ekor¹⁰.

4.4 Kriteria Inklusi, Eksklusi dan *Drop Out*

4.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi adalah berat badan tikus 180 – 200 gram, jenis kelamin jantan, umur 20 minggu, dan kondisi sehat ditandai dengan nafsu makan baik dan berperilaku normal.

4.4.2 Kriteria Eksklusi

Tikus yang mati selama masa penelitian, diare yang ditandai dengan *faeces* yang tak berbentuk, dan berat badan menurun. Apabila terdapat kelainan bawaan yang ditemukan saat otopsi yang dapat mempengaruhi hasil penelitian, maka sampel dimasukkan kriteria eksklusi.

4.4.3 *Drop Out*

Tikus dinyatakan *drop out* apabila memenuhi kriteria eksklusi dan diganti dengan tikus lain sesuai kriteria inklusi sehingga didapatkan jumlah tikus sesuai dengan perhitungan jumlah sampel.

4.5.1 Klasifikasi dan Definisi Operasional Variabel

4.5.2 Klasifikasi Variabel

a. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah diet kuning telur, pemberian perasan pare (pare gajah) dan pemberian perasan pare dan *statin* (*Fluvastatin*).

b. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah profil lipid darah, jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis. Profil lipid darah terdiri atas kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL, dan kolesterol LDL.

4.5.2 Definisi Operasional Variabel

- a. Injeksi adrenalin secara intravena adalah pemberian injeksi 0,006 mg/200 gr BB, satu kali di hari pertama perlakuan pada vena di ekor tikus Wistar⁷⁻¹¹. Skala nominal, dengan nilai 1 jika diberi injeksi adrenalin dan 0 jika tidak diberi injeksi adrenalin.
- b. Diet kuning telur adalah pemberian kuning telur 5 gram/ 200 gr BB, setiap hari sesuai dengan metode Constantinides yang dimodifikasi⁷⁻¹⁰. Skala nominal, dengan nilai 1 jika diberi diet kuning telur dan 0 jika tidak diberi kuning telur.
- c. Buah pare segar jenis pare gajah, dibeli dari pasar swalayan ADA Setia Budi, dicuci bersih di bawah air mengalir, dibuang bijinya, diperas dengan menggunakan *juicer extractor* Cosmos CJ.355. Dari 1 kg pare didapatkan 600 cc perasan pare. Dosis perasan pare adalah dosis tunggal 1,5 cc setiap tikus, setiap hari. Dosis ini didapat dari penelitian sebelumnya oleh Kirt dkk (2004) menggunakan perasan buah pare dengan dosis 6 cc/kg berat badan hewan kelinci untuk menurunkan kadar gula darah²². Dosis perasan buah pare 6 cc/kg berat badan hewan kelinci kemudian

dikonversikan ke tikus dengan memakai tabel perbandingan luas permukaan tubuh hewan percobaan untuk konversi dosis, dimana dosis tikus dengan berat badan 200 gram adalah 0,25 dari dosis kelinci dengan berat badan 1,5 kg⁴⁸. Perasan pare diberikan melalui sonde lambung sekali setiap hari. Skala nominal, dengan nilai 1 jika diberi diet perasan pare dan 0 jika tidak diberi perasan pare.

- d. Pemberian perasan pare dengan *statin* adalah pemberian perasan pare sebanyak 1,5 cc disertai dengan *Fluvastatin* sebanyak 0,9 mg. Dosis *Fluvastatin* diambil dari nilai tengah dosis sehari *Fluvastatin* untuk manusia sebesar 20 mg sampai dengan 80 mg, yaitu 50 mg, kemudian dikonversikan ke tikus dengan menggunakan tabel perbandingan luas permukaan tubuh hewan percobaan untuk konversi dosis, dimana dosis tikus adalah 0,018 dari dosis manusia^{24,27}. Skala nominal, dengan nilai 1 jika diberi perasan pare dan statin dan 0 jika tidak diberi perasan pare dan statin.
- e. Pakan standar adalah AIN-93⁴⁹ dan minum secara *ad libitum*. Skala nominal, dengan nilai 1 jika diberi pakan standar adalah AIN-93 dan minum secara *ad libitum* dan 0 jika tidak diberi pakan standar adalah AIN-93 dan minum secara *ad libitum*.
- f. Profil lipid adalah kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL dan kolesterol LDL. Serum darah yang diambil melalui arteri retroorbitalis dan diukur secara enzimatik dengan spektrofotometer. Skala rasio.

- g. Jumlah sel busa adalah hasil penghitungan sel busa yang berada di tunika intima sampai tunika media secara kuantitatif pada potongan melintang aorta abdominalis setebal 5 mikron dengan pengecatan khusus *Sudan Black*¹⁰⁻¹¹, dan pengecatan rutin hematoxilin eosin (HE). Skala rasio.
- h. Ketebalan dinding aorta abdominalis adalah hasil pengukuran ketebalan dinding aorta abdominalis pada potongan penampang melintang yang dipulas dengan pewarnaan HE, dari tunika intima sampai dengan tunika adventitia, dengan satuan ukuran mikron. Pengukuran dilakukan di delapan *zona* lapangan pandang yang diamati dengan mikroskop yang dilengkapi dengan lensa linier (*ocular micrometer*), dengan pembesaran 400 kali sesuai dengan metode yang dipakai oleh Tjarta, Kustiah dan Prasetyo^{7-10, 50}. Skala rasio.

Penentuan skala pengukuran dilakukan untuk menentukan analisis statistik yang akan dipakai.

4.6.1 Alat dan Bahan

4.6.2 Alat

- a. Alat-alat untuk pemeliharaan hewan terdiri atas kandang hewan, wadah pakan standar, dan wadah air untuk minum.
- b. Kotak berlubang, *disposable syringe* kapasitas 1 ml dengan jarum 25 *gauge* untuk injeksi adrenalin.
- c. *Juicer*, sonde lambung untuk pemberian diet kuning telur, perasan pare dan *statin*.

- d. Alat-alat untuk bedah tikus terdiri atas papan *wax*, jarum, pinset, pinset *chirurgis*, gunting, *scalpel*, penyemprot alkohol.
- e. Alat-alat untuk pemeriksaan profil lipid adalah pipet hematokrit, tabung mikrohematokrit, tabung reaksi, spektrofotometer Metertex, *sentrifuge*, dan pipet *eppendorf*.
- f. Alat-alat untuk pembuatan sediaan histologi terdiri atas mikrotom potong beku, kaca obyek, kaca penutup, *staining jar*, mikrotom, *incubator* suhu 56⁰C, gelas beker, blok paraffin.
- g. Mikroskop Cahaya.

4.6.2 Bahan

- a. Pakan standar AIN-93 serta air minum.
- b. Bahan perlakuan terdiri atas adrenalin bitatras injeksi, kuning telur, dan perasan pare.
- c. *Fluvastatin*.
- d. Bahan-bahan untuk prosesi jaringan terdiri atas formalin *buffer* 10%, alkohol bertingkat 30%, 50%, 70% 80% 90% dan alkohol absolut, larutan *xylol*, *paraffin* cair (*histoplast*), *albumin*, *poly-l-lisin*, bahan pulasan HE, balsam *Canada* dan *entelan*.
- e. Bahan pemeriksaan potong beku dan pewarnaan *Sudan Black*.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Pembuatan Ransum Pakan Standar

Ransum pakan dibuat berdasarkan diet murni dari AIN (*American Institute of Nutrition*) 93M, dan pemberian minuman dilakukan secara *ad libitum*. Ransum pakan standar adalah makanan bagi semua tikus selama penelitian⁷⁻¹⁰.

4.7.2 Injeksi Adrenalin

Injeksi inisial adrenalin secara intra vena pada ekor tikus dilakukan dengan cara ; 1) memasukan tikus ke dalam kotak berlubang dan ekor tikus ditarik keluar melalui lubang kotak, 2) kompres ekor tikus dengan kapas yang dibasahi air hangat kira-kira 5 menit agar terjadi vasodilatasi vena, 3) masukan ujung jarum ke dalam vena dengan kemiringan 15 derajat dan lakukan aspirasi, bila dalam tabung *syringe* terdapat darah berarti ujung jarum sudah masuk ke dalam vena, 4) lakukan injeksi adrenalin 0,006 mg/200 gr BB perlahan-lahan. Injeksi adrenalin dilakukan pada semua tikus pada hari pertama saja⁷⁻¹¹.

4.7.3 Pemberian Diet Kuning Telur

Pembuatan diet kuning telur dilakukan dengan cara; 1) pisahkan kuning telur dari putih telur, 2) kocok kuning telur perlahan untuk mendapatkan emulsinya. Pemberian kuning telur 5 gram/ 200 gr BB dilakukan pada semua tikus mulai hari kedua sampai dengan hari terakhir perlakuan, sebelum didekapitasi⁷⁻¹¹.

4.7.4 Pembagian Kelompok dan Pemberian Perlakuan

Pada hari ke-15, setelah masa induksi aterosklerosis, secara random sederhana dilakukan pembagian kelompok yang masing-masing terdiri atas lima ekor tikus dan masing-masing kelompok diberi perlakuan yang berbeda, sebagai berikut :

- a. Kelompok I atau P1 (kelompok kontrol perlakuan), setelah diinduksi adrenalin dan kuning telur, diberi pakan standar dan kuning telur saja selama tiga minggu dan didekapitasi, untuk melihat profil lipid dan gambaran lesi aterosklerosis tikus yang masih disertai diet kolesterol tinggi selama tiga minggu.
- b. Kelompok II atau P2 (kelompok kontrol perlakuan), setelah diinduksi adrenalin dan kuning telur, diberi pakan standar dan kuning telur saja selama enam minggu dan didekapitasi, untuk melihat profil lipid dan gambaran lesi aterosklerosis tikus yang masih disertai diet kolesterol tinggi selama enam minggu.
- c. Kelompok III atau P3, setelah diinduksi adrenalin dan kuning telur, diberi pakan standar, kuning telur dan perasan pare selama tiga minggu dan didekapitasi, untuk melihat gambaran efek pemberian perasan pare terhadap profil lipid dan lesi aterosklerosis pada tikus yang masih disertai dengan diet kolesterol tinggi selama tiga minggu.
- d. Kelompok IV atau P4, setelah diinduksi adrenalin dan kuning telur, diberi pakan standar, kuning telur dan perasan pare selama enam minggu dan didekapitasi, untuk melihat gambaran efek pemberian perasan pare terhadap

profil lipid dan lesi aterosklerosis pada tikus yang masih disertai dengan diet kolesterol tinggi selama enam minggu.

- e. Kelompok V atau P5, setelah diinduksi adrenalin dan kuning telur, diberi pakan standar, kuning telur, perasan pare dan *statin* selama tiga minggu dan didekapitasi, untuk melihat gambaran efek pemberian perasan pare ditambah *statin* terhadap profil lipid dan lesi aterosklerosis pada tikus yang masih disertai dengan diet kolesterol tinggi selama tiga minggu.
- f. Kelompok VI atau P6, setelah diinduksi adrenalin dan kuning telur, diberi pakan standar, kuning telur, perasan pare dan *statin* selama enam minggu dan didekapitasi, untuk melihat gambaran efek pemberian perasan pare ditambah *statin* terhadap profil lipid dan lesi aterosklerosis pada tikus yang masih disertai dengan diet kolesterol tinggi selama enam minggu.

4.7.5 Pemberian Perasan Pare

Perasan pare dibuat dengan menggunakan alat *juicer* dari bahan daging dan kulit pare mentah tanpa diberi air, hasil perasan ditampung dan diberikan ke sampel sekali sehari dengan menggunakan sonde lambung.

4.7.6 Pemberian *Statin*

Pemberian obat *statin* jenis *Fluvastatin* 40mg (*Lescol*) yang berbentuk kapsul. Kapsul dibuka dan *Fluvastatin* dilarutkan dalam air minum kemasan diberikan ke tikus dengan dosis 0,9mg/Kg BB yang disesuaikan dengan berat badan, menggunakan sonde lambung.

4.7.7 Pemeriksaan dan Penghitungan Profil Lipid

Pemeriksaan dan penghitungan profil lipid dilakukan dengan cara; 1) pengambilan darah tikus dengan tabung mikrohematokrit lewat arteri *retroorbitalis* sebanyak 0,5 sampai 1 cc, 2) kadar darah kemudian diukur secara enzimatik dengan spektrofotometer, 3) kadar kolesterol total, kolesterol HDL, dan kolesterol LDL diukur dengan metoda CHOD-PAP, 4) kadar trigliserida diukur dengan metoda GPO-PAP, 5) penentuan profil lipid secara fotometri berdasarkan intensitas absorbansinya⁷⁻¹¹.

4.7.8 Penghitungan Jumlah Sel Busa

Penghitungan jumlah sel busa dilakukan dengan menghitung dari irisan penampang melintang aorta abdominalis yang diproses dan dipulas dengan pewarnaan *Sudan Black*, dan HE.

Pewarnaan *Sudan Black* dilakukan dengan cara sebagai berikut; 1) tikus didekapitasi, 2) tikus yang sudah didekapitasi diambil aorta abdominalis sepanjang 5 cm yaitu di bawah *arteri renalis* sampai percabangan *arteri iliaca* termasuk *bifurcatio aorta*, 3) dilakukan proses potong beku pada potongan aorta abdominalis dengan *cryostat* dan dipotong setebal 4 mikron, 4) irisan potong beku diletakan pada kaca obyek yang sebelumnya telah diolesi albumin, 5) pulas dengan pewarnaan khusus *Sudan Black*, setelah selesai diberi balsam *Canada* ditutup dengan kaca penutup.

Pewarnaan HE dilakukan dengan cara sebagai berikut; 1) sisa jaringan aorta abdominalis difiksasi dalam larutan formalin *buffer* 10 % selama 18 – 24 jam, lalu

dimasukkan ke dalam larutan *aquades* selama 1 jam untuk menghilangkan larutan fiksasi, 2) jaringan didehidrasi dengan larutan alkohol bertingkat dari konsentrasi 30%, 50%, 70%, 80%, 90% sampai alkohol absolut, 3) jaringan dimasukan ke dalam larutan alkohol-*xylol* selama 1 jam, diteruskan ke larutan *xylol* murni selama dua kali dua jam, 4) jaringan diimpregnasi dengan *paraffin* cair (*histoplast*) selama dua kali dua jam, 5) *embedding* jaringan dilakukan ke dalam blok, 6) jaringan dipotong dalam blok parafin dengan mikrotom, setebal 4 mikron, 7) irisan potong beku diletakan pada kaca obyek yang sebelumnya telah diolesi *poly-l-lisin*, pencairan dan pembuangan parafin dari irisan jaringan dilakukan dengan pemanasan dalam inkubator, 8) kemudian dilakukan deparafinasi, 9) setelah bersih, dilakukan pemulasan dengan pewarnaan rutin HE, dan setelah kering diberi balsam *Canada* dan ditutup dengan kaca penutup.

Sel busa dilihat di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 1000 X dan hitung jumlah sel busa di tunika intima dan tunika media pada penampang melintang aorta. Hasil pewarnaan *Sudan Black*, tidak memberikan gambaran sel busa dengan jelas, sehingga hasil penghitungan jumlah sel busa pada penelitian ini hanya berdasarkan pewarnaan HE.

4.7.9 Pengukuran Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis

Pengukuran ketebalan dinding aorta abdominalis dilakukan dengan cara yang sama seperti pada proses penghitungan jumlah sel busa, sebagai berikut; 1) tikus didekapitasi dan diambil aorta abdominalis sepanjang 5 cm, 2) jaringan aorta abdominalis difiksasi dalam larutan formalin *buffer* 10 % selama 18 – 24 jam, lalu

dimasukkan kedalam larutan *aquades* selama 1 jam untuk menghilangkan larutan fiksasi, 3) jaringan didehidrasi dengan larutan alkohol bertingkat dari konsentrasi 30%, 50%, 70%, 80%, 90% sampai alkohol absolut, 4) jaringan dimasukan ke dalam larutan alkohol-*xylol* selama 1 jam, diteruskan ke larutan *xylol* murni selama dua kali dua jam, 5) jaringan diimpregnasi dengan *paraffin* cair (*histoplast*) selama dua kali dua jam, 6) *embedding* jaringan dalam blok parafin, 7) jaringan dipotong dalam blok parafin dengan mikrotom setebal 4 mikron. 8) irisan potong beku diletakan pada kaca obyek yang sebelumnya telah diolesi *poly-l-lisin*. Pencairan dan pembuangan parafin dari irisan jaringan dilakukan dengan pemanasan dalam inkubator, 9) dilakukan deparafinasi, 10) setelah bersih dilakukan pemulasan dengan pewarnaan rutin HE, setelah selesai beri balsam *Canada* dan ditutup dengan kaca penutup, 11) ketebalan aorta abdominalis diukur di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 X, 12) ketebalan dinding aorta diukur dari tunika intima sampai adventitia pada delapan zona yaitu jam 12.00, 13.30, 15.00, 16.30, 18.00, 19.30, 21.00, 22.30, 13) cara penghitungannya adalah (jumlah skala : 400) X 1000 mikron, atau jumlah skala X 2,5 mikron.

4.8 Cara Pengumpulan Data

Penghitungan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta dilakukan melalui *adjustment* dengan ahli patologi anatomi. Data yang dikumpulkan adalah data yang diambil dengan pemeriksaan secara *blind* dari tiga orang dan diambil reratanya.

Data yang dikumpulkan adalah profil lipid, meliputi kolesterol total, trigliserida kolesterol HDL, dan kolesterol LDL dan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis.

Data-data dikumpulkan dalam dua tahap yaitu pada akhir minggu ke-3 perlakuan dan akhir minggu ke-6 perlakuan sebagai berikut :

Tahap pertama :

- a. Kelompok I, kelompok kontrol perlakuan (P1) yang diberi pakan standar dan diet kuning telur selama tiga minggu, didekapitasi pada akhir minggu ke-3 perlakuan.
- b. Kelompok III, kelompok perlakuan (P3) yang diberi pakan standar, diet kuning telur dan perasan pare selama tiga minggu, didekapitasi pada akhir minggu ke-3 perlakuan.
- c. Kelompok V, kelompok perlakuan (P5) yang diberi pakan standar, diet kuning telur, perasan pare dan *statin* selama tiga minggu, didekapitasi pada akhir minggu ke-3 perlakuan.

Tahap kedua :

- a. Kelompok II, kelompok perlakuan (P2) yang diberi pakan standar dan diet kuning telur selama enam minggu, didekapitasi pada akhir minggu ke-6 perlakuan.
- b. Kelompok IV, kelompok perlakuan (P4) yang diberi pakan standar, diet kuning telur dan perasan pare selama enam minggu, didekapitasi pada akhir minggu ke-6 perlakuan.

- c. Kelompok VI, kelompok perlakuan (P6) yang diberi pakan standar, diet kuning telur, perasan pare dan *statin* selama enam minggu, didekapitasi pada akhir minggu ke-6 perlakuan.

Pengamatan dilakukan pada minggu ketiga perlakuan, untuk melihat efek pemberian perasan pare dengan perasan pare ditambah *statin* terhadap profil lipid serum dan perkembangan lesi aterosklerosis pada dinding aorta abdominalis pada lesi awal sedangkan pengamatan pada minggu keenam perlakuan untuk melihat efek pemberian perasan pare dengan perasan pare ditambah *statin* pada lesi tahap lanjut.

4.9 Alur Penelitian

Sebanyak 30 ekor tikus jantan galur Wistar umur 20 minggu,
berat badan 180 sd 200 gram,

Randomisasi

Minggu ke atau hari/ hari ke	Kelompok I 5 ekor	Kelompok II 5 ekor	Kelompok III 5 ekor	Kelompok IV 5 ekor	Kelompok V 5 ekor	Kelompok VI 5 ekor
	Kelompok kontrol perlakuan P1	Kelompok kontrol perlakuan P2	Kelompok perlakuan P3	Kelompok perlakuan P4	Kelompok perlakuan P5	Kelompok perlakuan P6
Hari 1	Pakan standar, injeksi adrenalin intra vena					
13 hari	Pakan standar, diet kuning telur sampai hari ke 14 dan diteruskan sampai dekapitasi					
1	Diet Kuning Telur	Diet Kuning Telur	Diet Kuning Telur & Pare	Diet Kuning Telur & Pare	Diet Kuning Telur, Pare & <i>Statin</i>	Diet Kuning Telur, Pare & <i>Statin</i>
2	Diet Kuning Telur	Diet Kuning Telur	Diet Kuning Telur & Pare	Diet Kuning Telur & Pare	Diet Kuning Telur, Pare & <i>Statin</i>	Diet Kuning Telur, Pare & <i>Statin</i>
3	Diet Kuning Telur	Diet Kuning Telur	Diet Kuning Telur & Pare	Diet Kuning Telur & Pare	Diet Kuning Telur, Pare & <i>Statin</i>	Diet Kuning Telur, Pare & <i>Statin</i>
	Dekapitasi		Dekapitasi		Dekapitasi	
4		Diet Kuning Telur		Diet Kuning Telur & Pare		Diet Kuning Telur, Pare & <i>Statin</i>
5		Diet Kuning Telur		Diet Kuning Telur & Pare		Diet Kuning Telur, Pare & <i>Statin</i>
6		Diet Kuning Telur		Diet Kuning Telur & Pare		Diet Kuning Telur, Pare & <i>Statin</i>
		Dekapitasi		Dekapitasi		Dekapitasi

Catatan :

1. Kelompok P1 dibanding P3, P2 dibanding P4, menjawab tujuan khusus 1.
2. Kelompok P1 dibanding P5, P2 dibanding P6, menjawab tujuan khusus 2.
3. Kelompok P3 dibanding P5, P4 dibanding P6, menjawab tujuan khusus 2.

