

## I. PENDAHULUAN

Sel endotel adalah suatu lapisan tunggal yang melapisi seluruh sistem vaskuler, terletak di bagian intima pembuluh darah dan melekat pada membran basalis (Guyton and Hall, 2014). Sel endotel mengeluarkan Oksida Nitrit (NO) yang berperan sangat penting dalam mempertahankan tonus pembuluh darah khususnya untuk proses relaksasi pembuluh darah. NO merupakan hasil dari proses perubahan *L-Arginine* menjadi sitrulin yang dikatalisis oleh enzim *Nitric Oxyde Syntase* (NOS) (Baraas, 2006).

Disfungsi endotel adalah perubahan status fungsional sel endotel yang terjadi sebagai respon terhadap rangsangan lingkungan (Kumar et.al, 2007). Disfungsi endotel akan menurunkan daya vasodilatasi darah, karena terjadi penurunan produksi dan bioaktivitas faktor vasodilatasi lokal, khususnya Nitrogen Monoksida (NO) atau nama lainnya *Endothelium Derivate Relaxing Factor* (EDRF) (Lawrence, 2004). Disfungsi endotel dapat dipicu oleh dua hal utama yaitu stres fisik dan zat-zat iritan. Disfungsi endotel juga dapat terjadi akibat paparan zat-zat toksik. Sebagai contoh merokok, level lipid yang abnormal atau hiperkolesterolemia dan diabetes, yang dikenal sebagai faktor risiko mayor aterosklerosis, dapat menginduksi terjadinya disfungsi endotel. (Libby, 2005).

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu penyebab terjadinya disfungsi sel endotel. Hiperkolesterolemia adalah penyakit gangguan metabolisme kolesterol yang disebabkan oleh kadar kolesterol dalam darah melebihi batas normal (Murray, 2003). Hiperkolesterol merupakan penyebab utama terjadinya penyakit

arterosklerosis, faktor risiko penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskuler, iskemia, dan penyakit pembuluh perifer (Mahley and Thomas, 2003).

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), dari setiap 57 juta kematian diseluruh dunia pada tahun 2008, sekitar 36 juta (63%) diakibatkan oleh penyakit tidak menular dan 17,3 juta (30%) diakibatkan karena penyakit kardiovaskular (Mendis *et al.*, 2011). Hiperkolesterolemia merupakan salah satu faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular yang banyak terjadi dimasyarakat. Hasil Riskesdas tahun 2013 menunjukkan untuk populasi umur 15 tahun ke atas prevalensi nasional dengan kadar kolesterol diatas nilai normal sebesar 35,9%. Proporsi penduduk dengan kadar kolesterol total diatas normal pada perempuan (39,6%) lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki (30,0%).

Hiperkolesterolemia dapat memicu stress oksidatif. Kadar LDL yang tinggi akan memudahkan LDL teroksidasi, sehingga terbentuk LDL teroksidasi dan *gugus hidroksil* pada sel endotel pembuluh darah. *Radikal hidroksil* ini akan bereaksi dengan asam lemak tidak jenuh (*polyunsaturated fatty acid*) yang merupakan struktur dari membran sel endothelium sehingga dapat menimbulkan reaksi peroksidasi lipid yang akan menghasilkan peroksidasi peroksid. LDL teroksidasi dan lipid peroksid yang terbentuk akan merusak sel endothelium pembuluh darah (disfungsi sel endothelia), sehingga dapat menurunkan produksi *Endothelium Derived Relaxing Factor* (EDRF) yaitu oksida nitrat/NO dan menurunkan produksi siklik *Guanidin Mono Phospat* (Lawrence, 2004)

Hasil penelitian preklinis telah memberikan bukti tentang peran antioksidan terhadap fungsi endotel (Lawrence, 2004). Antioksidan dapat diperoleh dari asupan bahan makanan seperti vitamin C, E, A,  $\beta$ -karoten, dan pigmen seperti antosianin

dan klorofil, flavonoid, dan polifenol. Sayur dan buah-buahan merupakan sumber utama penghasil antioksidan (Winarsi, 2007).