4.10 Analisa Data

Data-data yang terkumpul yaitu profil lipid serum (kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL, dan kolesterol LDL), jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada masing-masing kelompok, dilakukan *editing*, *coding*, dan *entering* ke dalam file komputer program SPSS 11.0, selanjutnya dilakukan *cleaning* dan *organizing* untuk persiapan analisis data.

4.10.1 Analisa Deskriptif

Analisa statistik deskriptif dengan menggunakan program olah data SPSS versi 11.0, data-data variable yang diukur dari masing-masing kelompok variable dideskripsikan dalam bentuk table dan diagram *boxplot*. Tabel memberikan gambaran data deskriptif: mean, median dan standar deviasi; sedangkan diagram *boxplot* memberikan gambaran data median, minimal, maksimal, ekstrim dan *outliner*^{51,52}.

4.10.2 Analisa Statistik Inferensial

Hasil uji normalitas dengan Shapiro-Wilk ($n < 50$) distribusi data tidak semuanya normal, sehingga uji hipotesis komparatif masing-masing variabel (kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL, kolesterol LDL, jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta) menggunakan analisis non parametrik *Kruskal-Wallis*, dilanjutkan dengan analisis *Mann-Whitney U test* untuk dua kelompok yang berbeda^{51,52}.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Analisa Sampel

Dalam penelitian ini sampel diambil dari Yogyakarta dan Semarang. Penelitian dilakukan di UPHP UGM Yogyakarta dari bulan Februari sampai dengan awal Juni 2005. Jumlah seluruh sampel adalah 30, dimana masing-masing kelompok terdiri atas lima ekor tikus Wistar jantan umur 20 minggu. Sampel yang memenuhi kriteria eksklusi, yaitu berat badan menurun, sebanyak satu ekor, terdapat pada kelompok P4 (P4-1) atau sampel nomor satu pada kelompok kontrol perlakuan dengan kuning telur dan perasan pare selama enam minggu. Sampel yang mati sebanyak satu ekor, terdapat pada kelompok P2 (P2-5) atau sampel nomor lima pada kelompok kontrol perlakuan dengan diet kuning telur selama enam minggu.

Sampel yang mati maupun yang memenuhi kriteria eksklusi diganti dengan tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan diperlakukan sama dengan kelompok tikus tersebut.

5.2 Analisa Deskriptif

Profil lipid hasil penelitian terhadap enam kelompok sampel diukur secara enzimatik dengan *spectrometer*. Data jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis enam kelompok sampel dihitung dan diukur dari hasil pengecatan HE. Data-data hasil penelitian dideskripsikan dalam tabel 5.1.

Tabel 5.1. Nilai *Mean*, *Median*, dan Standar Deviasi Kadar Kolesterol Total, Trigliserida, Kolesterol HDL, Kolesterol LDL, Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta pada Kelompok Perlakuan

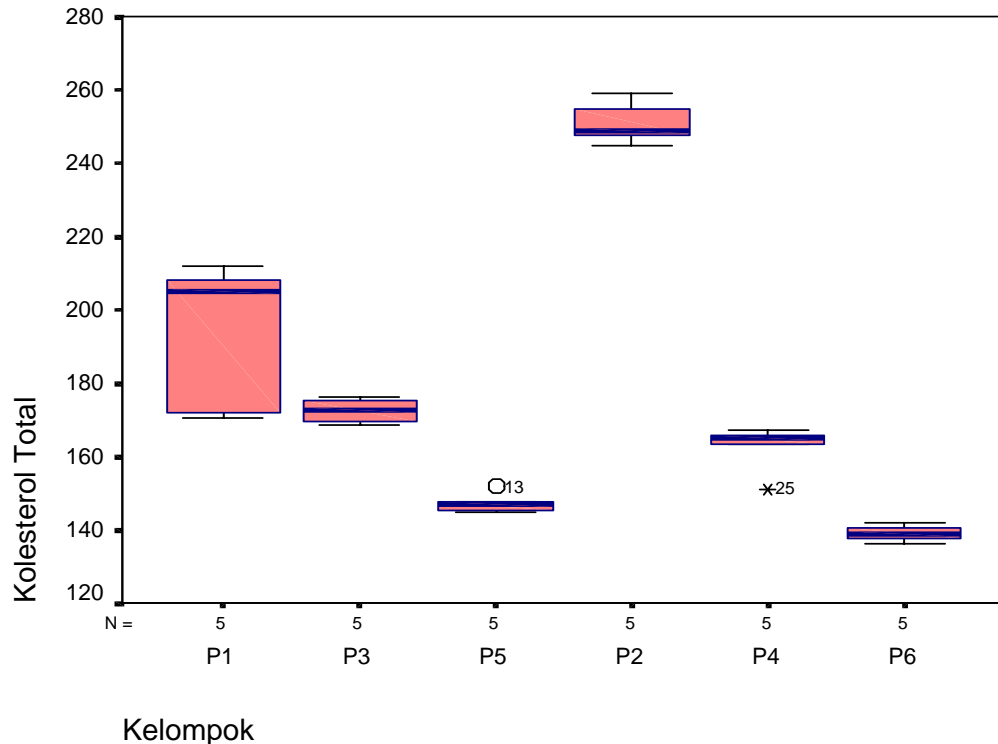
Kelompok	Kadar Kolesterol total (mg%)	Kadar Trigliserida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah sel busa	Ketebalan Aorta (μ)
P1 (n=5)						
Median	204,80	126,69	97,06	52,00	56,00	212,50
Mean	193,48	140,32	89,70	68,20	52,80	214,50
\pm SD	20,41	21,98	11,44	25,75	14,29	18,85
P3 (n=5)						
Median	172,69	123,47	100,37	47,63	43,00	210,00
Mean	172,41	123,60	100,14	47,55	54,40	230,50
\pm SD	3,30	3,48	3,51	0,94	14,17	37,89
P5 (n=5)						
Median	146,99	149,82	84,89	31,84	27,00	186,25
Mean	147,31	150,85	85,02	32,12	32,20	196,75
\pm SD	2,82	2,06	2,24	0,51	17,01	43,70
P2 (n=5)						
Median	249,00	202,57	89,71	117,59	71,00	241,25
Mean	251,07	205,79	91,98	117,94	69,00	237,75
\pm SD	5,89	5,14	4,74	1,06	6,12	23,04
P4 (n=5)						
Median	164,94	117,68	93,38	47,28	46,00	251,25
Mean	162,47	124,86	92,31	45,19	46,40	230,00
\pm SD	6,57	16,5	3,49	6,92	9,86	32,09
P6 (n=5)						
Median	138,65	143,38	79,10	30,72	39,00	207,14
Mean	138,96	143,09	79,49	30,86	34,80	209,42
\pm SD	2,15	1,98	1,96	0,62	10,83	29,14
<i>P</i>	0,001*	0,001*	0,003*	0,001*	0,007*	0,282

* *Kruskal Wallis*, $p < 0,05$, signifikan

5.2.1 Kolesterol Total

Data pada tabel 5.1 dan gambar 5.1 menunjukkan bahwa nilai median kadar kolesterol total paling tinggi sebesar 249 mg% pada kelompok kontrol perlakuan P2 yaitu tikus yang setelah induksi aterosklerosis diberi diet kuning telur selama enam minggu. Kadar kolesterol total paling rendah sebesar 138,65 mg% terdapat pada

kelompok P6 yaitu tikus yang setelah induksi aterosklerosis diberi diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama enam minggu.



Gambar 5.1. Kadar Kolesterol Total Kelompok P1, P2, P3, P4, P5, dan P6

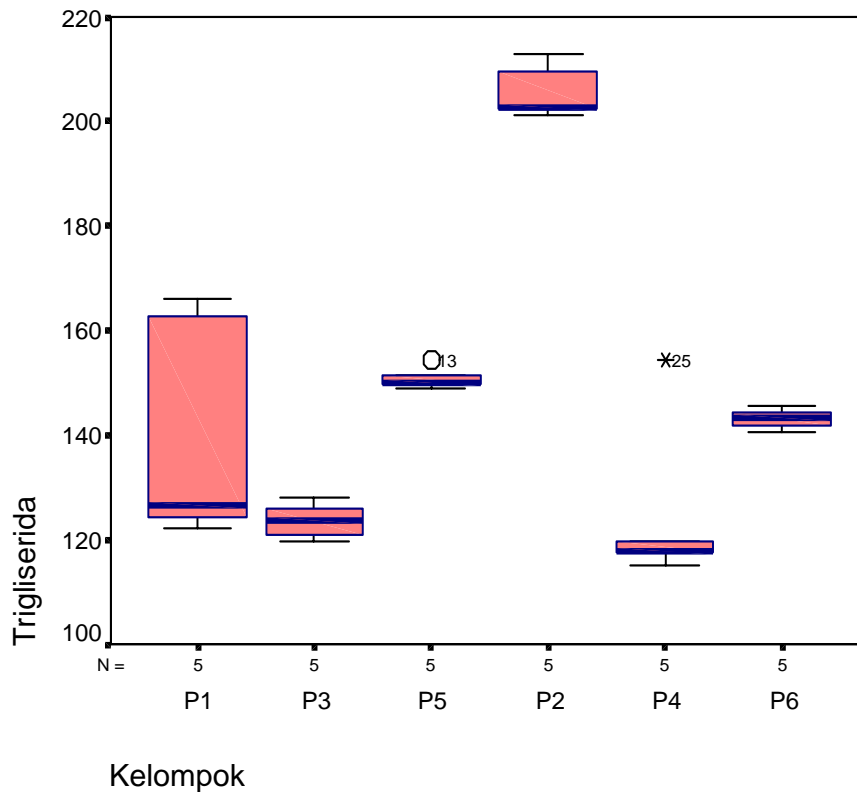
Median kolesterol total kelompok kontrol perlakuan P1 (204,8mg%) yang diberi diet kuning telur selama tiga minggu jauh lebih tinggi dari kelompok tikus P3 (172,69 mg%) yang diberi diet pare selama tiga minggu, maupun kelompok tikus P5 (146,99mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu. Begitu pula yang terjadi pada kelompok kontrol perlakuan P2 (249mg%) yang diberi diet kuning telur selama enam minggu jauh lebih tinggi dari kelompok tikus P4 (164,94mg%) yang diberi diet pare enam minggu, maupun kelompok tikus P6 (138,65mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

Median kadar kolesterol total kelompok yang diberi diet perasan pare saja selama tiga minggu P3 (172,69mg%) dan enam minggu P4 (162,94mg%) jauh lebih tinggi dari kelompok tikus yang hanya diberi perasan pare dan *statin* selama tiga minggu P5 (146,99mg%) dan enam minggu P6 (138,65mg%).

Hasil perlakuan tiga minggu dan enam minggu dibandingkan untuk melihat peranan perbedaan lama perlakuan terhadap variabel yang diukur. Median kadar kolesterol total kelompok P2 (249mg%) yaitu kelompok kontrol perlakuan dengan diet kuning telur selama enam minggu lebih tinggi dari P1 (204,8mg%) yaitu kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu. Berbeda dengan kelompok tikus P4 yang diberi diet perasan pare selama enam minggu kadar kolesterol total lebih rendah (164,94mg%) dari kelompok P3 (172,69mg%) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu. Begitu juga pada kelompok tikus P6 (138,65mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu kadar kolesterol total lebih rendah dari kelompok P5 (146,99mg%) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu.

5.2.2 Triglicerida

Data pada tabel 5.1 dan gambar 5.2 menunjukkan bahwa nilai median kadar trigliserida paling tinggi sebesar 202,57 mg% pada kelompok P2 yaitu tikus yang setelah diinduksi aterosklerosis, selanjutnya diberi diet kuning telur selama enam minggu. Sedangkan kadar trigliserida paling rendah sebesar 117,68 mg% pada kelompok P4 yaitu tikus yang setelah diinduksi aterosklerosis, selanjutnya diberi diet kuning telur, dan perasan pare selama enam minggu.



Gambar 5.2. Kadar Trigliserida Kelompok P1, P2, P3, P4, P5, dan P6

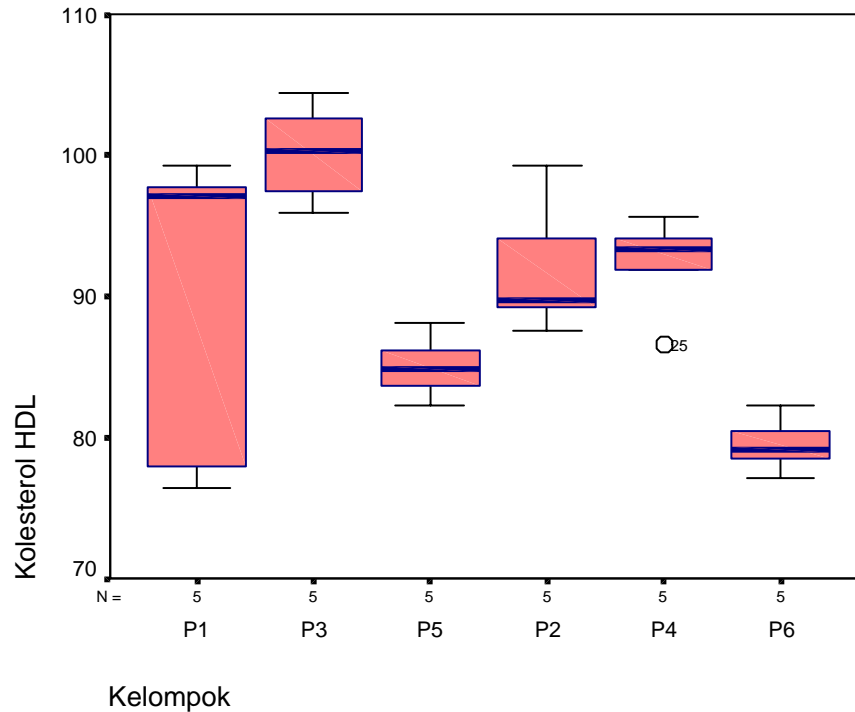
Median kadar trigliserida kelompok kontrol perlakuan P1 (126,69mg%) yang diberi diet kuning telur selama tiga minggu lebih tinggi dari kelompok tikus P3 (123,47mg%) yang diberi diet pare selama tiga minggu, tetapi lebih rendah dari kelompok tikus P5 (149,82mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu. Pada kelompok kontrol perlakuan P2 (205,57mg%) yang diberi diet kuning telur selama enam minggu kadar trigliserida jauh lebih tinggi dari kelompok tikus P4 (117,68mg%) yang diberi diet pare enam minggu, maupun kelompok tikus P6 (143,38mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

Median kadar trigliserida kelompok P3 (123,47mg%) yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu lebih rendah dari kelompok P5 (149,82mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu, begitu pula antara kelompok tikus P4 (117,68mg%) yang diberi diet perasan pare enam minggu kadar trigliseridanya lebih rendah dari kelompok P6 (143,38mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

Median kadar trigliserida kelompok P2 (205,57mg%) yaitu kelompok kontrol perlakuan dengan diet kuning telur selama enam minggu jauh lebih tinggi dari P1 (126,69mg%) yaitu kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu. Berbeda dengan kelompok tikus P4 yang diberi diet perasan pare selama enam minggu kadar trigliserida hanya sedikit lebih tinggi (117,68mg%) dari kelompok P3 (123,47mg%) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu. Begitu juga pada kelompok tikus P6 (143,38mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu kadar trigliserida lebih rendah dari kelompok P5 (149,82mg%) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu.

5.2.3 Kolesterol HDL

Data pada tabel 5.1 dan gambar 5.3 menunjukkan bahwa nilai median kadar kolesterol HDL paling tinggi sebesar 100,37 mg% pada kelompok P3 yaitu tikus yang setelah diinduksi aterosklerosis, selanjutnya diberi diet kuning telur dan perasan pare selama tiga minggu. Sedangkan kadar kolesterol HDL paling rendah sebesar 77,94 mg% pada kelompok P1 yaitu tikus yang setelah diinduksi aterosklerosis, selanjutnya diberi diet kuning telur selama tiga minggu.



Gambar 5.3. Kadar Kolesterol HDL Kelompok P1, P2, P3, P4, P5, dan P6

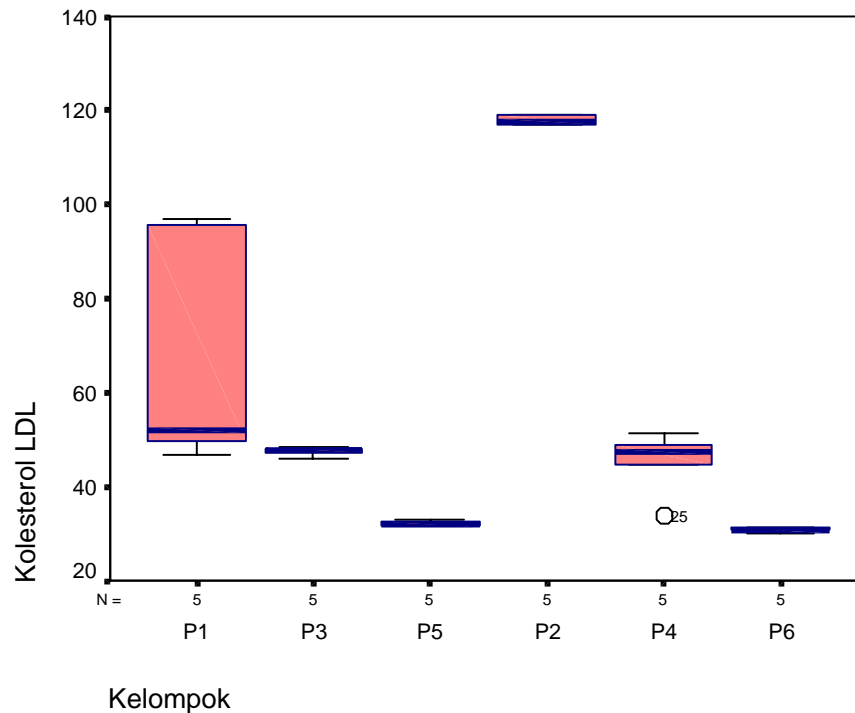
Median kadar kolesterol HDL kelompok kontrol perlakuan P1 (97,06mg%) yang diberi diet kuning telur selama tiga minggu lebih rendah dari kelompok P3 (100,37mg%) yang diberi diet pare selama tiga minggu, maupun kelompok tikus P5 (84,89mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu. Pada kelompok kontrol perlakuan P2 (89,71mg%) yang diberi diet kuning telur selama enam minggu kadar kolesterol HDL sedikit lebih rendah dari kelompok tikus P4 (93,38mg%) yang diberi diet pare enam minggu, namun lebih tinggi dari kelompok tikus P6 (79,10mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

Kadar kolesterol HDL kelompok P3 (100,37mg%) yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu, lebih tinggi dari kelompok P5 (84,89mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu, begitu pula antara kelompok tikus P4 (93,38mg%) yang diberi diet perasan pare enam minggu kadar kolesterol HDL lebih tinggi dari kelompok P6 (79,10mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

Kadar kolesterol HDL kelompok P2 (89,71mg%) yaitu kelompok kontrol perlakuan dengan diet kuning telur selama enam minggu lebih tinggi dari kelompok P1 (77,94mg%) yaitu kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu. Berbeda dengan kelompok tikus P4 yang diberi diet perasan pare selama enam minggu kadar kolesterol HDL lebih rendah (93,38mg%) dari kelompok P3 (100,37mg%) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu. Sedangkan kelompok tikus P6 (79,10mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu kadar kolesterol HDL lebih rendah dari kelompok P5 (84,89mg%) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu.

5.2.4 Kolesterol LDL

Data pada tabel 5.1 dan gambar 5.4 menunjukkan bahwa nilai median kadar kolesterol LDL paling tinggi sebesar 117,59 mg% pada kelompok P2 yaitu tikus yang setelah diinduksi aterosklerosis, selanjutnya diberi diet kuning telur selama enam minggu. Sedangkan kadar kolesterol LDL paling rendah sebesar 30,72 mg% pada kelompok P6 yaitu tikus yang setelah diinduksi aterosklerosis, selanjutnya diberi diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama enam minggu.



Gambar 5.4. Kadar Kolesterol LDL Kelompok P1, P2, P3, P4, P5, dan P6

Median kadar kolesterol LDL kelompok kontrol perlakuan P1 (52,0mg%) yang diberi diet kuning telur selama tiga minggu, lebih tinggi dari kelompok tikus P3 (47,63mg%) yang diberi diet pare selama tiga minggu, maupun kelompok tikus P5 (31,84mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu. Pada kelompok kontrol perlakuan P2 (117,59mg%) yang diberi diet kuning telur selama enam minggu kadar kolesterol LDL jauh lebih tinggi dari kelompok tikus P4 (45,28mg%) yang diberi diet pare enam minggu, maupun dengan kelompok tikus P6 (30,72mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

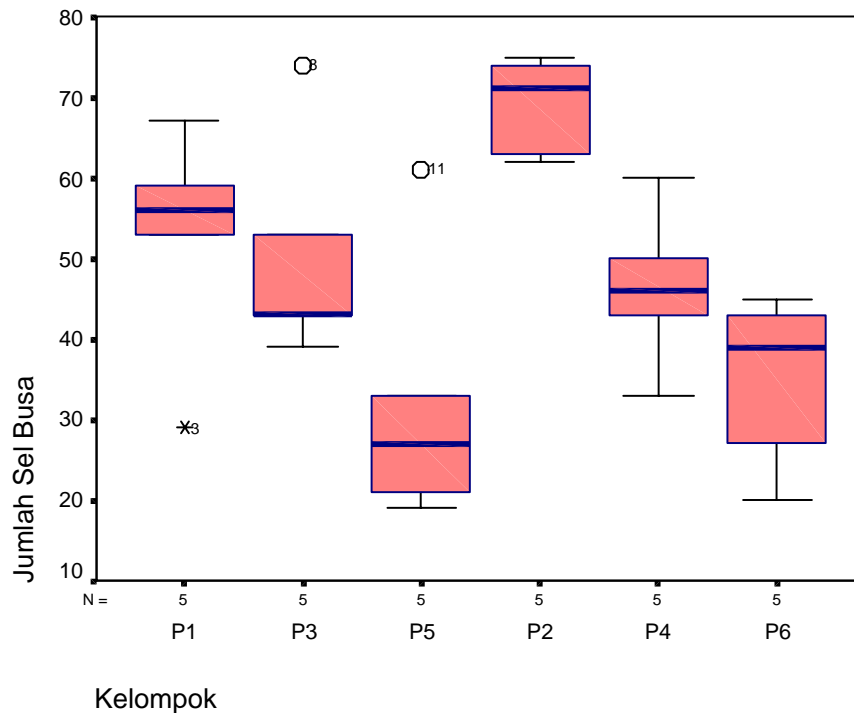
Median kadar kolesterol LDL kelompok P3 (47,63mg%) yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu, lebih tinggi dari kelompok P5 (31,84mg%) yang

diberi diet perasan pare dan statin selama tiga minggu, begitu pula antara kelompok tikus P4 (47,28mg%) yang diberi diet perasan pare enam minggu kadar kolesterol LDL lebih tinggi dari kelompok P6 (30,72mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

Median kadar kolesterol LDL kelompok P2 (117,59mg%) yaitu kelompok kontrol perlakuan dengan diet kuning telur selama enam minggu jauh lebih tinggi dari kelompok P1 (52,0mg%) yaitu kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu. Berbeda dengan kelompok tikus P4 (47,28mg%) yang diberi diet perasan pare selama enam minggu kadar kolesterol LDL sedikit lebih rendah dari kelompok P3 (47,63mg%) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu. Demikian juga kelompok tikus P6 (30,72mg%) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu kadar kolesterol LDL sedikit lebih rendah dari kelompok P5 (31,84mg%) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu.

5.2.5 Jumlah Sel Busa

Data pada tabel 5.1 dan gambar 5.5 menunjukkan bahwa nilai median jumlah sel busa paling banyak adalah 71 sel, pada kelompok kontrol perlakuan P2, yaitu tikus yang setelah induksi aterosklerosis, diberi diet kuning telur selama enam minggu. Sedangkan jumlah sel busa paling sedikit adalah 27,0 sel, pada kelompok P5 yaitu tikus yang setelah induksi aterosklerosis, diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu.



Gambar 5.5. Jumlah sel Busa Kelompok P1, P2, P3, P4, P5, dan P6

Median jumlah sel busa kelompok kontrol perlakuan P1 (56,0 sel) yang diberi diet kuning telur selama tiga minggu, lebih sedikit dari kelompok tikus P3 (43,0 sel) yang diberi diet pare selama tiga minggu, namun lebih banyak dari kelompok tikus P5 (27,0 sel) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu. Pada kelompok kontrol perlakuan P2 (71 sel) yang diberi diet kuning telur selama enam minggu jumlah sel busa jauh lebih banyak dari kelompok tikus P4 (46,0 sel) yang diberi diet pare enam minggu, maupun dari kelompok tikus P6 (39,0 sel) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

Median jumlah sel busa kelompok P3 (43,0 sel) yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu, lebih banyak dari kelompok P5 (27,0 sel) yang diberi diet

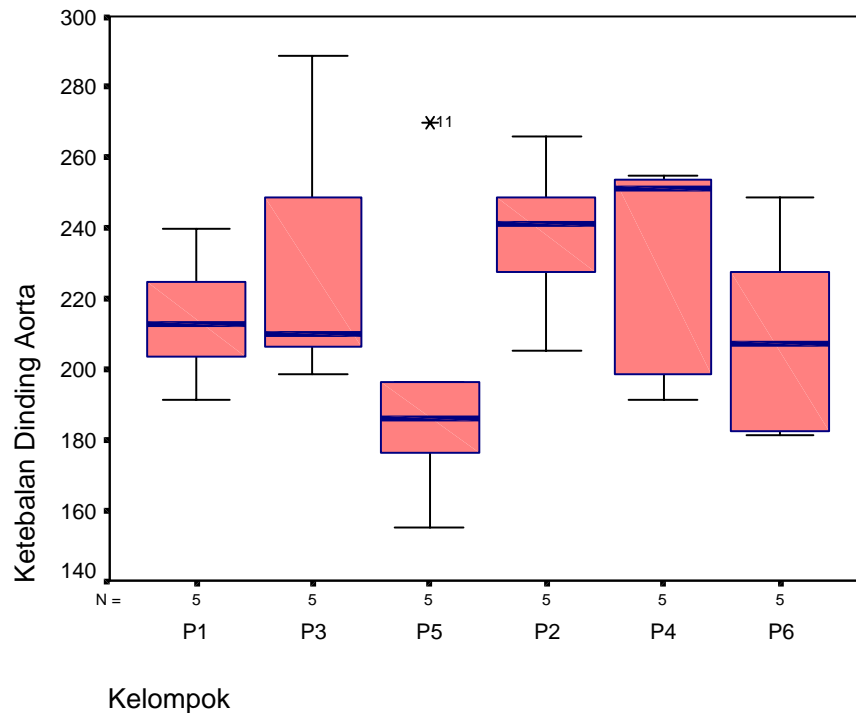
perasan pare dan *statin* selama tiga minggu, demikian juga pada kelompok P4 (46 sel) yang diberi diet perasan pare enam minggu jumlah sel busa lebih banyak dari kelompok P6 (39 sel) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

Median jumlah sel busa kelompok P2 (71,0 sel) yaitu kelompok kontrol perlakuan dengan diet kuning telur selama enam minggu lebih banyak dari kelompok P1 (56,0 sel) yaitu kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu. Berbeda dengan kelompok tikus P4 (46,0 sel) yang diberi diet perasan pare selama enam minggu jumlah sel busa lebih sedikit dari kelompok P3 (43,0 sel) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu. Pada kelompok tikus P6 (39,0 sel) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu jumlah sel busa jauh lebih banyak dari kelompok P5 (27,0 sel) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu.

5.2.6 Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis

Data pada tabel 5.1 dan gambar 5.6 menunjukkan bahwa nilai median dinding aorta paling tebal adalah 241,25 μ pada kelompok kontrol perlakuan yaitu tikus yang setelah diinduksi aterosklerosis, diberi diet kuning telur selama enam minggu (P2). Sedangkan dinding aorta paling tipis adalah 186,25 μ pada kelompok P5 yaitu tikus yang setelah diinduksi aterosklerosis, diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu.

Gambar 5.6. Ketebalan Dinding Aorta Kelompok P1, P2, P3, P4, P5, P6



Median ketebalan dinding aorta kelompok kontrol perlakuan P1 (212,5 μ) yang diberi diet kuning telur selama tiga minggu, lebih tebal dari kelompok tikus P3 (210 μ) yang diberi diet pare selama tiga minggu, maupun kelompok tikus P5 (186,25 μ) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu. Pada kelompok kontrol perlakuan P2 (241,25 μ) yang diberi diet kuning telur selama enam minggu dinding aortanya lebih tipis dari kelompok tikus P4 (251,25 μ) yang diberi diet pare enam minggu, namun lebih tebal dari kelompok tikus P6 (207,14 μ) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

Ketebalan dinding aorta kelompok P3 (210 μ) yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu, lebih tebal dari kelompok P5 (186,25 μ) yang diberi diet perasan

pare dan *statin* selama tiga minggu, demikian juga pada kelompok tikus P4 (251,25 μ) yang diberi diet perasan pare enam minggu lebih tebal dari kelompok P6 (207,14 μ) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu.

Median ketebalan dinding aorta pada kelompok P2 (241,25 μ) yaitu kelompok kontrol perlakuan dengan diet kuning telur selama enam minggu lebih tebal dari kelompok P1 (212,50 μ) yaitu kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu. Demikian juga dinding aorta kelompok tikus P4 (251,25 μ) yang diberi diet perasan pare selama enam minggu lebih tebal dari kelompok P3 (210 μ) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu. Pada kelompok tikus P6 (207,14 μ) yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu dinding aortanya lebih tebal dari kelompok P5 (186,25 μ) yang diberi diet yang sama selama tiga minggu.

5.2 Uji Hipotesis

Uji normalitas data-data kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL, kolesterol LDL, jumlah sel busa, dan ketebalan dinding sel dengan menggunakan uji *Shaphiro Wilk* dan *blox plot* menunjukkan distribusi data tidak normal, sehingga untuk menguji hipotesis komparatif digunakan uji statistik non parametrik *Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan analisis *post hoc Mann-Whitney U test* untuk menguji hipotesis komparatif antara dua kelompok yang berbeda⁴³.

Tabel 5.2 Uji Beda Kadar Kolesterol Total, Trigliserida, Kolesterol HDL, Kolesterol LDL, Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta antara Dua Kelompok Perlakuan

Kelompok	Kadar Kolesterol total (p)	Kadar Trigliserida (p)	Kadar Kolesterol HDL (p)	Kadar Kolesterol LDL (p)	Jumlah sel busa (p)	Keteban Dinding Aorta (p)
P1 dan P2	0,009*	0,009*	1,000	0,009*	0,028*	0,076
P3 dan P4	0,009*	0,141	0,009*	0,754	0,916	1,000
P5 dan P6	0,009*	0,009*	0,012*	0,009*	0,530	0,465
P1 dan P3	0,175	0,175	0,117	0,076	0,528	0,602
P1 dan P5	0,009*	0,600	0,602	0,009*	0,117	0,175
P3 dan P5	0,009*	0,009*	0,009*	0,009*	0,075	0,076
P2 dan P4	0,009*	0,009*	0,834	0,009*	0,009*	0,917
P2 dan P6	0,009*	0,009*	0,009*	0,009*	0,009*	0,172
P4 dan P6	0,009*	0,116	0,009*	0,009*	0,094	0,175

*Mann-Whitney U test, $p < 0,05$, signifikan

5.3.1 Kolesterol Total

Hasil uji *Kruskal-Wallis* pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna antara enam kelompok perlakuan dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* pada tabel 5.2 menunjukkan ada perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna dengan nilai $p = 0,009$ ($p < 0,05$), antara kelompok P1 dan P2 yaitu kelompok yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur selama tiga minggu (P1) dan enam minggu (P2) dengan dosis yang sama. Uji *Mann-Whitney* juga menunjukkan ada perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna dengan nilai

$p = 0,009$, antara kelompok P3 dan P4 yaitu tikus yang setelah diinduksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur dengan dosis yang sama, dan perasan pare selama tiga minggu (P3) dan enam minggu (P4). Demikian juga ada perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna dengan nilai $p = 0,009$, antara kelompok P5 dan P6 yaitu tikus yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama tiga minggu (P5) dan enam minggu (P6).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu (P3) tidak terdapat perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna, dimana nilai $p = 0,175$ atau $p > 0,05$. Namun antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu (P5) terdapat perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna, dimana nilai $p = 0,009$ ($p < 0,05$). Demikian juga di antara kelompok perlakuan tiga minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P3), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P5), terdapat perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna dimana nilai $p = 0,009$ ($p < 0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama enam minggu (P4) menunjukkan ada perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna, dimana nilai $p = 0,009$ atau $p < 0,05$. Antara kelompok kontrol perlakuan selama

enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu (P6) juga menunjukkan hal yang sama dengan nilai $p = 0,009$ ($p < 0,05$). Demikian juga di antara kelompok perlakuan enam minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P4), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P6) terdapat perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna dimana nilai $p = 0,009$.

5.3.2 Triglicerida

Hasil uji *Kruskal-Wallis* pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar triglicerida yang bermakna antara enam kelompok perlakuan dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* pada tabel 5.2 menunjukkan ada perbedaan kadar triglicerida yang bermakna dengan nilai $p = 0,009$ ($p < 0,05$), antara kelompok P1 dan P2 yaitu kelompok yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur selama tiga minggu (P1) dan enam minggu (P2) dengan dosis yang sama. Uji *Mann-Whitney* tidak menunjukkan ada perbedaan kadar triglicerida yang bermakna dengan nilai $p = 0,141$, antara kelompok P3 dan P4 yaitu tikus yang setelah diinduksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur dengan dosis yang sama, dan perasan pare selama tiga minggu (P3) dan enam minggu (P4). Namun antara kelompok P5 dan P6 yaitu tikus yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama tiga minggu (P5)

dan enam minggu (P6) ada perbedaan kadar trigliserida yang bermakna dimana nilai $p = 0,009$ ($p < 0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu (P3) tidak terdapat perbedaan kadar trigliserida yang bermakna, dimana nilai $p=0,175$ atau $p>0,05$. Demikian juga antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu (P5) tidak terdapat perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna, dimana nilai $p = 0,006$ ($p>0,05$). Namun antara kelompok perlakuan tiga minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P3), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P5), terdapat perbedaan kadar trigliserida yang bermakna dimana nilai $p = 0,009$ ($p<0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama enam minggu (P4) menunjukkan ada perbedaan kadar trigliserida yang bermakna, dimana nilai $p=0,009$ atau $p<0,05$. Antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu (P6) juga menunjukkan hal yang sama dengan nilai $p=0,009$ ($p<0,05$). Namun antara kelompok perlakuan enam minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P4), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P6) tidak terdapat perbedaan kadar trigliserida yang bermakna dimana nilai $p = 0,116$ ($p>0,05$).

5.3.3 Kolesterol HDL

Hasil uji *Kruskal-Wallis* pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar kolesterol HDL yang bermakna antara enam kelompok perlakuan dengan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* pada tabel 5.2 menunjukkan tidak ada perbedaan kadar kolesterol HDL yang bermakna dengan nilai $p = 1,001$ ($p > 0,05$), antara kelompok P1 dan P2 yaitu kelompok yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur selama tiga minggu (P1) dan enam minggu (P2) dengan dosis yang sama. Uji *Mann-Whitney* antara kelompok P3 dan P4 yaitu tikus yang setelah diinduksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur dengan dosis yang sama, dan perasan pare selama tiga minggu (P3) dan enam minggu (P4), menunjukkan ada perbedaan kadar kolesterol HDL yang bermakna dengan nilai $p = 0,009$. Demikian juga antara kelompok P5 dan P6 dengan nilai $p = 0,012$, yaitu tikus yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama tiga minggu (P5) dan enam minggu (P6).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu (P3) tidak terdapat perbedaan kadar kolesterol HDL yang bermakna, dimana nilai $p = 0,117$ atau $p > 0,05$. Demikian juga antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin*

selama tiga minggu (P5) tidak terdapat perbedaan kadar kolesterol HDL yang bermakna, dimana nilai $p=0,602$ ($p>0,05$). Namun antara kelompok perlakuan tiga minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P3), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P5), terdapat perbedaan kadar kolesterol HDL yang bermakna dimana nilai $p=0,009$ ($p<0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama enam minggu (P4) menunjukkan tidak ada perbedaan kadar kolesterol HDL yang bermakna, dimana nilai $p=0,834$ atau $p>0,05$. Namun antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu (P6) ada perbedaan kadar kolesterol HDL yang bermakna dengan nilai $p=0,009$ ($p<0,05$). Demikian juga di antara kelompok perlakuan enam minggu yaitu tikus yang diberi diet perasan pare saja (P4), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P6) terdapat perbedaan kadar kolesterol HDL yang bermakna ($p=0,009$).

5.3.4 Kolesterol LDL

Hasil uji *Kruskal-Wallis* pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna antara enam kelompok perlakuan dengan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* pada tabel 5.2 menunjukkan ada perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna dengan nilai $p=0,009$ ($p<0,05$), antara kelompok P1 dan P2 yaitu kelompok yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama

dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur selama tiga minggu (P1) dan 6 minggu (P2) dengan dosis yang sama. Uji *Mann-Whitney* antara kelompok P3 dan P4 yaitu tikus yang setelah diinduksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur dengan dosis yang sama, dan perasan pare selama tiga minggu (P3) dan enam minggu (P4), menunjukkan tidak ada perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna dengan nilai $p=0,754$. Namun ada perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna antara kelompok P5 dan P6 dengan nilai $p=0,009$, yaitu tikus yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama tiga minggu (P5) dan enam minggu (P6).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu (P3) tidak terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna, dimana nilai $p=0,076$ atau $p>0,05$. Tetapi antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu (P5) terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna, dimana nilai $p=0,009$ ($p<0,05$). Demikian juga antara kelompok perlakuan tiga minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P3), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P5), terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna dimana nilai $p=0,009$ ($p<0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama enam minggu (P4) menunjukkan ada perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna, dimana nilai $p=0,009$ atau $p<0,05$. Antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu (P6) juga menunjukkan hal yang sama dengan nilai $p=0,009$ ($p<0,05$). Demikian juga antara kelompok perlakuan enam minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P4), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P6) terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna dengan nilai $p=0,009$ ($p>0,05$).

5.3.5 Jumlah Sel Busa

Hasil uji *Kruskal-Wallis* pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa ada perbedaan jumlah sel busa yang bermakna antara enam kelompok perlakuan dengan nilai $p=0,007$ ($p<0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* pada tabel 5.2 menunjukkan ada perbedaan jumlah sel busa yang bermakna dengan nilai $p=0,028$ ($p<0,05$), antara kelompok P1 dan P2 yaitu kelompok yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur selama tiga minggu (P1) dan enam minggu (P2) dengan dosis yang sama. Uji *Mann-Whitney* antara kelompok P3 dan P4 yaitu tikus yang setelah diinduksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur dengan dosis yang sama, dan perasan pare selama tiga minggu (P3) dan enam minggu (P4),

menunjukkan tidak ada perbedaan jumlah sel busa yang bermakna dengan nilai $p=0,916$. Demikian juga antara kelompok P5 dan P6 dengan nilai $p=0,530$, yaitu tikus yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama tiga minggu (P5) dan enam minggu (P6).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu (P3) tidak terdapat perbedaan jumlah sel busa yang bermakna, dimana nilai $p=0,528$ atau $p>0,05$. Demikian juga antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu (P5) tidak terdapat perbedaan jumlah sel busa yang bermakna ($p=0,117$); dan kelompok perlakuan tiga minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P3), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P5), dengan nilai $p=0,075$.