Salah satu bahan makanan yang mengandung antioksidan adalah kacang kedelai. Kedelai mengandung senyawa-senyawa antioksidan diantaranya adalah vitamin E, vitamin A, provitamin A, vitamin C dan senyawa flavonoid golongan isoflavon (Farrukh *et al.*, 2006). Jenis senyawa isoflavon ini terutama adalah genistin, daidzin, dan glisitin. Senyawa isoflavon ini pada umumnya berupa senyawa kompleks atau konjugasi dengan senyawa gula melalui ikatan glukosida. Bentuk glikosida dipertahankan oleh tanaman sebagai bentuk inaktif sehingga dibutuhkan sebagai antioksidan (Pawiroharsono, 1998).

Senyawa bioaktif isoflavon yang mengandung gugus fenolik mempunyai kemampuan sebagai antioksidan dan mencegah terjadinya kerusakan akibat radikal bebas (Arora *et al.*, 1998). Dengan berperan sebagai antioksidan, isoflavon mempunyai kemampuan untuk mencegah peroksidasi lipid. Dalam hal ini, isoflavon berfungsi sebagai antioksidan primer yang sebagai akseptor radikal bebas sehingga dapat menghambat reaksi rantai radikal bebas pada oksidasi lipid (Nijveldt *et al.*, 2001). Selain itu beberapa studi menyatakan bahwa mengkonsumsi kedelai secara rutin dapat mengurangi konsentrasi kolesterol total dan kolesterol LDL dalam plasma dan menurunkan konsentrasi trigliserida, namun konsentrasi *High-Density Lipoprotein* (HDL) tidak terpengaruh secara signifikan (Sharma and Blauja, 2015). Penambahan protein kacang kedelai dalam makanan cukup dapat menurunkan kadar kolesterol LDL sampai 10% (Ulbricht and Seamon, 2010).

Negara-negara di Asia telah menggunakan kacang kedelai secara luas sebagai obat tradisional dan sebagai bahan makanan. Biasanya konsumsi kacang

kedelai di negara Asia setiap harinya adalah 20-80 g yang mengandung komponen aktif biologis yang bervariasi termasuk saponin, asam fenolat, lesitin, fitosterol, isoflavon, dan asam lemak (Fukuda *et al.*, 2011)

Pada bulan Oktober 1999, US FDA menyetujui klaim kesehatan yang menyatakan bahwa konsumsi protein kedelai sebanyak 25 gram per hari menunjukkan adanya efek penurunan kolesterol pada orang yang mempunyai kadar kolesterol tinggi. WHO juga telah menetapkan bahwa jika dikonsumsi sesuai anjuran konsumsi protein harian, protein kedelai mengandung jumlah semua asam amino esensial yang mencakupi kebutuhan tubuh manusia, dan dapat disejajarkan dengan protein hewani (Anonim, 2006).

Beberapa penelitian sudah berhasil mengujikan aktivitas farmakologi dari kacang kedelai ini seperti efek antiepileptik (Azharuddin *et al.*, 2013), efek antikolinesterase (Mandegary *et al.*, 2014), efek antihiperlipidemia (Nurhayatiningtyas, 2012), efek hepatoprotektor (Yusof *et al.*, 2013), efek antioksidan dan antimikroba (Ponnusha *et al.*, 2011), tetapi belum ditemukan penelitian yang mengkaji tentang kemampuan ekstrak etanol kedelai untuk memproteksi sel endotel mencit putih jantan yang diinduksi makanan lemak tinggi (MLT) dan propiltiourasil (PTU). Jadi, pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas dari ekstrak etanol kacang kedelai sebagai antioksidan yang dapat memberikan efek proteksi terhadap disfungsi sel endotel mencit putih jantan yang diinduksi makanan lemak tinggi (MLT) dan propiltiourasil (PTU). dan melihat pengaruhnya terhadap rasio berat organ mencit putih jantan.