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama enam minggu (P4) menunjukkan ada perbedaan jumlah sel busa yang bermakna, dimana nilai $p=0,009$ atau $p<0,05$. Antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu (P6) juga menunjukkan hal yang sama dengan nilai $p=0,009$ ($p<0,05$). Namun antara dua kelompok perlakuan enam minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P4), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare

dan *statin* (P6) tidak terdapat perbedaan jumlah sel busa yang bermakna dimana nilai $p=0,094$, ($p>0,05$).

5.3.6 Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis

Hasil uji *Kruskal-Wallis* pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan ketebalan dinding aorta yang bermakna antara enam kelompok perlakuan dengan nilai $p=0,282$ ($p>0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* pada tabel 5.2 menunjukkan tidak ada perbedaan ketebalan dinding aorta yang bermakna dengan nilai $p=0,076$ ($p>0,05$), antara kelompok P1 dan P2 yaitu kelompok yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur selama tiga minggu (P1) dan enam minggu (P2) dengan dosis yang sama. Uji *Mann-Whitney* antara kelompok P3 dan P4 yaitu tikus yang setelah diinduksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur dengan dosis yang sama, dan perasan pare selama tiga minggu (P3) dan enam minggu (P4), juga menunjukkan tidak ada perbedaan ketebalan dinding aorta yang bermakna dengan nilai $p=1,000$ ($p>0,05$). Demikian juga antara kelompok P5 dan P6 dengan nilai $p=0,465$ ($p>0,05$), yaitu tikus yang setelah diinduksi dengan injeksi adrenalin hari pertama dan diberi kuning telur selama 13 hari, selanjutnya diberi diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama tiga minggu (P5) dan enam minggu (P6).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama tiga

minggu (P3) tidak terdapat perbedaan ketebalan dinding aorta yang bermakna, dimana nilai $p=0,602$ atau $p>0,05$. Demikian juga antara kelompok kontrol perlakuan selama tiga minggu (P1) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu (P5) tidak terdapat perbedaan ketebalan dinding aorta yang bermakna, dimana nilai $p=0,175$ ($p>0,05$). Dan juga antara kelompok perlakuan tiga minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P3), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P5), tidak terdapat perbedaan ketebalan dinding aorta yang bermakna dimana nilai $p=0,076$ ($p>0,05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare selama enam minggu (P4) menunjukkan tidak ada perbedaan ketebalan dinding aorta yang bermakna, dimana nilai $p=0,917$ atau $p>0,05$. Antara kelompok kontrol perlakuan selama enam minggu (P2) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu (P6) juga menunjukkan hal yang sama dengan nilai $p=0,172$ ($p>0,05$). Demikian juga antara dua kelompok perlakuan enam minggu yaitu antara tikus yang diberi diet perasan pare saja (P4), dibandingkan dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* (P6) tidak terdapat perbedaan ketebalan dinding aorta yang bermakna dimana nilai $p=0,175$ ($p>0,05$).

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan pengembangan penelitian sebelumnya pernah dilakukan oleh Prasetyo dan kawan-kawan dimana tikus Wistar yang diinduksi aterosklerosis dengan injeksi adrenalin I.V. pada hari I dan dilanjutkan dengan diet kuning telur selama 13 hari secara *intermiten*, meningkatkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida, serta menurunkan kadar kolesterol HDL, serta menambah jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar⁹.

Kustiah dan kawan-kawan mengembangkan penelitian Prasetyo dengan menggunakan diet ekstrak mengkudu pada tikus yang diinduksi aterosklerosis menemukan bahwa mengkudu berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida, meningkatkan kadar kolesterol HDL, serta menghambat perkembangan lesi aterosklerosis¹⁰.

Sesuai dengan penelitian Kustiah dkk¹⁰, dalam penelitian ini peneliti mengembangkan penggunaan bahan alam pare terhadap profil lipid dan perkembangan lesi aterosklerosis tikus yang diinduksi aterosklerosis dan dibandingkan dengan kombinasi pare dan *statin*.

6.1 Profil Lipid dan Lesi Aterosklerosis pada Tikus dengan Diet Perasan Pare

6.1.1 Profil Lipid pada Tikus dengan Diet Perasan Pare

Tikus yang diberi diet perasan pare selama tiga minggu maupun enam minggu, kadar kolesterol total, trigliserida dan kolesterol LDL lebih rendah dari kelompok kontrolnya. Hasil ini sesuai dengan yang diharapkan, yaitu aktifitas pare sebagai antiaterogenik²¹. Banyak komponen yang mendukung hasil ini yaitu, kandungan serat dalam pare baik yang larut dalam air maupun tidak, dapat menyerap kolesterol dalam usus untuk dibuang bersama *faeces*, sehingga kolesterol diet yang diserap ke dalam peredaran darah berkurang¹⁵⁻¹⁶. *Lectin* dalam pare menghambat sintesis protein di dalam dinding usus¹⁷, sedangkan kilomikron merupakan suatu lipoprotein yang disintesa di dinding usus²⁰, keadaan ini dapat mengakibatkan penyerapan trigliserida yang membawa kolesterol diet oleh kilomikron terhambat dan selanjutnya dapat menurunkan profil lipid dalam darah. Hal ini dapat menjelaskan peran *lectin* pada pare sebagai *antilipolytic* dan *antilipogenic* yang baik^{12,17,21}.

Pare dapat meningkatkan produksi sel beta yang dapat memproduksi insulin dalam pankreas atau mempunyai efek seperti insulin yakni merangsang sekresi insulin, sedangkan insulin memberikan pengaruh menghambat lipolisis^{6,12,17,35-36}. Hal ini dapat menjelaskan, diet pare pada penderita diabetes dapat menurunkan kadar gula darah sekaligus dapat memperbaiki profil lipid darah, karena peran *viz. p-insulin* dalam pare¹⁷.

Penurunan kolesterol pada diet perasan pare dengan disertai diet tinggi kolesterol ini mendukung studi Jayasooria dkk²¹, pada kelompok tikus yang diberi

diet tinggi kolesterol dengan *freeze-dried-powder* pare secara konsisten trigliserida hati dan total kolesterol darah menurun 39,2 % dan 32,0 % pada tikus yang tidak diberi diet kolesterol dan 26,2 % dan 22,4 % pada tikus yang disertai dengan diet kolesterol. Walaupun masih sedikit diketahui efek pare terhadap metabolisme lipid, studi ini menekankan kembali peran pare terhadap lipid serum pada tikus yang diberi diet tinggi kolesterol. Diet perasan pare menyebabkan peningkatan kolesterol HDL, dimana perannya adalah sebagai pengangkut kolesterol dari sel-sel perifer ke hati sebagai transport balik kolesterol, sehingga peningkatan kolesterol HDL pada diet perasan pare ini dianggap menguntungkan karena adanya hubungan yang negatif antara tingginya kolesterol HDL dengan kejadian aterosklerosis^{2,20,21}. Sedangkan penurunan trigliserida hati pada penelitian Jayasooria dkk, menunjukkan peran pare terhadap lipid hati, dan dianggap dapat mencegah terjadinya perlemakan pada hati²¹. Penelitian ini mendukung penelitian Jayasooria dkk²¹ tentang adanya zat aktif dalam pare yang bekerja mempengaruhi profil lipid darah, namun zat aktif dan mekanisme kerja zat tersebut masih perlu diteliti lagi.

Penelitian Jayasooria dkk menggunakan *freeze-dried-powder* pare pada tikus selama 14 hari pada tikus yang diberi diet kolesterol maupun tidak, terdapat sedikit penurunan profil lipid, dan kenaikan kolesterol HDL²¹, sedangkan Chaturvedi dan kawan-kawan memberikan ekstrak pare selama 30 hari dan secara bermakna menurunkan trigliserida, LDL dan meningkatkan HDL pada tikus yang menderita diabetes³⁷. Begitu pula dengan penelitian lanjut Caturvedi dengan menggunakan methanol ekstrak pare pada diabetik yang diberi diet tinggi lemak dan rendah

karbohidrat selama 45 hari, yaitu menurunkan trigliserida, LDL dan meningkatkan HDL⁵³. Hal ini didukung oleh hasil studi klinik bahwa peningkatan kolesterol dan trigliserida pada penderita diabetes menjadi normal kembali setelah pemberian pare selama sepuluh minggu⁵⁴. Hal ini menunjukkan semakin lama pemberian pare semakin baik memperbaiki profil lipid darah.

6.1.2 Lesi Aterosklerosis pada Tikus dengan Diet Perasan Pare

Ketebalan dinding aorta pada tikus yang diberi diet perasan pare selama enam minggu lebih tebal namun tidak berbeda bermakna dari kelompok kontrolnya, hal ini tidak diharapkan dan dapat disebabkan karena masih disertainya diet tinggi kolesterol selama enam minggu. Hal ini didasarkan pada perbandingan tebal dinding aorta dengan kelompok penelitian payung yang diberi perasan pare tanpa kuning telur yaitu 140 μ jauh lebih tipis dan bermakna ($p=0,009$).

Lebih tebalnya dinding aorta ini sesuai dengan tingginya rasio kolesterol LDL : HDL plasma pada kelompok diet perasan pare enam minggu, yaitu 47,28 mg% : 93,38 mg%, rasio ini lebih tinggi dari kelompok diet perasan pare selama tiga minggu yaitu 47,63 mg% : 100,38 mg%^{2,20}, hal ini membuktikan adanya keterkaitan antara rasio kolesterol LDL : HDL plasma dengan kejadian lesi aterosklerosis^{2,20}. Faktor penyebab kenaikan rasio ini, adalah karena kadar kolesterol HDL tikus yang diberi diet perasan pare selama enam minggu lebih rendah dari kelompok diet tiga minggu. Penurunan kolesterol HDL ini sesuai dengan hasil penelitian Jayasooria dkk, pada pemberian *freeze dried powder* pare selama 14 hari²¹.

Penurunan kolesterol HDL dapat terjadi karena penurunan kolesterol LDL yang cukup tinggi dan bermakna pada kelompok diet enam minggu, karena fungsi HDL sebagai pengangkut kolesterol. Sedangkan turunnya jumlah sel busa yang bermakna karena peran pare sebagai antioksidan mencegah pembentukan LDL-oks yang selanjutnya menyebabkan terbentuknya sel busa^{1,20}.

6.2 Profil Lipid dan Lesi Aterosklerosis pada Tikus dengan Diet Perasan Pare dan *Statin*

6.2.1 Profil Lipid pada Tikus dengan Diet Perasan Pare dan *Statin*

Pare dilaporkan dapat menambah efek agent penurun gula darah yang diberi bersamaan¹⁷, dalam penelitian ini pemberian pare dengan *statin* menyebabkan penurunan kolesterol total dan kolesterol LDL yang bermakna namun tidak pada trigliserida. maupun kolesterol HDL. Kadar trigliserida kelompok tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu lebih tinggi walau tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrolnya, namun pada diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu kadar trigliserida lebih rendah dan berbeda bermakna dari kelompok kontrolnya.

Mekanisme kerja statin dalam penurunan kadar kolesterol ada pada kerja *statin* yang menghambat kerja enzim *HMG-CoA reductase* sehingga tidak terjadi proses reduksi *HMG-CoA* menjadi mevalonat yang merupakan prekursor sterol-sterol kolesterol^{20,51}, sehingga produksi kolesterol terhambat dan terjadi penurunan yang berarti pada kadar kolesterol total maupun kolesterol LDL. Pare yang mengandung *p-insulin*, dapat bekerja meningkatkan produksi insulin yang antagonis terhadap efek

hormon lipolitik sehingga menghambat perubahan trigliserida menjadi asam lemak bebas menyebabkan jumlah trigliserida meningkat^{6,20}.

Jika dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi kuning telur dan *statin* saja selama tiga minggu dalam penelitian payung, kadar trigliseridanya 139,48 mg%, lebih rendah dan bermakna dari pare dan *statin* ($p=0,009$) tetapi lebih tinggi dari pare saja 123,49 mg% ($p=0,009$) dan berbeda bermakna, sehingga dapat dikatakan bahwa *statin* menyebabkan tingginya trigliserida.

Kelompok tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu kadar kolesterol HDL lebih rendah dan berbeda bermakna dari kelompok kontrolnya, dengan kata lain semakin lama mengkonsumsi *statin* dan perasan pare semakin menurun kadar kolesterol HDLnya.

Jika dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi kuning telur dan *statin* saja selama enam minggu dalam penelitian payung, kadar HDLnya 70,74 mg%, lebih rendah tetapi tak berbeda bermakna ($p=0,117$), sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian *statin* jika bersama pare menyebabkan rendahnya kolestrol HDL.

Lorig (2004), menyatakan bahwa *Lescol (Fluvastatin)* obat penurun kolestrol dari kelas *HMG CoA reductase inhibitors* hanya mempunyai pengaruh kecil terhadap penurunan trigliserida dan peningkatan kolesterol HDL, oleh karena itu sebaiknya menggunakan kombinasi dua jenis obat untuk dapat memperbaiki profil lipid dengan pemantauan terhadap kemungkinan efek samping obat pada hati dan otot²⁴. Lorig lebih jauh menyarankan pemberian *Fluvastatin* pada waktu sebelum tidur^{24,45} oleh

karena itu penurunan trigliserida dan peningkatan kolesterol HDL yang rendah dapat disebabkan, pada penelitian ini pemberian *statin* dilakukan pada siang hari.

Tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu maupun enam minggu, kadar kolesterol LDL lebih rendah dan berbeda bermakna dari kelompok kontrolnya, hal ini sesuai dengan yang disampaikan Lorig (2004) bahwa *Fluvastatin* menghambat enzim *HMG CoA reductase* yang mengatur produksi kolesterol dalam hati dan dalam seluruh sel pada tubuh, menghasilkan pengurangan kolesterol total dan kolesterol LDL yang cukup besar²⁴. Penelitian pada efek keanekaragaman jumlah kolesterol di dalam makanan terhadap produksi endogen kolesterol pada tikus menunjukkan bahwa asupan kolesterol yang cukup menurunkan produksi endogen kolesterol²⁰, hal ini dapat terjadi pada hasil penelitian ini dimana selain pare dan *statin* tikus masih diberi diet kolesterol yang tinggi.

Lorig (2004) mengatakan bahwa *Fluvastatin* 40mg setiap hari dapat menurunkan kolesterol LDL sebanyak 27%. Pada penelitian ini penurunan kolesterol LDL pada kelompok diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol sebesar 38,7% dan jauh lebih tinggi pada kelompok enam minggu yaitu 73,88%, jauh melebihi yang disampaikan Lorig bahwa *Fluvastatin* 80 mg dapat menurunkan kolesterol LDL sebesar 33 – 35%²⁴. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi perasan pare dan *statin* selama enam minggu jauh lebih baik menurunkan kolesterol LDL dari pada hanya *statin* atau pare saja.

6.2.2 Lesi Aterosklerosis pada Tikus dengan Diet Perasan Pare dan *Statin*

Tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu jumlah sel busanya lebih sedikit namun tidak berbeda bermakna dari kelompok kontrolnya, pada diet perasan pare selama enam minggu, jumlah sel busanya lebih sedikit dan berbeda bermakna dari kelompok kontrolnya, demikian pula ketebalan dinding aorta pada tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu maupun enam minggu lebih tipis namun tidak berbeda bermakna dari kelompok kontrolnya. Hal ini dapat disebabkan karena peran pare sebagai 1). antioksidan, yang menghambat oksidasi LDL, 2). Antilipolitik, yang meningkatkan sekresi insulin, 3). anti aterogenik, yang menghambat sintesa lipoprotein dalam usus, serta 4). kandungan *fiber* yang menyerap sebagian kolesterol diet, selain itu pare juga berperan sebagai 5). *antiinflamasi* bersama *statin* yang dapat mencegah perkembangan lesi aterosklerosis dan terjadinya serangan PJK akibat aterosklerosis^{12,15-16,20,26,43}.

Disamping itu rasio kolesterol LDL : HDL plasma yang rendah, pada kelompok tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu yaitu 31,84 mg% : 84,89 mg% maupun pada kelompok tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu yaitu 30,72 mg% : 79,10 mg%. Penurunan kolesterol LDL yang jauh lebih besar dari penurunan kolesterol HDL pada kelompok enam minggu, membuat rasio kolesterol LDL : HDL masih memberikan pengaruh yang baik bagi profil lipid maupun menghambat perkembangan lesi aterosklerosis. Hal ini menunjukkan keterkaitan rasio kolesterol LDL : HDL yang rendah dengan terhambatnya perkembangan lesi aterosklerosis^{2,20}.

Selain mempunyai efek anti arterosklerosis, *Fluvastatin* juga anti trombotik mampu menurunkan ekspresi molekul-molekul adhesi di monosit dan respon perlekatan leukosit pada endotel, *imunomodulasi*, pencegahan oksidasi LDL, menghambat esterifikasi dan akumulasi kolesterol, serta proliferasi dan migrasi sel otot polos. Oleh karena itu efek dosis terapi *Fluvastatin* selain menurunkan kadar lipid juga mempunyai efek langsung pada penghambatan perkembangan lesi aterosklerosis. Selain itu *statin* mempengaruhi faktor-faktor pembekuan darah sehingga mengurangi risiko pembentukan bekuan darah yang dapat menimbulkan serangan jantung, serta efek anti inflamasi pada *statin* juga dapat membantu mengurangi risiko penyakit arteri koroner (CAD)^{25,35-36,38,41,43}.

Perkembangan lesi aterosklerosis pada tikus dengan diet perasan pare dan statin enam minggu lebih buruk namun tidak berbeda bermakna dilihat dari jumlah sel busa lebih banyak dan dinding aorta lebih tebal, hal ini tidak diharapkan dan dapat terjadi karena masih disertainya diet kolesterol yang tinggi, disamping kadar kolesterol HDL yang lebih rendah dan bermakna secara statistik pada diet pare dan statin enam minggu dibanding tiga minggu. Penurunan kolesterol HDL ini dapat mempengaruhi rasio kolesterol LDL : HDL, yang berhubungan dengan perkembangan lesi aterosklerosis^{1,20}.

6.3 Perbandingan Profil Lipid dan Perkembangan Lesi Aterosklerosis pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan *Statin*

6.3.1 Perbandingan Profil Lipid pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan *Statin*

Kadar kolesterol total dan kolesterol LDL kelompok tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu maupun enam minggu, lebih rendah dan berbeda bermakna dari kelompok tikus yang diberi diet perasan pare saja, hal ini sesuai dengan yang diharapkan dalam hipotesa. Hal ini membuktikan bahwa kombinasi *statin* dan perasan pare mampu bersinergisme dengan baik dalam menurunkan kolesterol total dan kolesterol LDL darah^{21,23,25}.

Kadar trigliserida kelompok tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu lebih tinggi dan berbeda bermakna dengan kelompok tikus yang diberi diet perasan pare saja, begitu pula dengan tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama enam minggu, namun tidak berbeda bermakna, hal ini dapat terjadi karena *Fluvastatin* sendiri hanya mempunyai pengaruh yang kecil terhadap penurunan trigliserida²⁴.

Kadar kolesterol HDL kelompok tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu maupun enam minggu, lebih rendah dan berbeda bermakna dari kelompok tikus yang diberi diet perasan pare saja. Hal ini juga tidak diharapkan, dan penurunan ini dapat disebabkan karena kecilnya pengaruh *Fluvastatin* pada peningkatan kolesterol HDL seperti yang dilaporkan oleh Lorig (2004). , selain itu waktu pemberian *statin* pada siang hari^{24,45}.

Jika dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi kuning telur dan *statin* saja kadar HDL kelompok tiga minggu 77,81 mg% dan enam minggu 70,74 mg%, sedangkan kelompok pare dan *statin* tiga minggu 84,89 mg% dan enam minggu 79,10 mg%, maka dapat dikatakan bahwa pemberian *statin* jika bersama pare menyebabkan rendahnya kolestrol HDL.

Statin dan perasan pare lebih dapat menurunkan kadar kolesterol total darah, dan kolesterol LDL, namun perasan pare saja, lebih mampu menurunkan kadar trigliserida (bermakna) dan meningkatkan kolesterol HDL (tidak bermakna).

Rasio kolesterol LDL : HDL memberikan kontribusi penyakit jantung^{20,32}, dan dalam penelitian ini rasio yang terbaik ada pada kelompok tikus dengan diet perasan pare dan *statin*, oleh sebab kombinasi pare *statin* dianggap lebih baik dalam menghambat lesi aterosklerosis, maka dapat dikatakan bahwa sinergisme pare dan *statin* berperan juga mencegah PJK.

6.3.2 Perbandingan Perkembangan Lesi Aterosklerosis pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan *Statin*

Tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu maupun enam minggu jumlah sel busanya lebih sedikit namun tidak berbeda bermakna dari kelompok tikus yang diberi diet perasan pare saja. Jumlah sel busa yang banyak menunjukkan semakin banyak kolesterol LDL yang teroksidasi yang ditangkap makrofag melalui pengikatan pada reseptor LDL hanya terbatas, maka jumlah partikel LDL dalam sub intima meningkat. Jumlah ini meningkat karena terjadinya disfungsi endotel atau injuri endotel yang diikuti dengan meningkatnya migrasi

eksudat plasma seperti protein (fibrinogen), glucoprotein, lipoprotein, dan monosit². Peran *statin* dan pare sebagai antiinflamasi dapat menghambat migrasi ini. Oleh karena itu pada diet perasan pare dan *statin* jumlah sel busanya lebih sedikit. Hal ini didukung juga dengan kadar kolesterol LDL darah yang lebih rendah pada kelompok tikus dengan diet perasan pare dan *statin* dari pada yang diberi perasan pare saja.

Ketebalan dinding aorta pada tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* selama tiga minggu maupun enam minggu lebih tipis namun tidak berbeda bermakna dengan kelompok tikus yang diberi diet perasan pare saja. Lebih tipisnya dinding aorta abdominalis kelompok tikus yang diberi diet perasan pare dan *statin* ini, dapat merupakan akibat langsung dari lebih sedikitnya jumlah sel busa. Disamping itu walaupun oksidasi lipoprotein dapat dihambat oleh senyawa-senyawa antioksidan²⁶ dalam pare, yang tidak terdapat pada *statin*, namun efek anti inflamasi *statin* dapat mengatasi migrasi yang berlebihan dari lipoprotein ke sub intima. Akibatnya tidak terjadi penangkapan kembali LDL yang teroksidasi oleh makrofag melalui reseptor ScR yang terus menerus, akibatnya makrofag menjadi sel busa dan LDL teroksidasi yang bersifat sitotoksik, merusak dinding sel busa, akibatnya terjadi penumpukan kolesterol ekstrasel¹.

Karena LDL sangat berperan dalam perjalanan penyakit aterosklerosis, oleh karena itu diet maupun terapi untuk anti lipogenik atau anti hiperkolesterolemia penting terutama pada diet yang masih disertai kolesterol tinggi.

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah: 1). Peneliti tidak mengukur variabel perantara seperti, jumlah sel lemak dan LDL teroksidasi, karena sulit untuk dilakukan; 2). Dosis pare yang dipakai dalam penelitian ini adalah dosis tunggal 1,5 cc per 200gram BB, sehingga tidak dapat mengukur *dose response relationship*.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Tikus Wistar yang diinduksi aterosklerosis dan diberi diet kuning telur dan perasan pare, memiliki kadar kolesterol total, trigliserida dan kolesterol LDL lebih rendah, kadar kolesterol HDL lebih tinggi, sel busa lebih sedikit, dan dinding aorta lebih tipis dari pada kontrol, tetapi hanya berbeda bermakna pada kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL dan jumlah sel busa pada diet enam minggu.

Tikus Wistar yang diinduksi aterosklerosis dan diberi diet kuning telur, perasan pare dan *statin*, memiliki kadar kolesterol total dan kolesterol LDL lebih rendah dan bermakna, sel busa lebih sedikit dan bermakna pada diet enam minggu, dinding aorta lebih tipis dari pada kontrol tetapi tak bermakna, serta memiliki trigliserida lebih rendah secara bermakna pada diet enam minggu dan kolesterol HDL lebih rendah dan bermakna.

Tikus Wistar yang diinduksi aterosklerosis dan diberi diet kuning telur, perasan pare dan *statin*, memiliki kadar kolesterol total dan kolesterol LDL lebih rendah dan bermakna, sel busa lebih sedikit dan dinding aorta lebih tipis tetapi tidak bermakna dari pada tikus yang diberi diet kuning telur dan perasan pare saja, namun memiliki kadar trigliserida lebih tinggi dan bermakna pada diet tiga minggu serta kolesterol HDL yang lebih rendah secara bermakna.

7.2 Saran

Jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta sudah dapat dihitung dan diukur dengan pewarnaan HE, sehingga sebaiknya pewarnaan *Sudan Black* tidak perlu dilakukan dalam penelitian serupa.

Untuk mendapatkan *dose response relationship* disarankan dilakukan penelitian yang sama dengan menggunakan dosis perasan pare yang bertingkat.

Disarankan agar penelitian ini dapat dijadikan dasar bagi pengembangan penelitian *Momordica charantia* (pare) terhadap profil lipid dan perkembangan lesi aterosklerosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suryohudoyo P. Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler. CV Sagung Seto. Jakarta. 2000
2. Constantinides P. General Pathobiology, Appleton and Lange. New Yersey. 1994
3. Suryadipradja RM. Trombus Intra-Arterial pada Sindrom Koroner Akut Peran Pengobatan dengan Antikoagulan, *available from* <http://www.interna.or.id/interna/artikel/darurat2002/dar205.html>
4. Anonimous. 2004, *available from* <http://www.sinarharapan.co.id/ipitek/kesehatan/2004/0618/kes2.html>
5. Fowkes FGR, Price JF. Targeting Subclinical Atherosclerosis: Has the Potential to Reduce Coronary Events Dramatically.
6. Nadesul H, 2002, *available from* <http://www.ipitek.net.htm> Melawan Wabah Diabetes Dunia dengan Buah Pare- Kompas Selasa 2 Juli 2002
7. Prasetyo A, Sadhana U, Miranti IP. Profil lipid dan ketebalan dinding arteri abdominalis tikus wistar pada injeksi inisial adrenalin bitatras intra vena dan diet kuning telur intermitten. Penelitian Pendahuluan. Media Medika Indonesia. 2000; 135(3)
8. Fadhillah A, Prasetyo A. Pengaruh diet kuning telur omega-3 dan kuning telur ayam ras terhadap ketebalan aorta abdominalis: Studi eksperimental pada tikus Wistar. Media Medika Indonesia. 2001; 36 (4)
9. Prasetyo A, Sarjadi, Pudjadi. Pengaruh injeksi inisial adrenalin dan diet kuning telur terhadap kadar lipid, jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar. Media Medika Indonesia. 2003; 38(1)
10. Kustiyah I, Prasetyo A. Pengaruh berbagai variasi dosis ekstrak *morinda citrifolia* terhadap kadar lipid serum dan perkembangan lesi aterosklerosis pada aorta abdominalis tikus Wistar. Media Medika Indonesia. 2003; 38 (4)
11. Sampurno. Pengaruh pemberian ekstrak allium sativa terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar. Tesis. Semarang. 2003.
12. Anonimous. 2004, *available from* <http://www.Momordica-charantia-BITTERMELON.htm>.
13. Gurbuz I, Akyuz C, Yesilada E, Sener B. Antiulcerogenic efek of Momordica charantia fruits on various ulcer models in rat, *available from* <http://www.amsar.com/momordica.htm> Juli 2002
14. Safitri R. Sayuran dan Buah-buahan Pencegah Penyakit Jantung, *available from* <http://lemlit.mis-unpad.net/index/php?fuseaction=news.newsdetail&id=80>, 2004.
15. Elisabeth S. Cegah penyakit jantung dengan mengonsumsi kacang, *available from* <http://www.sinarharapan.co.id/ipitek/kesehatan/2004/0702/kes1.htm>1),

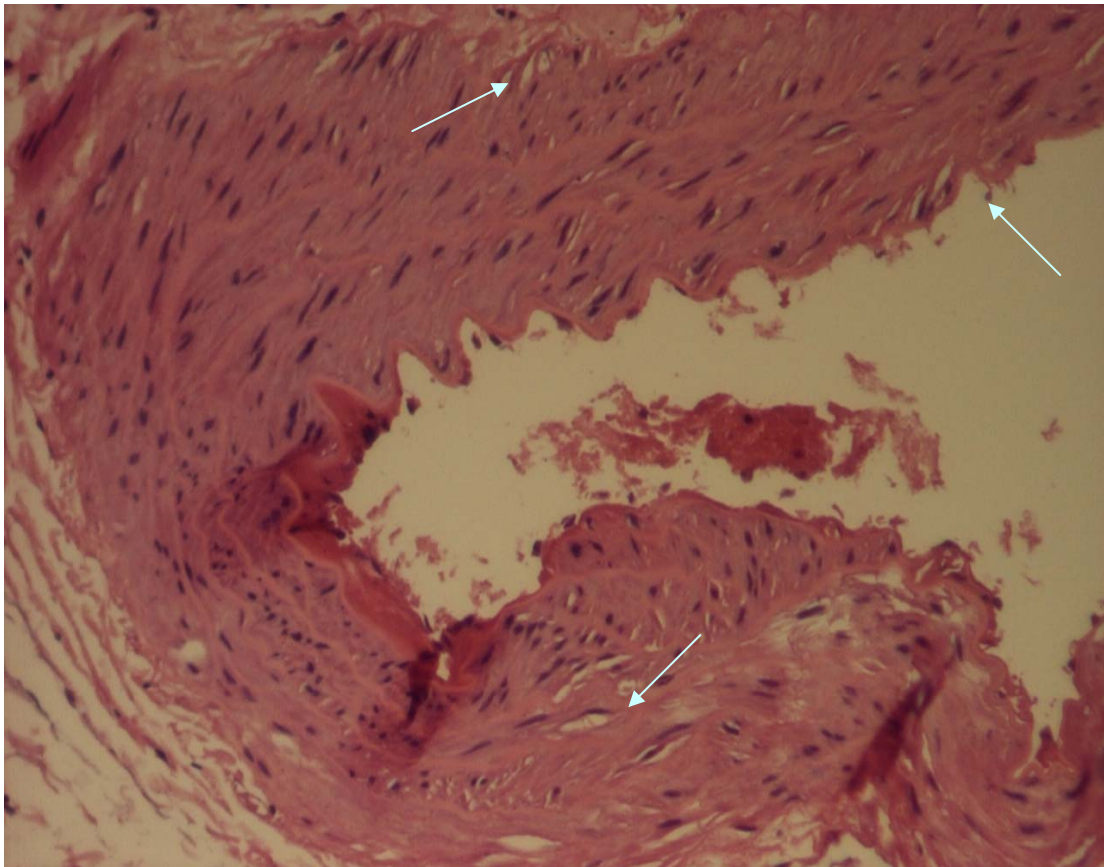
16. Vyta. Kolesterol tinggi (hipercholesterol) sebagai salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular, *available from* www.sinarharapan.co.id/ipitek/kesehatan/2004/0702/kes1.htm1
17. Basch E, Gabardi S, Ulbricht C. Bitter melon (*Momordica charantia*) : A review of efficacy and safety. *Am J Health-Syst Pharm.* 2003; 60. 2003
18. Anonimous. *Momordica charantia* database : Information on *Momordica charantia* – bitter melon, *available from* PubMedLink, 2004
19. Oyedapo OO, Araba BG. Stimulation of protein biosynthesis in rat hepatocytes by extracts of *Momordica charantia*. *Diabetes Research and Clinical Practice* 51, pp.155-161. 2001.
20. Murray RK dkk. *Biokimia Harper Edisi 25*. Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta. 2003.
21. Jayasooriya A P, Sakono M, Yukizaki C, Kawano M, Yamamoto K, Fukuda N. Effects of *Momordica charantia* powder on serum glucose level and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free a cholesterol-enriched diets. *Journal Ethnopharmacol*, 2000; 72. *available from* <http://www.amsar.com/momordica/Entrez PubMed.htm>.
22. Kirt, Basu, Nadkarni dalam : *Momordica charantia* database : Information on *Momordica charantia* – bitter melon. *available from* PubMedLink. 2004
23. Anonimous. *available from* <http://www.mayoclinic.com/invoke.cfm?id=ANN00587>. *Statin Drug : Potensial Side Effects*. 2004
24. Lorig K. *50 Cara menurunkan kolesterol anda*. Prestasi Pustaka Publisher. Jakarta. 2004.
25. Corsini A. *Fluvastatin* : Efek lebih jauh dari penurunan kolesterol. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeutic*. 2000.
26. Anonimous. *Bad news about statin drugs available from* <http://medicine.ucsd.edu/statin>, *Self Sufficiency Is The Key to Empowerment and Freedom, 2003*.
27. Anonimous. Drug update: Lipid modification for secondary prevention of coronary events. 2002; 35 (21). *available from* [http://www.stanford.edu/~yan00/Drug%20Update%20-%20Lipid%20Modifi cation.htm](http://www.stanford.edu/~yan00/Drug%20Update%20-%20Lipid%20Modifi%20cation.htm)
28. Sastroamidjyo S. *Obat Asli Indonesia*. Dian Rakyat. Jakarta. 1997.
29. Sary CH. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesion of atherosclerosis: A report from the committee on vascular lesion of council on atherosclerosis, American Heart Association, *available from* <http://www.americanheart.org/scientific/statements/1994/05940.html>
30. Dorland WAN. *Kamus Kedokteran Dorland Ed 29*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2002.
31. Potnios AV, D'Mello S. Essential hypertension - A review. http://www.bhj.org/journal/1996/3801_jan/reviews_127.htm
Junaidi I. *Panduan praktis pencegahan dan pengobatan stroke*. Bhuana Ilmu Poluler. Jakarta. 2000.

33. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease, *The New England Journal of Medicine*.1999;340 (2):115-126
34. Wijayakusuma MH. Tumis pare usir diabetes melitus, *available from <http://RESTROFood & Lifestile Makanan dan Kesehatan.htm>*.
35. Handa. Momordica charantia database : Information on Momordica charantia – bitter melon, *available from PubMedLink*, 2004.
36. Anonymous. 2004, AIM GlucoChrom to maintain blood sugar levels, *available from <http://www.aimthisway.com/glucochrom-info.html>*
37. Ahmed I, Lakhani MS, Gillett M, John A, Raza H. Hypotriglyceridemic and hypocholesterolemia effects of antidiabetic Momordica charantia (Karela) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2000;51.
38. Chaturvedi P, George S, Milinganyo M, Tripathi YBE. Effect of Momordica charantia on lipid profile and oral glucose tolerance in diabetic rats. *Phytother Res*. Nov: 18. 2004.
39. Ganiswara SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwastyastuti, Nafrialdi. *Farmakologi dan Terapi*. Bag.Farmakologi FK UI. Jakarta. 1995.
40. Depkes RI. *Farmakope Indonesia I dan II ed I*. Jakarta. 1962.
41. Anonymous. *Statin for high cholesterol: Health guide A-Z*, *available from http://my.webmd.com/hw/cholesterol_management/hw115113asp*.
42. Anonymous. Unclog your arteries without surgery: Nutritional atherosclerosis control – free radical scavengers. *available from <http://www.full-health.com/partthreeB.htm>*.
43. Anonymous. Cholesterol and heart disease, *available from <http://www.medicine.ucsd.edu/statin/>*. 2004.
44. Subagio A. Antioxidant and Prooxidant activities of carotenoids. Seminar Nasional dan Pertemuan Tahunan Perhimpunan Ahli Teknologi Pangan Indonesia. Yogyakarta, 2003.
45. Hardjasaputra SLP, Budipranoto G, Sembiring IU, Kamil HI. *Data Obat di Indonesia*. Edisi 10. Grafindian Medipress. Jakarta. 2002.
46. Sumanto. *Pembahasan terpadu statistika & metodologi riset*, ANDI, Yogyakarta. 2002.
47. Sastroasmoro S, Ismail S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Jakarta. Sagung Seto. Jakarta.
48. Anonymous. *Keracunan dan dosis lethal 50% : Praktikum toksikologi*, *available from http://www.geocities.com/kuliah_farm/praktikum_farma-kologi/praktikum_toksi.doc*
49. Tjarta A, Kanoko M. Pemeriksaan patologi anatomik pada penelitian kanker kulit multisenter, *Majalah Patologi*, 1998; 7 (1-3).

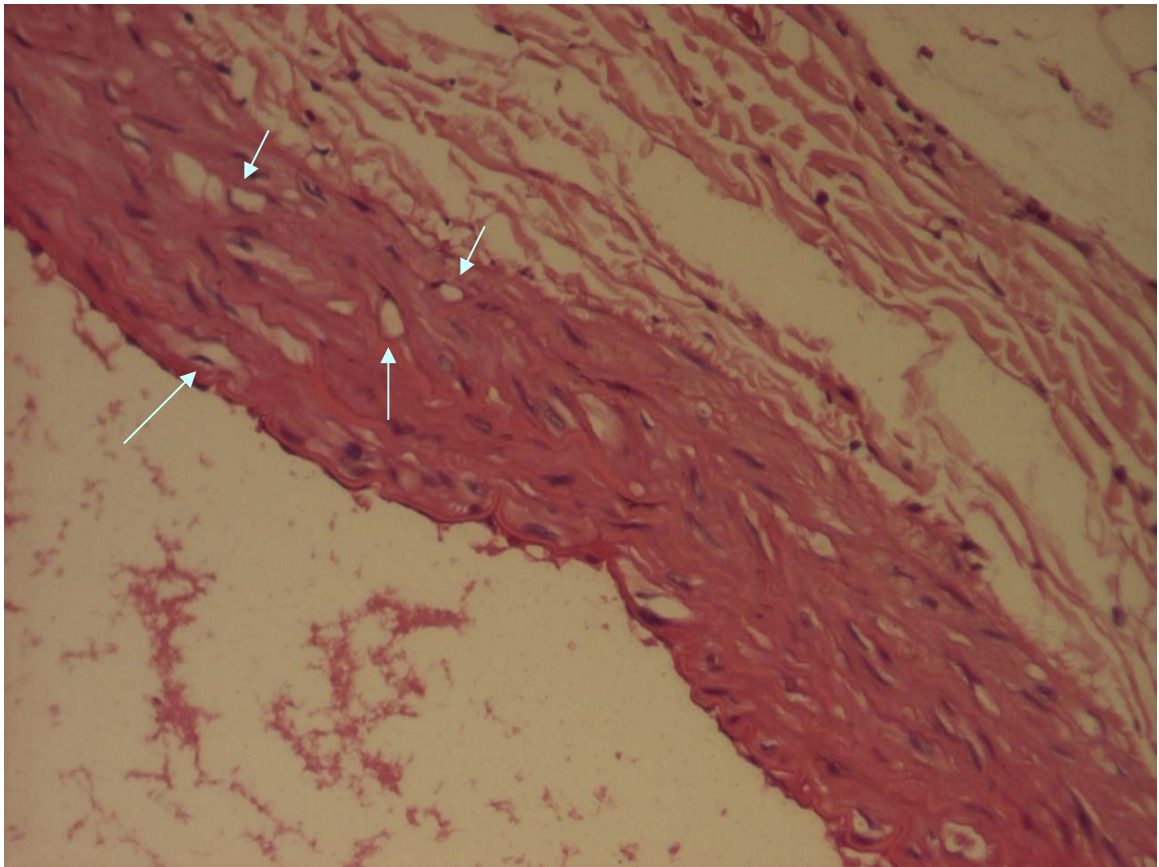
50. Reeve PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodent Final Report of the America Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J.Nutr.*1993;123 :1939-1951.
51. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran: Uji hipotesis dengan menggunakan SPSS program 12 jam. Jakarta. Bina Mitra Press. 2004.
52. Santoso S. Mengolah data statistik secara professional. Gramedia. Jakarta. 2004.
53. Chaturvedi P. Role of MC in maintaining the normal level of lipids and glucose in diabetik rats feed a high-fat and low-carbohydrate diet. *Br.J.Biomedik Sci.* 2005.
54. Anonimous. Raintree Nutrition. Database File : Bitter Melon, *Momordica charantia.*, *available from* <http://www.rain-tree.com/bitmelon.htm> 2005.

LAMPIRAN

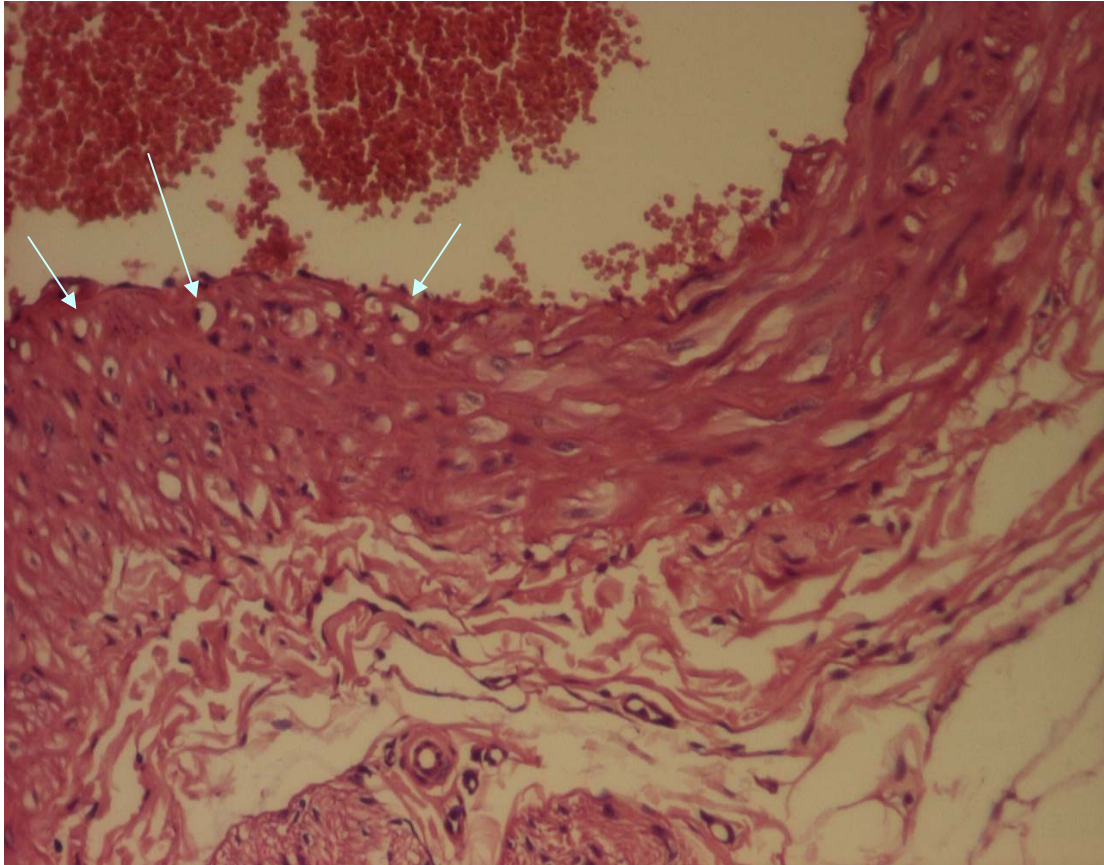
Lampiran 1 : Gambar mikroskopis sel busa pada dinding aorta abdominalis tikus Wistar setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur selama tiga minggu (kelompok kontrol perlakuan tiga minggu, P1). Median jumlah sel busa kelompok P1 adalah 56. Sampel nomor P1-2, pewarnaan HE, pembesaran 100X.



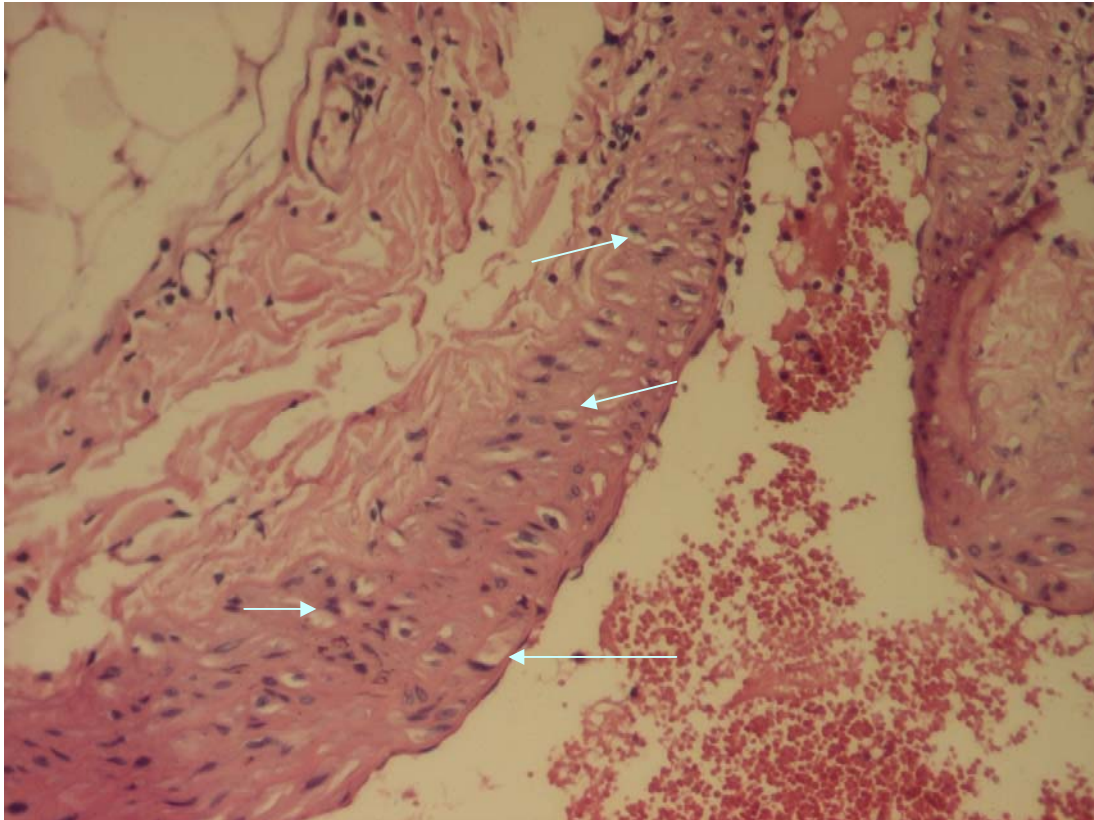
Lampiran 2 : Gambar mikroskopis sel busa pada dinding aorta abdominalis tikus Wistar yang setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur selama enam minggu (kelompok kontrol perlakuan enam minggu, P2). Median jumlah sel busa kelompok P2 adalah 71. Sampel nomor P2-3. Pewarnaan HE, pembesaran 100X.



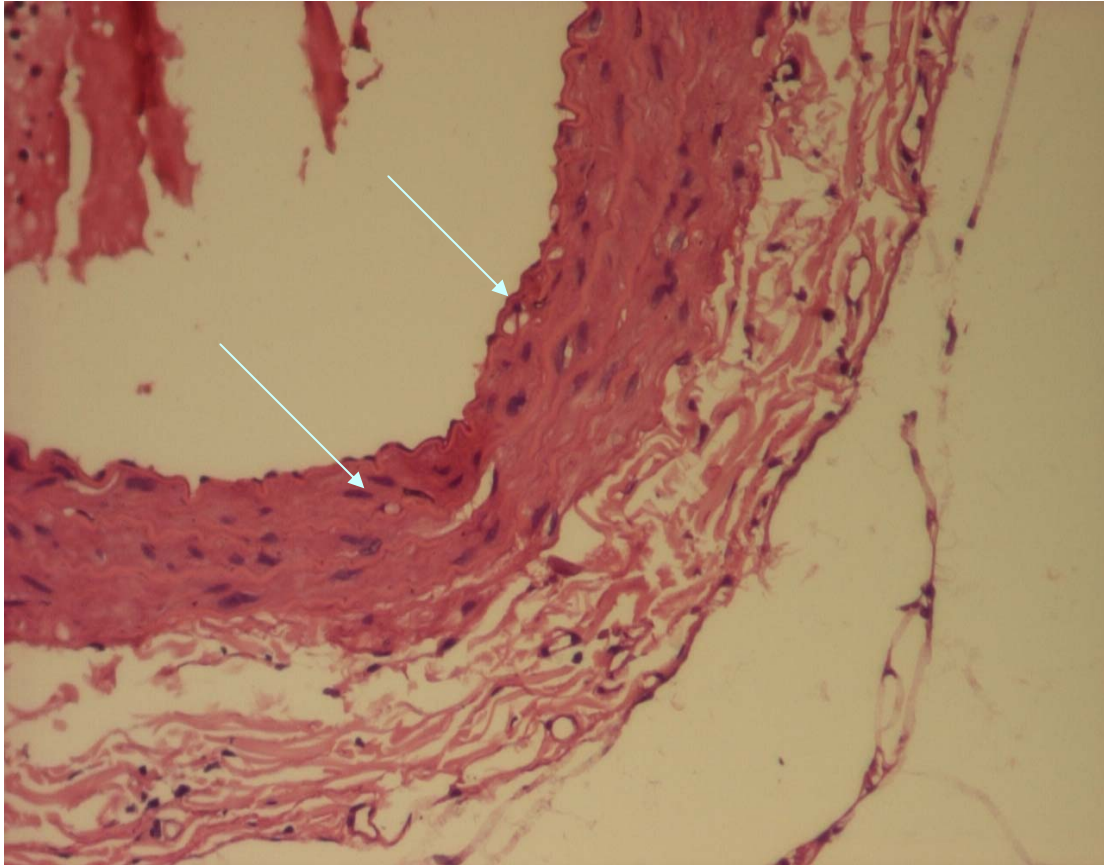
Lampiran 3 : Gambar mikroskopis sel busa pada dinding aorta abdominalis tikus Wistar yang setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur dan perasan pare selama tiga minggu (kelompok P3). Median jumlah sel busa kelompok P3 adalah 43. Sampel nomor P3-3, pewarnaan HE, pembesaran 100X



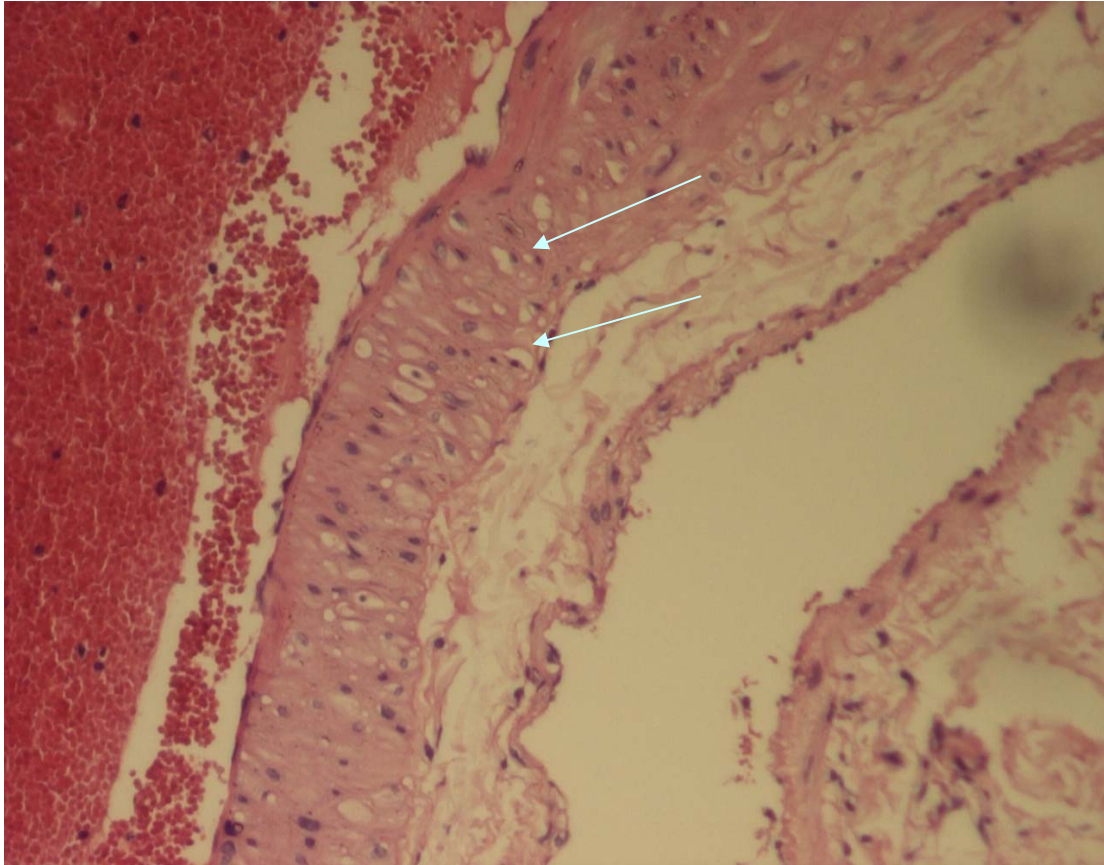
Lampiran 4 : Gambar mikroskopis sel busa pada dinding aorta abdominalis tikus Wistar yang setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur dan perasan pare selama enam minggu (kelompok P4). Median jumlah sel busa kelompok P4 adalah 46. Sampel nomor P4-3, pewarnaan HE, pembesaran 100X



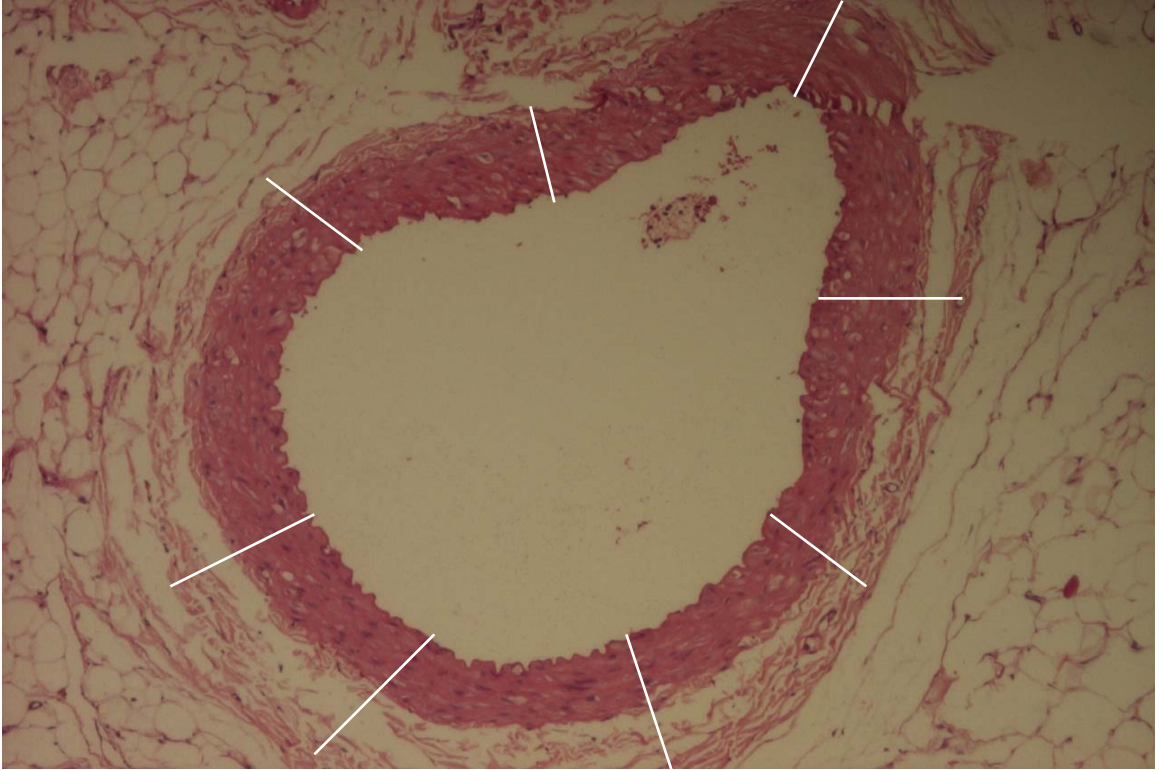
Lampiran 5 : Gambar mikroskopis sel busa pada dinding aorta abdominalis tikus Wistar yang setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama tiga minggu (kelompok P5). Median jumlah sel busa kelompok P5 adalah 27. Sampel nomor P5-4, pewarnaan HE, pembesaran 100X



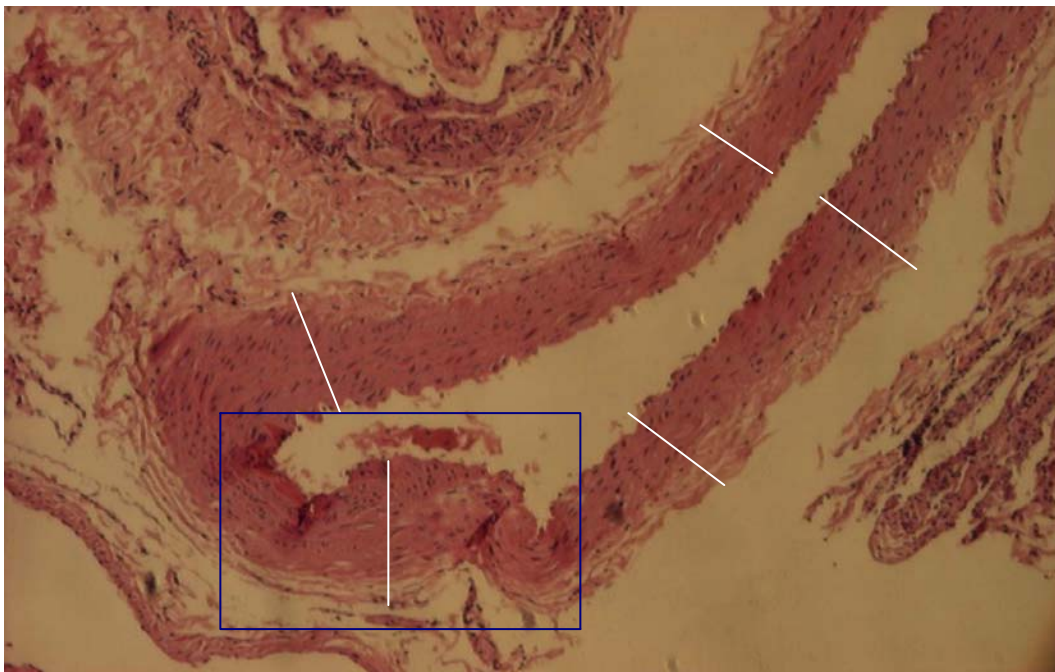
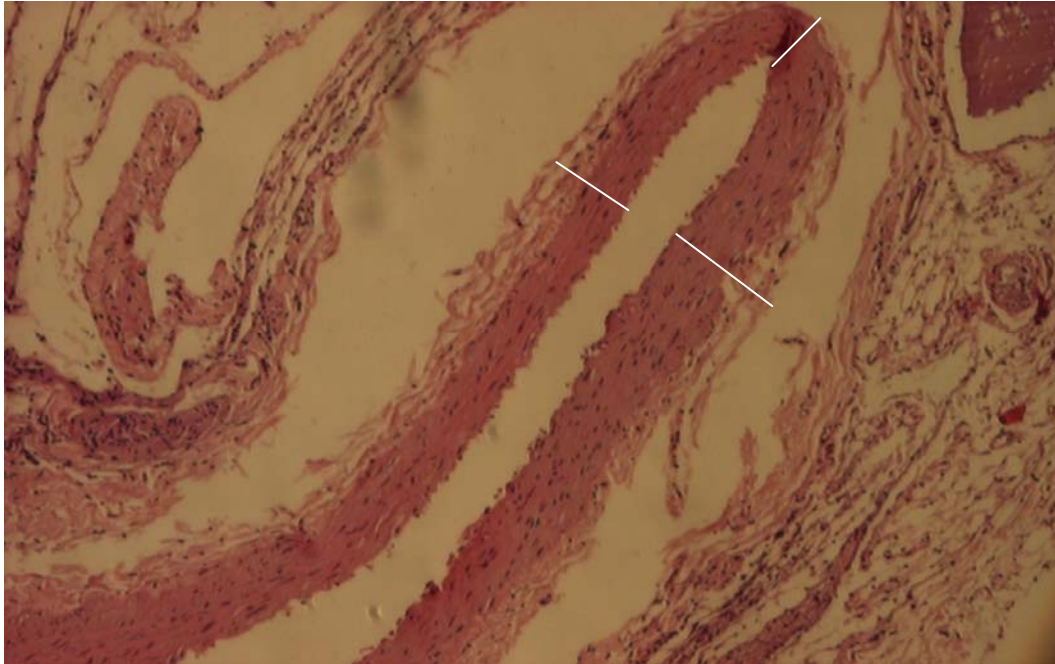
Lampiran 6 : Gambar mikroskopis sel busa pada dinding aorta abdominalis tikus Wistar setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama enam minggu (Kelompok P6). Median jumlah sel busa kelompok P6 adalah 39. Sampel nomor P6-5, pewarnaan HE, pembesaran 100X



Lampiran 7 : Gambar zona pengukuran ketebalan dinding aorta abdominalis

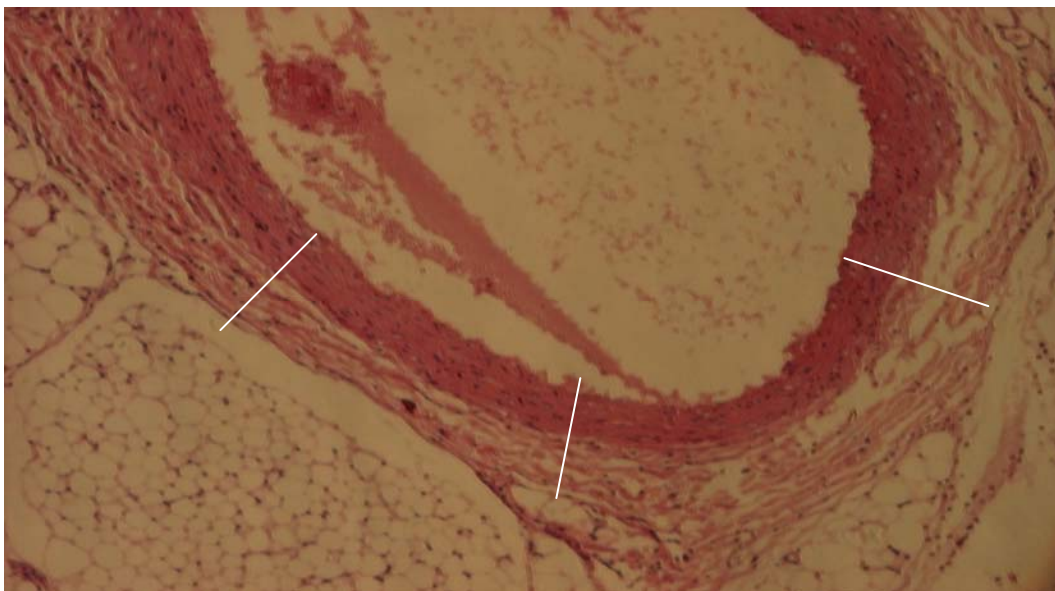
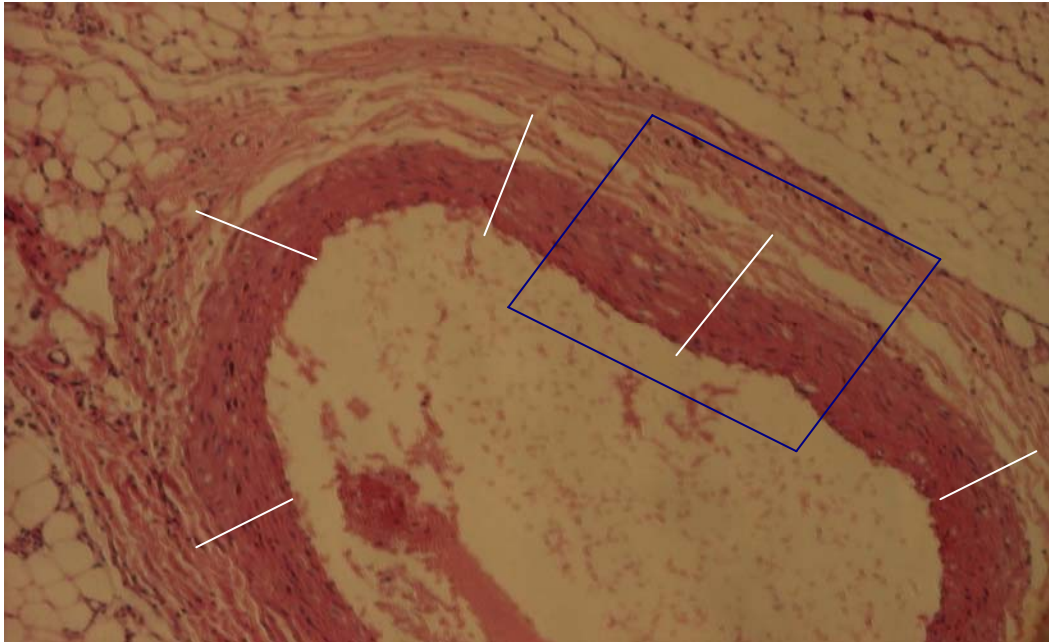


Lampiran 8 Penampang melintang aorta abdominalis tikus Wistar setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur selama tiga minggu (kelompok kontrol perlakuan tiga minggu, P1). Median jumlah sel busa kelompok P1 adalah 56, ketebalan dinding aorta 212,5 μ . Sampel nomor P1-2, HE, pembesaran 40X.

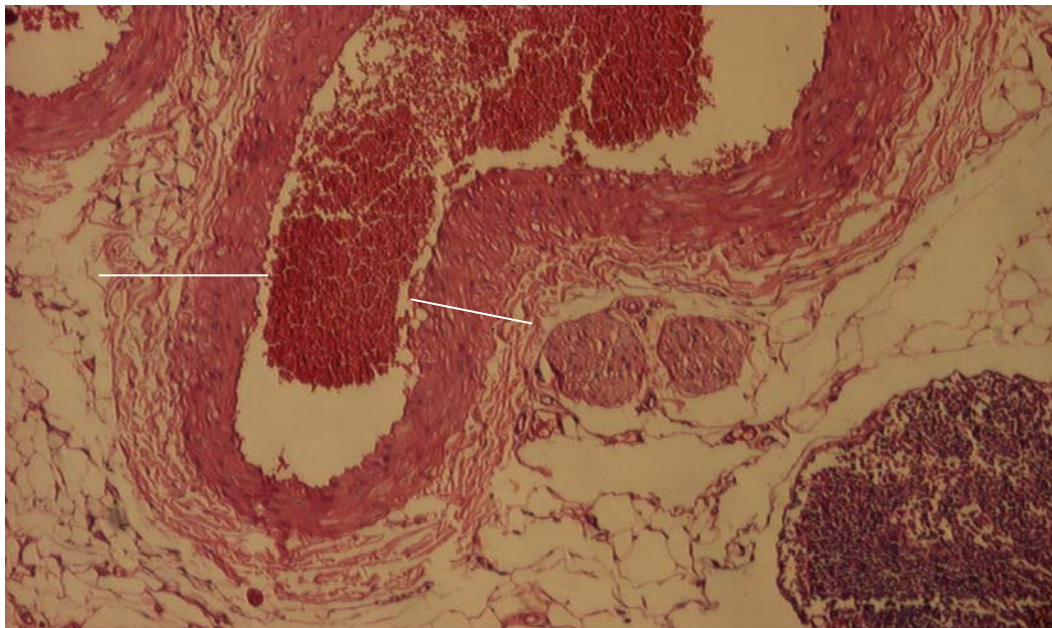
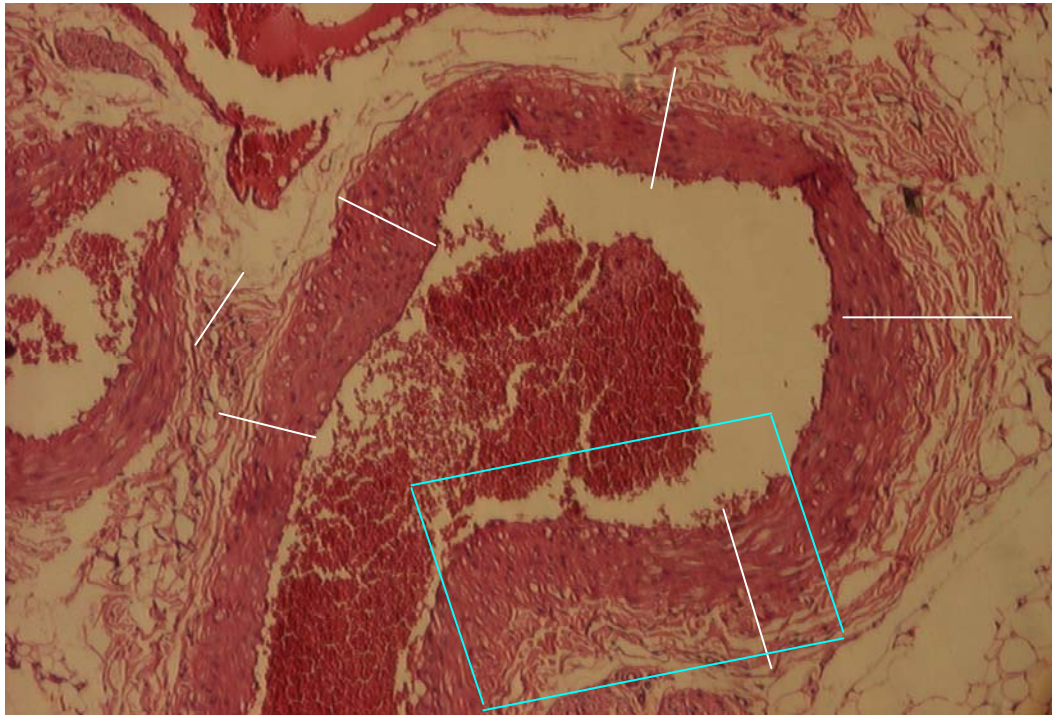


Keterangan : Garis putih adalah zona pengukuran ketebalan dinding aorta
Gambar inset menunjukkan lokasi pengambilan gambar sel busa

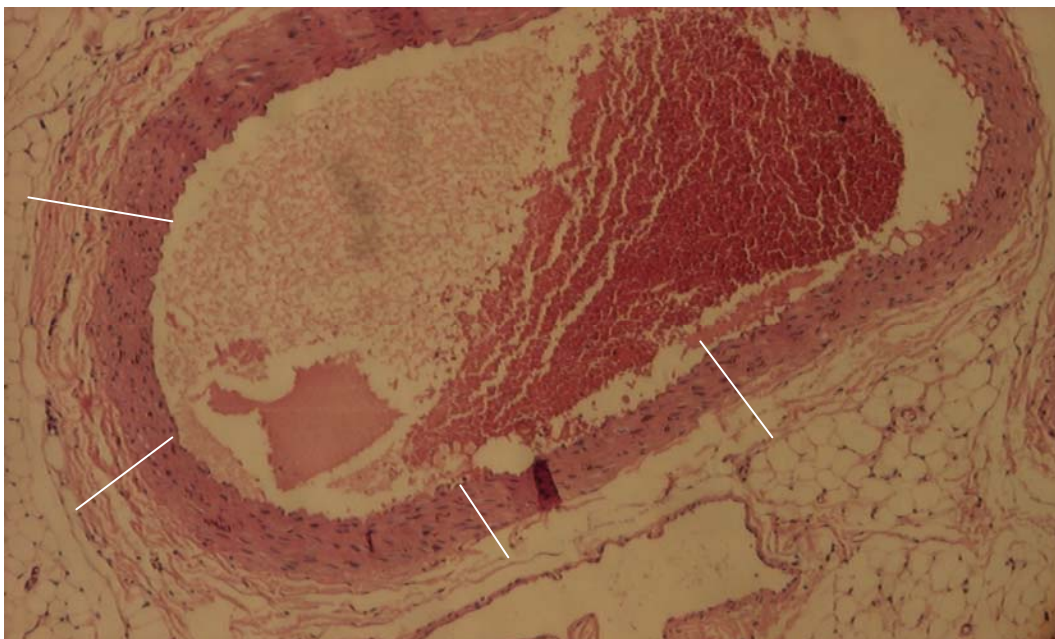
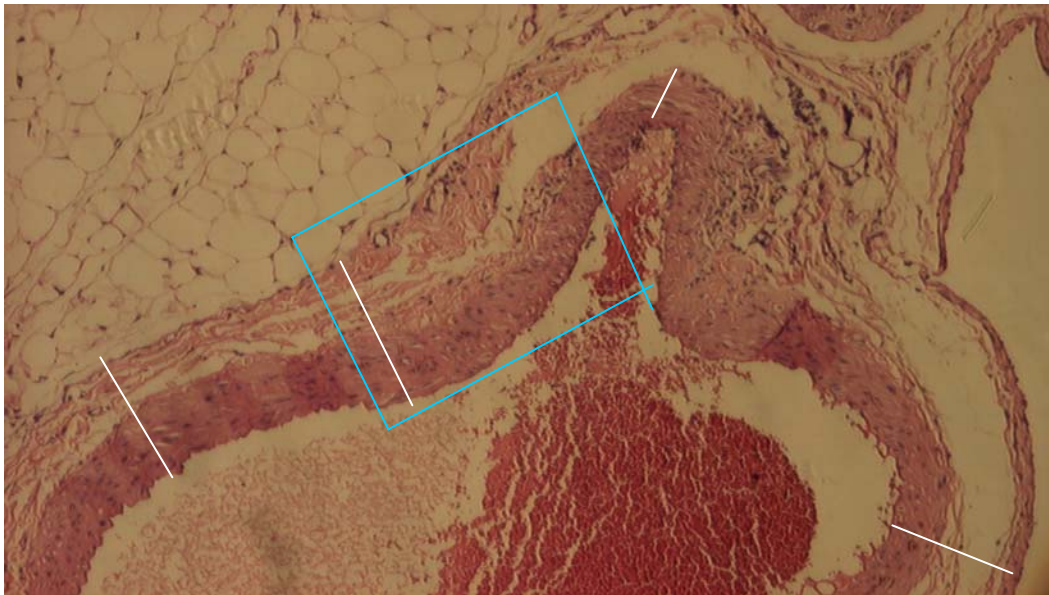
Lampiran 9 : Gambar penampang melintang aorta abdominalis tikus Wistar yang setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur selama enam minggu (kelompok kontrol perlakuan enam minggu, P2). Median jumlah sel busa 71, ketebalan dinding aorta 241,25 μ . Sampel nomor P2-3, pewarnaan HE, pembesaran40 X.



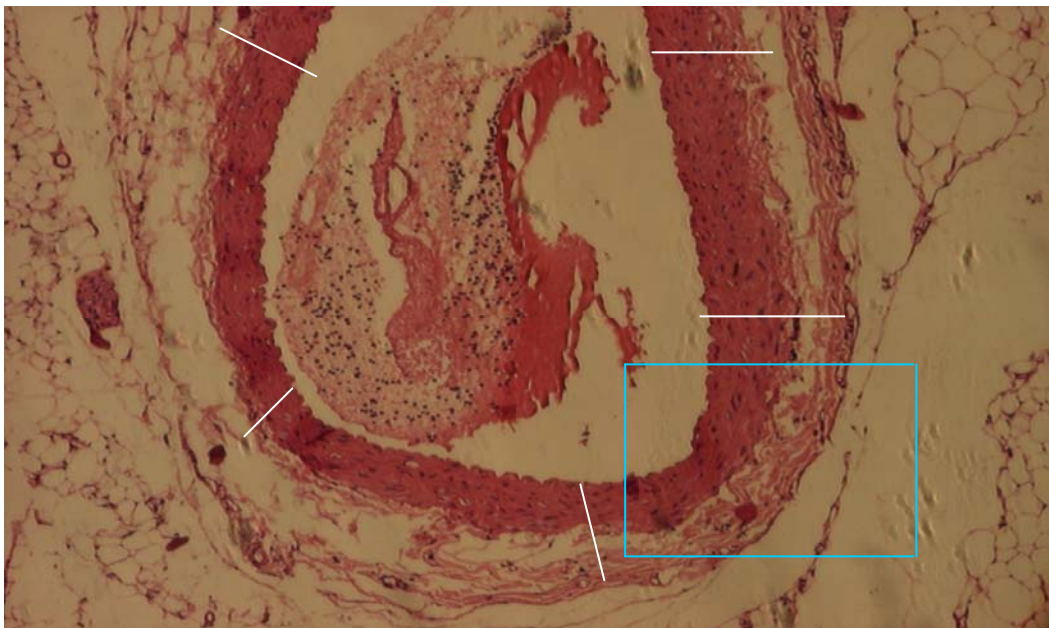
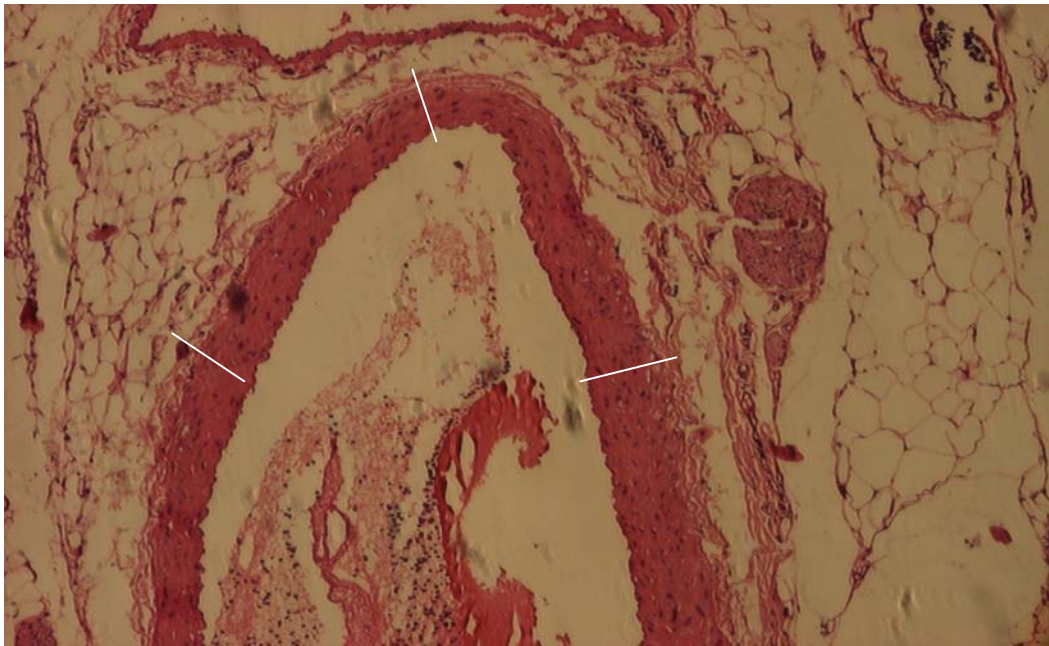
Lampiran 10 : Gambar penampang melintang aorta abdominalis tikus Wistar yang setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur dan perasan pare selama tiga minggu (kelompok P3). Median jumlah sel busa 43, ketebalan dinding aorta 210 μ . Sampel nomor P3-3, pewarnaan HE, pembesaran 40 X.



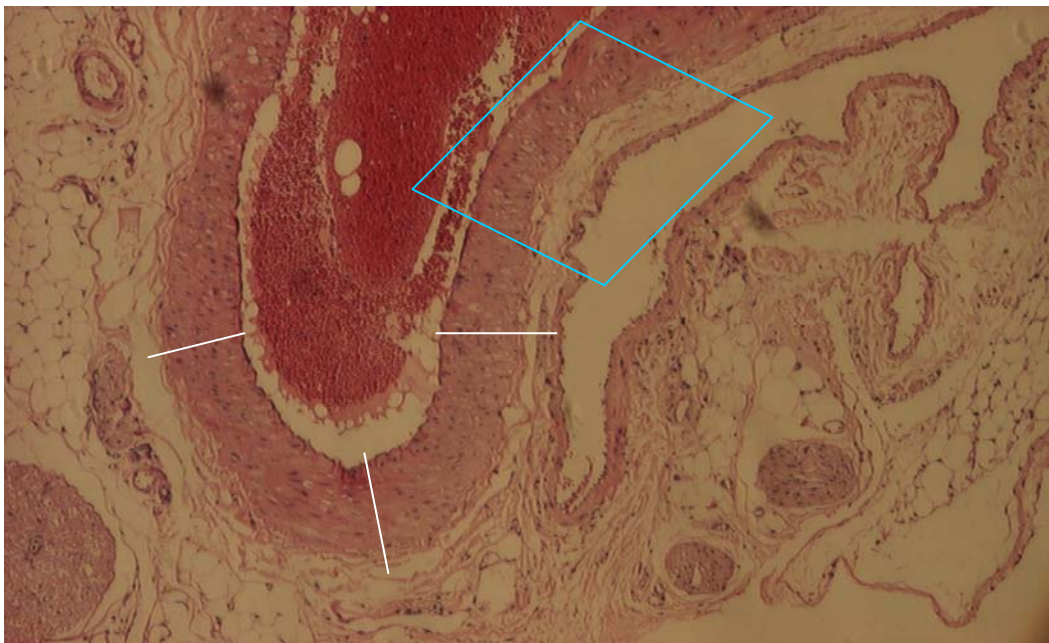
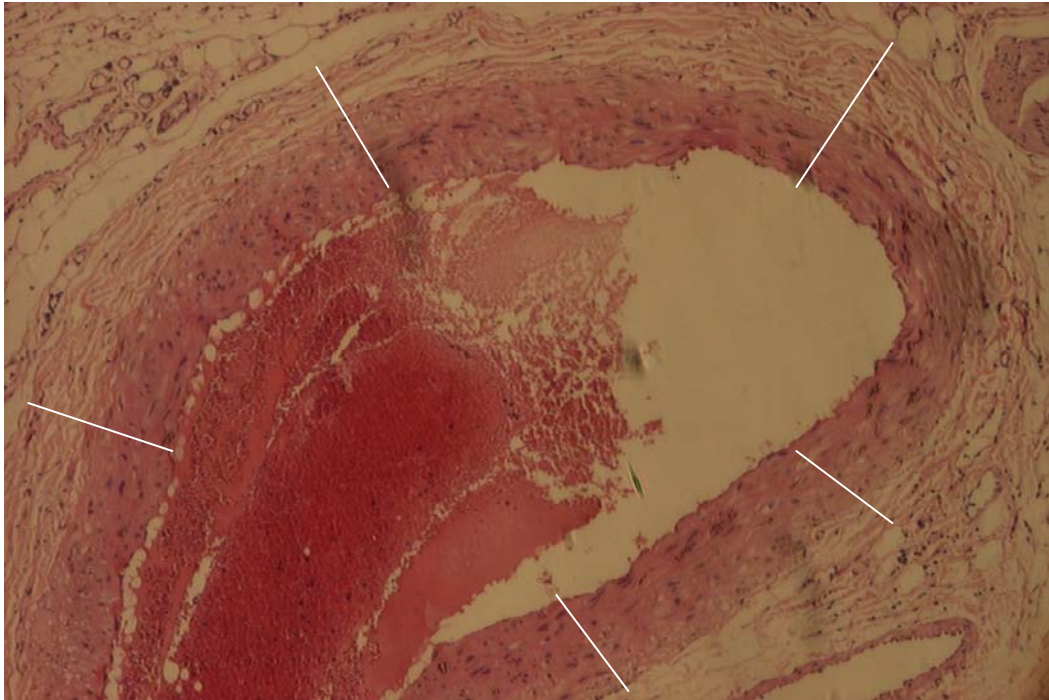
Lampiran 11 : Gambar penampang melintang dinding aorta abdominalis tikus Wistar yang setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur dan perasan pare selama enam minggu (kelompok P4). Median jumlah sel busa 46, ketebalan dinding aorta 251,25 μ . Sampel nomor P4-3, pewarnaan HE, pembesaran 40X



Lampiran 12 : Gambar penampang melintang dinding aorta abdominalis tikus Wistar yang setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama tiga minggu (kelompok P5). Median jumlah sel busa 27μ . Sampel nomor P5-4, pewarnaan HE, pembesaran 40X



Lampiran 13 : Gambar penampang melintang dinding aorta abdominalis tikus Wistar setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu, diberi perlakuan diet kuning telur, perasan pare, dan *statin* selama enam minggu (Kelompok P6). Median jumlah sel busa 39, ketebalan dinding aorta 207,14 μ . Sampel nomor P6-5, pewarnaan HE, pembesaran 40X



Lampiran no. 14 : PEMBUATAN PERASAN PARE**ALAT :**

1. baskom
2. sendok
3. pisau
4. *juicer extractor* Cosmos CJ.355
5. botol steril
6. lemari pendingin

BAHAN :

Pare segar yang berwarna hijau, jenis gajih dari swayalan ADA Banyumanik

CARA PEMBUATAN :

1. Cuci bersih pare di bawah air mengalir sampai bebas dari binatang, serangga dan kotoran yang menempel.
2. Belah pare dengan pisau bagi dua.
3. Buang bagian tengah yang berisi biji pare dengan sendok
4. Iris persegi panjang kira-kira 1 x 3 cm.
5. Masukkan irisan pare ke dalam *juicer extractor* Cosmos CJ.355.
6. Hidupkan tombol power dan tombol kecepatan 1 dilanjutkan dengan kecepatan 2.
7. Tuangkan hasil perasan pare ke dalam botol kaca steril.
8. Beri label tanggal dan masukan ke dalam lemari pendingin.
9. Perasan pare disimpan di lemari pendingin paling lama tiga hari.
10. Perasan pare yang dipakai harus berwarna hijau, berbau pare segar, tidak berlendir dan tidak berubah warna.
11. Kocok lembut botol perasan pare sebelum dimasukkan ke dalam sonde.

Case Processing Summary

	Cases Included N	Percent	Excluded N	Percent	Total N	Percent
Kadar Kolesterol Total (mg%) * Kelompok	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%
Kadar Trigliserida (mg%) * Kelompok	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%
Kadar Kolesterol HDL (mg%) * Kelompok	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%
Kadar Kolesterol LDL (mg%) * Kelompok	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%
Jumlah Sel Busa (sel) Kelompok *	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%
Dinding Aorta (mikron) Kelompok *	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%

a Limited to first 100 cases.

Case Summaries

Kelompok		Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Trigliserida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	
P1	1	208.00	165.92	77.94	96.88	
	2	204.80	162.70	76.47	95.79	
	3	212.00	122.19	99.26	46.82	
	4	170.50	126.69	97.06	52.00	
	5	172.11	124.12	97.79	49.50	
	Total	N	5	5	5	5
		Mean	193.4820	140.3240	89.7040	68.1980
	Median	204.8000	126.6900	97.0600	52.0000	
	Std. Deviation	20.41274	21.98373	11.44925	25.75357	
P2	1	247.81	202.57	89.71	117.59	
	2	258.96	212.86	99.26	117.13	
	3	254.98	209.65	94.12	118.93	
	4	244.62	201.29	87.50	116.86	
	5	249.00	202.57	89.30	119.19	
	Total	N	5	5	5	5
		Mean	251.0740	205.7880	91.9780	117.9400
	Median	249.0000	202.5700	89.7100	117.5900	
	Std. Deviation	5.78911	5.14469	4.74299	1.05920	
P3	1	176.10	127.97	104.41	46.10	
	2	168.67	120.90	95.94	48.55	
	3	172.69	123.47	100.37	47.63	
	4	169.48	119.61	97.42	48.14	
	5	175.10	126.05	102.58	47.31	
	Total	N	5	5	5	5
		Mean	172.4080	123.6000	100.1440	47.5460
	Median	172.6900	123.4700	100.3700	47.6300	
	Std. Deviation	3.29784	3.47586	3.50990	.93735	
P4	1	165.74	117.68	93.38	48.82	
	2	163.35	115.11	95.59	44.74	
	3	167.33	119.61	91.91	51.50	
	4	164.94	117.68	94.12	47.28	
	5	151.00	154.24	86.54	33.62	
	Total	N	5	5	5	5
		Mean	162.4720	124.8640	92.3080	45.1920
	Median	164.9400	117.6800	93.3800	47.2800	
	Std. Deviation	6.57169	16.49935	3.48684	6.91788	
P5	1	147.79	149.82	86.17	31.65	
	2	144.58	149.08	82.32	32.45	
	3	151.81	154.24	88.10	32.86	
	4	145.38	149.82	83.60	31.82	
	5	146.99	151.29	84.89	31.84	
	Total	N	5	5	5	5
		Mean	147.3100	150.8500	85.0160	32.1240
	Median	146.9900	149.8200	84.8900	31.8400	
	Std. Deviation	2.81783	2.05794	2.24344	.51130	

Kelompok		Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Triglicerida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	
P6	1	137.85	143.38	78.46	30.72	
	2	140.24	141.91	80.39	31.47	
	3	136.25	145.59	77.17	29.97	
	4	138.65	144.12	79.10	30.72	
	5	141.83	140.44	82.32	31.43	
	Total	N	5	5	5	5
		Mean	138.9640	143.0880	79.4880	30.8620
	Median	138.6500	143.3800	79.1000	30.7200	
	Std. Deviation	2.15334	1.98808	1.96305	.61812	
Total	N	30	30	30	30	
	Mean	177.6183	148.0857	89.7730	56.9770	
	Median	168.0000	143.7500	89.5050	47.2950	
	Std. Deviation	38.79693	29.95115	8.27144	32.00455	

a Limited to first 100 cases.

Kelompok		Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)	
P1	1	56.00	225.00	
	2	59.00	191.23	
	3	29.00	203.75	
	4	53.00	240.00	
	5	67.00	212.50	
	Total	N	5	5
		Mean	52.8000	214.4960
	Median	56.0000	212.5000	
	Std. Deviation	14.28986	18.85176	
P2	1	63.00	241.25	
	2	62.00	205.00	
	3	71.00	248.75	
	4	74.00	227.50	
	5	75.00	266.25	
	Total	N	5	5
		Mean	69.0000	237.7500
	Median	71.0000	241.2500	
	Std. Deviation	6.12372	23.03869	
P3	1	39.00	206.25	
	2	43.00	198.75	
	3	74.00	248.75	
	4	53.00	210.00	
	5	43.00	288.75	
	Total	N	5	5
		Mean	50.4000	230.5000
	Median	43.0000	210.0000	
	Std. Deviation	14.17039	37.88964	
P4	1	46.00	191.25	
	2	50.00	251.25	
	3	60.00	255.00	
	4	43.00	253.75	
	5	33.00	198.75	
	Total	N	5	5
		Mean	46.4000	230.0000
	Median	46.0000	251.2500	
	Std. Deviation	9.86408	32.08874	

Kelompok		Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)	
P5	1	61.00	270.00	
	2	33.00	176.25	
	3	27.00	186.25	
	4	21.00	196.25	
	5	19.00	155.00	
	Total	N	5	5
		Mean	32.2000	196.7500
	Median	27.0000	186.2500	
	Std. Deviation	17.00588	43.70176	
P6	1	39.00	227.50	
	2	20.00	181.25	
	3	43.00	207.14	
	4	27.00	182.50	
	5	45.00	248.75	
	Total	N	5	5
		Mean	34.8000	209.4280
	Median	39.0000	207.1400	
	Std. Deviation	10.82589	29.14262	
Total	N	30	30	
	Mean	47.6000	219.8207	
	Median	45.5000	211.2500	
	Std. Deviation	16.87806	32.42029	

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P1	.310	5	.130	.788	5	.065
	P2	.240	5	.200	.946	5	.709
	P3	.213	5	.200	.911	5	.473
	P4	.353	5	.041	.756	5	.034
	P5	.232	5	.200	.914	5	.490
	P6	.158	5	.200	.990	5	.980
Kadar Trigliserida (mg%)	P1	.332	5	.074	.762	5	.038
	P2	.334	5	.071	.834	5	.150
	P3	.181	5	.200	.957	5	.785
	P4	.425	5	.004	.644	5	.002
	P5	.292	5	.191	.845	5	.180
	P6	.158	5	.200	.990	5	.980
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P1	.340	5	.060	.758	5	.035
	P2	.284	5	.200	.896	5	.389
	P3	.181	5	.200	.959	5	.802
	P4	.255	5	.200	.882	5	.317
	P5	.136	5	.200	.989	5	.976
	P6	.178	5	.200	.981	5	.940
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P1	.335	5	.068	.745	5	.026
	P2	.229	5	.200	.876	5	.293
	P3	.201	5	.200	.952	5	.748
	P4	.274	5	.200	.865	5	.247
	P5	.311	5	.129	.874	5	.285
	P6	.221	5	.200	.893	5	.373
Jumlah Sel Busa (sel)	P1	.306	5	.143	.873	5	.279
	P2	.236	5	.200	.851	5	.196
	P3	.299	5	.163	.821	5	.118
	P4	.165	5	.200	.991	5	.982
	P5	.281	5	.200	.821	5	.118
	P6	.251	5	.200	.894	5	.380
Dinding Aorta (mikron)	P1	.142	5	.200	.992	5	.985
	P2	.160	5	.200	.990	5	.978
	P3	.306	5	.143	.855	5	.211
	P4	.346	5	.050	.752	5	.031
	P5	.305	5	.146	.864	5	.244
	P6	.222	5	.200	.914	5	.492

* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Kruskal-Wallis Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P1	21.80
	P2	28.00
	P3	19.20
	P4	12.80
	P5	8.20
	P6	3.00
	Total	30
Kadar Triglicerida (mg%)	P1	15.20
	P2	28.00
	P3	8.10
	P4	6.60
	P5	20.10
	P6	15.00
	Total	30
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P1	15.70
	P2	18.00
	P3	26.60
	P4	17.50
	P5	10.30
	P6	4.90
	Total	30
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P1	21.40
	P2	28.00
	P3	16.60
	P4	16.00
	P5	8.00
	P6	3.00
	Total	30
Jumlah Sel Busa (sel)	P1	18.30
	P2	26.90
	P3	16.30
	P4	15.00
	P5	7.80
	P6	8.70
	Total	30
Dinding Aorta (mikron)	P1	14.00
	P2	20.50
	P3	18.10
	P4	18.90
	P5	9.00
	P6	12.50
	Total	30

Test Statistics

	Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Trigliserida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)
Chi-Square	27.514	20.133	17.618	26.136	15.809	6.255
df	5	5	5	5	5	5
Asymp. Sig.	.000	.001	.003	.000	.007	.282

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: Kelompok

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P1	5	3.00	15.00
	P2	5	8.00	40.00
	Total	10		
Kadar Trigliserida (mg%)	P1	5	3.00	15.00
	P2	5	8.00	40.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P1	5	5.50	27.50
	P2	5	5.50	27.50
	Total	10		
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P1	5	3.00	15.00
	P2	5	8.00	40.00
	Total	10		
Jumlah Sel Busa (sel)	P1	5	3.40	17.00
	P2	5	7.60	38.00
	Total	10		
Dinding Aorta (mikron)	P1	5	3.80	19.00
	P2	5	7.20	36.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Trigliserida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)
Mann-Whitney U	.000	.000	12.500	.000	2.000	4.000
Wilcoxon W	15.000	15.000	27.500	15.000	17.000	19.000
Z	-2.611	-2.619	.000	-2.611	-2.193	-1.776
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.009	1.000	.009	.028	.076
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a	.008 ^a	1.000 ^a	.008 ^a	.032 ^a	.095 ^a

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P3	5	8.00	40.00
	P4	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Trigliserida (mg%)	P3	5	6.90	35.50
	P4	5	4.10	20.50
	Total	10		
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P3	5	8.00	40.00
	P4	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P3	5	5.80	29.00
	P4	5	5.20	26.00
	Total	10		
Jumlah Sel Busa (sel)	P3	5	5.60	28.00
	P4	5	5.40	27.00
	Total	10		
Dinding Aorta (mikron)	P3	5	5.50	27.50
	P4	5	5.50	27.50
	Total	10		

Test Statistics^b

	Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Trigliserida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)
Mann-Whitney U	.000	5.500	.000	11.000	12.000	12.500
Wilcoxon W	15.000	20.500	15.000	26.000	27.000	27.500
Z	-2.611	-1.471	-2.611	-.313	-.106	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.141	.009	.754	.916	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a	.151 ^a	.008 ^a	.841 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P5	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Trigliserida (mg%)	P5	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P5	5	7.90	39.50
	P6	5	3.10	15.50
	Total	10		
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P5	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Jumlah Sel Busa (sel)	P5	5	4.90	24.50
	P6	5	6.10	30.50
	Total	10		
Dinding Aorta (mikron)	P5	5	4.80	24.00
	P6	5	6.20	31.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Trigliserida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)
Mann-Whitney U	.000	.000	.500	.000	9.500	9.000
Wilcoxon W	15.000	15.000	15.500	15.000	24.500	24.000
Z	-2.611	-2.619	-2.514	-2.619	-.629	-.731
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.009	.012	.009	.530	.465
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a	.008 ^a	.008 ^a	.008 ^a	.548 ^a	.548 ^a

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P1	5	6.80	34.00
	P3	5	4.20	21.00
	Total	10		
Kadar Trigliserida (mg%)	P1	5	6.80	34.00
	P3	5	4.20	21.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P1	5	4.00	20.00
	P3	5	7.00	35.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P1	5	7.20	36.00
	P3	5	3.80	19.00
	Total	10		
Jumlah Sel Busa (sel)	P1	5	6.10	30.50
	P3	5	4.90	24.50
	Total	10		
Dinding Aorta (mikron)	P1	5	5.00	25.00
	P3	5	6.00	30.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Trigliserida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)
Mann-Whitney U	6.000	6.000	5.000	4.000	9.500	10.000
Wilcoxon W	21.000	21.000	20.000	19.000	24.500	25.000
Z	-1.358	-1.358	-1.567	-1.776	-.631	-.522
Asymp. Sig. (2-tailed)	.175	.175	.117	.076	.528	.602
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.222 ^a	.222 ^a	.151 ^a	.095 ^a	.548 ^a	.690 ^a

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P1	5	8.00	40.00
	P5	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Trigliserida (mg%)	P1	5	5.00	25.00
	P5	5	6.00	30.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P1	5	6.00	30.00
	P5	5	5.00	25.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P1	5	8.00	40.00
	P5	5	3.00	15.00
	Total	10		
Jumlah Sel Busa (sel)	P1	5	7.00	35.00
	P5	5	4.00	20.00
	Total	10		
Dinding Aorta (mikron)	P1	5	6.80	34.00
	P5	5	4.20	21.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Trigliserida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)
Mann-Whitney U	.000	10.000	10.000	.000	5.000	6.000
Wilcoxon W	15.000	25.000	25.000	15.000	20.000	21.000
Z	-2.611	-.524	-.522	-2.611	-1.567	-1.358
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.600	.602	.009	.117	.175
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a	.690 ^a	.690 ^a	.008 ^a	.151 ^a	.222 ^a

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P3	5	8.00	40.00
	P5	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Trigliserida (mg%)	P3	5	3.00	15.00
	P5	5	8.00	40.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P3	5	8.00	40.00
	P5	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P3	5	8.00	40.00
	P5	5	3.00	15.00
	Total	10		
Jumlah Sel Busa (sel)	P3	5	7.20	36.00
	P5	5	3.80	19.00
	Total	10		
Dinding Aorta (mikron)	P3	5	7.20	36.00
	P5	5	3.80	19.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Trigliserida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)
Mann-Whitney U	.000	.000	.000	.000	4.000	4.000
Wilcoxon W	15.000	15.000	15.000	15.000	19.000	19.000
Z	-2.611	-2.619	-2.611	-2.611	-1.781	-1.776
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.009	.009	.009	.075	.076
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a	.008 ^a	.008 ^a	.008 ^a	.095 ^a	.095 ^a

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P2	5	8.00	40.00
	P4	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Trigliserida (mg%)	P2	5	8.00	40.00
	P4	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P2	5	5.30	26.50
	P4	5	5.70	28.50
	Total	10		
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P2	5	8.00	40.00
	P4	5	3.00	15.00
	Total	10		
Jumlah Sel Busa (sel)	P2	5	8.00	40.00
	P4	5	3.00	15.00
	Total	10		
Dinding Aorta (mikron)	P2	5	5.60	28.00
	P4	5	5.40	27.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Trigliserida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)
Mann-Whitney U	.000	.000	11.500	.000	.000	12.000
Wilcoxon W	15.000	15.000	26.500	15.000	15.000	27.000
Z	-2.611	-2.627	-.210	-2.611	-2.611	-.104
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.009	.834	.009	.009	.917
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a	.008 ^a	.841 ^a	.008 ^a	.008 ^a	1.000 ^a

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P2	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Triglicerida (mg%)	P2	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P2	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P2	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Jumlah Sel Busa (sel)	P2	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Dinding Aorta (mikron)	P2	5	6.80	34.00
	P6	5	4.20	21.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Triglicerida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)
Mann-Whitney U	.000	.000	.000	.000	.000	6.000
Wilcoxon W	15.000	15.000	15.000	15.000	15.000	21.000
Z	-2.611	-2.619	-2.611	-2.619	-2.611	-1.366
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.009	.009	.009	.009	.172
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a	.008 ^a	.008 ^a	.008 ^a	.008 ^a	.222 ^a

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Kolesterol Total (mg%)	P4	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Triglicerida (mg%)	P4	5	4.00	20.00
	P6	5	7.00	35.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol HDL (mg%)	P4	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Kadar Kolesterol LDL (mg%)	P4	5	8.00	40.00
	P6	5	3.00	15.00
	Total	10		
Jumlah Sel Busa (sel)	P4	5	7.10	35.50
	P6	5	3.90	19.50
	Total	10		
Dinding Aorta (mikron)	P4	5	6.80	34.00
	P6	5	4.20	21.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	Kadar Kolesterol Total (mg%)	Kadar Triglicerida (mg%)	Kadar Kolesterol HDL (mg%)	Kadar Kolesterol LDL (mg%)	Jumlah Sel Busa (sel)	Dinding Aorta (mikron)
Mann-Whitney U	.000	5.000	.000	.000	4.500	6.000
Wilcoxon W	15.000	20.000	15.000	15.000	19.500	21.000
Z	-2.611	-1.571	-2.611	-2.619	-1.676	-1.358
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.116	.009	.009	.094	.175
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a	.151 ^a	.008 ^a	.008 ^a	.095 ^a	.222 ^a

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok