

**EFEK BUBUK SUSU KEDELAI TERHADAP KADAR
KOLESTEROL LDL DAN HDL SERUM WANITA
PERIMENOPAUSE DENGAN
HIPERKOLESTEROLEMIA**



**TESIS
MAGISTER SAINS
ILMU GIZI KLINIK**

**Retno Kuntarti Heruyanto
NPM : 0606000434**

**PROGRAM STUDI ILMU GIZI
KEKHUSUSAN ILMU GIZI KLINIK
PROGRAM PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA, JANUARI 2009**



UNIVERSITAS INDONESIA

**EFEK BUBUK SUSU KEDELAI TERHADAP KADAR
KOLESTEROL LDL DAN HDL SERUM WANITA
PERIMENOPAUSE DENGAN
HIPERKOLESTEROLEMIA**

TESIS

Diajukan sebagai syarat untuk memperoleh gelar

**MAGISTER SAINS
ILMU GIZI KLINIK**

Retno Kuntarti Heruyanto
NPM : 0606000434

**PROGRAM STUDI ILMU GIZI
KEKHUSUSAN ILMU GIZI KLINIK
PROGRAM PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA, JANUARI 2009**

LEMBAR PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :
Nama : Retno Kuntari Heruyanto
NPM : 606000434
Program Studi : Ilmu Gizi, Kekhususan Ilmu Gizi Klinik
Judul Tesis : Efek bubuk susu kedelai terhadap kadar kolesterol
LDL dan HDL serum wanita perimenopause dengan
hiperkolesterolemia

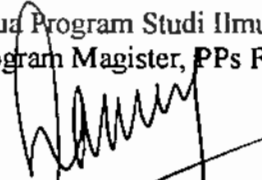
Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Sains pada Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Sri Sukmaniah, MSc, SpGK ()
Pembimbing : Dr. Sri Widia A. Jusman, MS ()
Penguji : DR. Dr. Saptawati Bardosono, MSc ()
Penguji : Dr. Ani Retno Prijanti, MS ()
Penguji : Dr. Fikri Effendy, MOH, SpOK ()
Penguji : Dr. Dante Saksono, PhD, SpPD ()

Jakarta, 7 Januari 2009

Ketua Program Studi Ilmu Gizi
Program Magister, PPs FKUI


Dr. Lanny Lestiani, MSc, SpGK
NIP. 140 053 471

KATA PENGANTAR

Bismillahir Rahmaanir Rahiim....

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya, sehingga atas perkenanNya penelitian dan penyusunan tesis ini dapat diselesaikan. Tesis ini disusun dalam rangka memenuhi persyaratan untuk meraih gelar Magister Sains Ilmu Gizi, Kekhususan Ilmu Gizi Klinik, Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Penelitian ini merupakan uji klinis dengan desain *one group pre-post test* yang bertujuan untuk mengetahui efek pemberian bubuk susu kedelai terhadap kadar kolesterol LDL dan HDL serum wanita perimenopause dengan hiperkolesterolemia. Bubuk susu kedelai yang mengandung protein, asam lemak esensial, serat serta isoflavon dapat menurunkan kadar kolesterol LDL, dan penelitian-penelitian terdahulu telah menunjukkan hasil adanya penurunan kadar kolesterol LDL, namun terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan hasil sebaliknya. Karena itu penelitian ini dilakukan di Jakarta, dengan menggunakan bubuk susu kedelai, diharapkan hasil penelitian ini dapat bermanfaat untuk menambah pengetahuan dan dapat menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya.

Seiring selesainya penyusunan tesis ini, dengan tulus penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada dr. Sri Sukmaniah, MSc, SpGK, sebagai pembimbing I dan dr. Sri Widia A. Jusman, MS, sebagai pembimbing II, yang telah membimbing, meluangkan waktu memberikan pengarahan, kritik, dan saran sejak awal hingga selesainya penyusunan tesis ini.

Ucapan terimakasih disampaikan penulis kepada dr. Victor Tambunan, MS, SpGK selaku Ketua Departemen Ilmu Gizi, dr. Lanny Lestiani, MSc, SpGK selaku Ketua Program Studi serta dr. Erwin Christianto, MS, SpGK selaku Ketua Kekhususan Ilmu Gizi Klinik yang telah memberi pengarahan dalam setiap presentasi sampai penyusunan tesis ini.

Terimakasih kepada DR. dr. Saptawati Bardosono, MSc, yang telah membuka jalan bagi penulis hingga penelitian ini dapat terlaksana, juga dalam memberikan saran dan kritiknya yang membangun.

Terimakasih juga disampaikan kepada dr. Ani Retno Prijanti, MS dan dr. Fikri Effendy, MOH, SpOK atas masukan dan kritikan dalam penyusunan tesis ini.

Terimakasih juga kepada dr. Christina Olly Lada atas kerjasamanya selama penelitian, teman-teman seperjuangan selama pendidikan, yaitu dr. Diana Sunardi, dr. Daunwati, dr. Martine, dr. Nurly, dan dr. Henny yang telah memberikan semangat kepada penulis. Tak lupa kepada Prapto, Firny, Topan, Santi, Yuni, Bu Ilya, Iswan, Pak Hamdan serta Pak Kunang yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian hingga dapat melaksanakan pelaporan tesis.

Akhirnya ucapan terimakasih untuk orang tua, bapak Herroejanto Setijoso dan ibu Siti Chotidjah, serta suami tercinta mas Putut Tunggul Bawono, ST, MT yang telah membantu dan memberikan dukungan serta pengertian yang luar biasa, sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Semoga Allah SWT membalas dengan limpahan berkat dan rahmatNya atas semua kebaikan yang diberikan kepada penulis.

Jakarta, Januari 2009

Penulis

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS
(Hasil Karya Perorangan)**

Sebagai sivitas akademika Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Retno Kuntarti Heruyanto
NPM : 606000434
Program Studi : Ilmu Gizi Kekhususan Ilmu Gizi Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

EFEK BUBUK SUSU KEDELAI TERHADAP KADAR KOLESTEROL LDL DAN HDL SERUM WANITA PERIMENOPAUSE DENGAN HIPERKOLESTEROLEMIA

beserta perangkat yang ada (bila diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Internet atau media lain untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah ini menjadi tanggungjawab saya pribadi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta
Pada tanggal : 7 Januari 2009
Yang menyatakan

(Retno Kuntarti Heruyanto)

ABSTRAK

Tanggal : Januari 2009

Tempat : Jakarta

- Nama** : Retno Kuntarti Heruyanto
- Perguruan Tinggi** : Program Pendidikan Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Program Studi** : Ilmu Gizi, Kekhususan Ilmu Gizi Klinik
- Judul** : Efek bubuk susu kedelai terhadap kadar kolesterol LDL dan HDL serum wanita perimenopause dengan hiperkolesterolemia
- Tujuan** : Untuk mengetahui efek pemberian bubuk susu kedelai 2x30 gram/hari, selama 8 minggu terhadap kadar kolesterol LDL dan HDL serum pada wanita perimenopause
- Tempat** : Klinik Seruni Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, jalan Salemba Raya no.6, Jakarta
- Metodologi** : Penelitian dengan rancangan *one group pre-post tes* yang telah disetujui Komite Etik FKUI. Subyek mendapat suplementasi susu bubuk kedelai 2x30 g/hari selama 8 minggu. Pada awal (minggu 0), pertengahan (minggu IV), dan akhir penelitian (awal minggu IX) dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol LDL dan HDL. Data asupan zat gizi dilakukan sebelum dan selama penelitian berlangsung, dengan menggunakan *food recall* 1x24 jam. Uji statistik yang digunakan adalah uji t berpasangan jika data berdistribusi normal dan *Wilcoxon*, jika data berdistribusi tidak normal. Tingkat kemaknaan yang digunakan $p < 0,05$.
- Hasil** : Sebanyak 19 subyek penelitian yang dapat mengikuti penelitian sampai selesai. Setelah delapan minggu perlakuan, didapatkan adanya penurunan yang bermakna ($p < 0,05$) pada kadar kolesterol LDL, yaitu sebesar $8,59 \pm 17,31\%$ di minggu IV dan $7,81 \pm 11,32\%$ di minggu IX. Kadar kolesterol HDL menurun pada minggu IV dan IX, namun tidak bermakna ($p > 0,05$). Rasio kolesterol LDL terhadap HDL, menurun secara bermakna ($p < 0,05$) di minggu IV, yaitu sebesar $7,03 \pm 16,82\%$, sedangkan di minggu IX terjadi penurunan, namun tidak bermakna ($p > 0,05$), sebesar $4,04 \pm 12,25\%$.
- Kesimpulan** : Pemberian bubuk susu kedelai 2x30 g/hari selama delapan minggu, dapat menurunkan kadar kolesterol LDL serta rasio LDL/HDL secara bermakna.
- Kata kunci** : Hiperkolesterolemia, kedelai, LDL, HDL
- Pembimbing** : dr. Sri Sukmaniah, MSc, SpGK
dr. Sri Widia A. Jusman, MS

ABSTRACT

Date: January 2009

Place: Jakarta

- Name** : Retno Kuntarti Heruyanto
- University** : Post Graduate Program of Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta
- Program** : Nutrition
- Specification** : Clinical Nutrition
- Title** : The effects of soy milk powder on LDL and HDL serum cholesterol levels in hypercholesterolemic perimenopausal women
- Objective** : To investigate the effects of 2x30 g/d soy milk flour, for eight weeks on serum cholesterol LDL and HDL levels in hypercholesterolemic perimenopausal women
- Location** : Seruni Clinic, Department of Nutrition, Faculty of Medicine University of Indonesia
- Methods** : The study was a one group pre-post test design, which was approved by The Ethical Clearance Research Committee of Faculty of Medicine University of Indonesia. The subjects received 2x30 g/d soy milk powder for eight weeks. Serum LDL and HDL cholesterol levels were determined at the beginning (week 0), the middle (week 4), and the end of the study (early week 9). Dietary intakes were assessed using 1x24 hours food recall. Statistical analysis was performed using dependent t tes for normal distribution and *Wilcoxon* for not normal distribution data. The level of significancy was 5% ($p < 0,05$)
- Results** : There were 19 subjects who completed the study. After eight weeks intervention, there was $8.59 \pm 17.31\%$ significant decreased in LDL cholesterol levels at the 4th week of the study and $7.81 \pm 11.32\%$ at the 8th week of the study ($p < 0,05$). HDL cholesterol levels decreased at the 4th and 8th weeks, but not significant ($p > 0,05$). The ratio of LDL to HDL was $7.03 \pm 16.82\%$, which was significant decreased at the 4th week ($p < 0,05$), while at the 9th week the decreament was not significant ($4.04 \pm 12.25\%$), $p > 0.05$.
- Conclusion** : Consuming soy milk powder 2 x 30 g/d during eight weeks, can reduce the LDL cholesterol level and LDL/HDL ratio significantly.
- Key Words** : Hypercholesterolemia, Soy milk powder, LDL, HDL
- Supervisors** : dr. Sri Sukmaniah, MSc, SpGK
dr. Sri Widia A. Jusman, MS

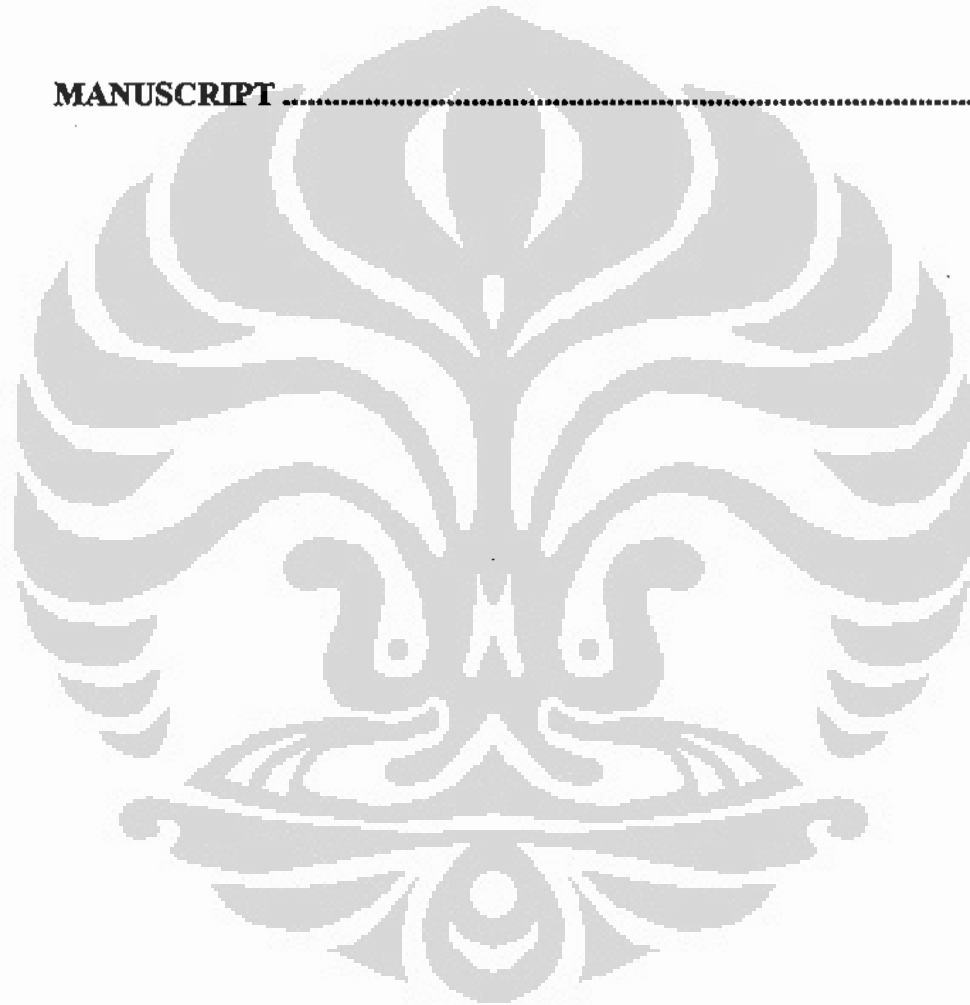
DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah	4
1.3. Hipotesis	4
1.4. Tujuan penelitian	5
1.5. Manfaat penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Kacang kedelai.....	7
2.1.1. Komponen kacang kedelai.....	8
2.1.1.1. Protein.....	8
2.1.1.2. Lemak & asam lemak esensial.....	9
2.1.1.3. Karbohidrat	10
2.1.1.4. Serat	10
2.1.1.5. Mineral.....	11
2.1.1.6. Isoflavon	11
2.1.1.6.1. Definisi & klasifikasi.....	11
2.1.1.6.2. Sifat fisik dan kimia isoflavon.....	12
2.1.1.6.3. Sifat agonis dan antagonis isoflavon.....	12

2.1.1.6.4. Pencernaan, penyerapan, dan ekskresi isoflavon.....	13
2.1.1.6.5. Bahan makanan sumber isoflavon	15
2.1.1.7. Kandungan lain.....	16
2.1.2. Efek samping mengonsumsi kacang kedelai	16
2.2. Hiperkolesterolemia.....	17
2.2.1. Definisi.....	17
2.2.2. Arti klinis hiperkolesterolemia	17
2.2.3. Kolesterol LDL dan HDL	18
2.2.3.1. Struktur dan fungsi LDL.....	18
2.2.3.2. Metabolisme LDL dan reseptor LDL	18
2.2.3.3. Struktur dan fungsi HDL	20
2.2.3.4. Metabolisme HDL	20
2.2.3.5. Hiperkolesterolemia pada masa perimenopause	20
2.2.3.6. Penatalaksanaan hiperkolesterolemia	22
2.3. Pengaruh komponen kacang kedelai terhadap Hiperkolesterolemia.....	24
2.3.1. Isoflavon dan protein kedelai.....	24
2.3.2. Asam lemak esensial.....	27
2.3.3. Serat kedelai.....	29
KERANGKA TEORI	32
KERANGKA KONSEP.....	33
BAB III METODE PENELITIAN.....	34
3.1. Rancangan penelitian.....	34
3.2. Tempat dan waktu penelitian.....	34
3.3. Bahan penelitian.....	34
3.3.1. Populasi dan sampel.....	34
3.3.2. Kriteria sampel.....	34
3.3.3. Besar sampel	35
3.4. Instrumen pengumpulan data.....	36

3.4.1. Formulir	36
3.4.2. Peralatan.....	37
3.4.3. Spesimen.....	37
3.4.4. Bahan yang diuji.....	37
3.5. Cara memperoleh subyek penelitian.....	38
3.6. Pelaksanaan penelitian.....	38
3.7. Variabel yang digunakan	41
3.8. Manajemen dan analisis data	42
3.9. Batasan operasional	43
3.10. Alur penelitian	50
BAB IV HASIL PENELITIAN	51
4.1. Seleksi subyek penelitian.....	51
4.2. Karakteristik demografi	51
4.3. Karakteristik antropometrik.....	52
4.4. Asupan zat gizi.....	53
4.5. Pemeriksaan hasil laboratorium kolesterol	
LDL dan HDL.....	56
4.6. Jumlah Asupan dan kepatuhan konsumsi	
bubuk susu kedelai.....	59
BAB V PEMBAHASAN	60
5.1. Karakteristik demografi.....	61
5.2. Karakteristik antropometrik.....	62
5.3. Asupan Zat Gizi.....	62
5.4. Pemeriksaan hasil laboratorium kolesterol	
LDL dan HDL.....	68
5.5. Jumlah asupan dan kepatuhan konsumsi	
bubuk susu kedelai.....	71

BAB VI	RINGKASAN, SIMPULAN DAN SARAN	75
	SUMMARY, CONCLUSIONS,	
	AND SUGGESTIONS	78
DAFTAR PUSTAKA.....		82
LAMPIRAN.....		91
MANUSCRIPT		113

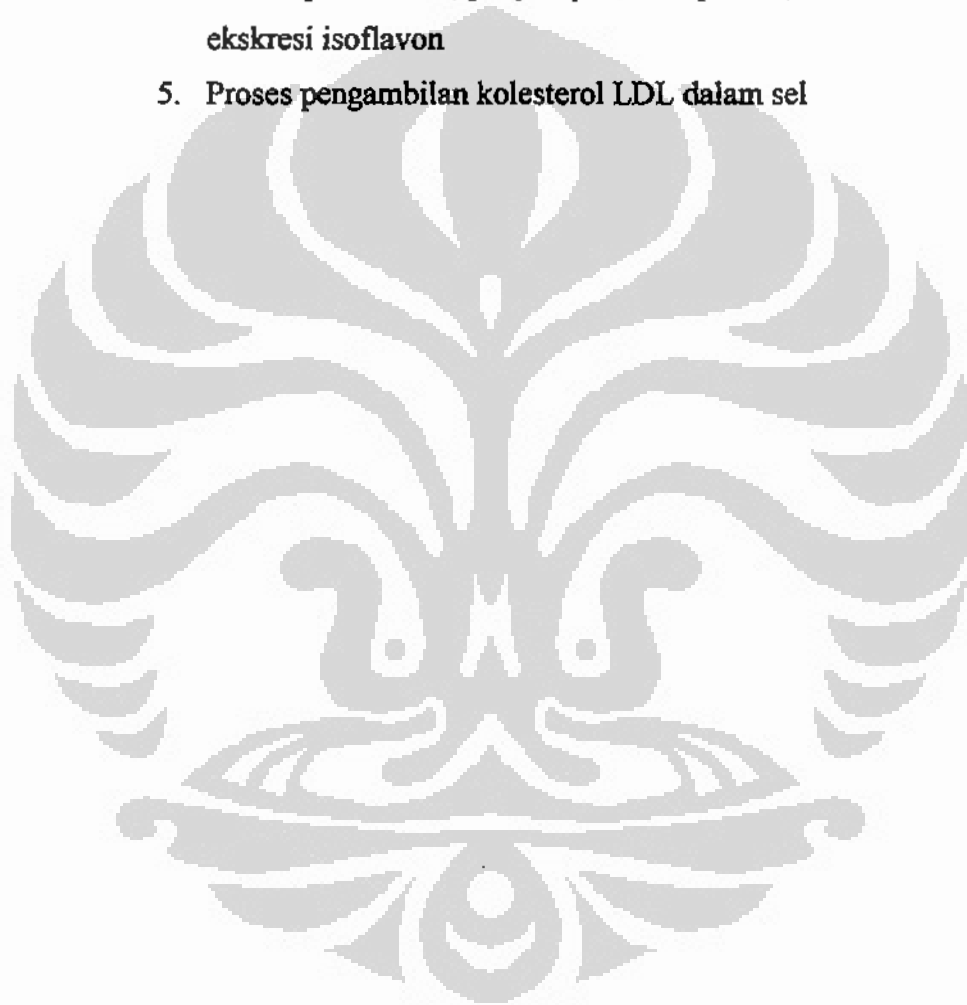


DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Bahan makanan sumber asam lemak omega 3 dan 6	10
2. Bahan makanan sumber isoflavon	16
3. Klasifikasi kolesterol LDL & HDL berdasarkan NCEP, 2001	17
4. Diet yang dianjurkan oleh NCEP- ATP III, 2001	23
5. Rangkuman penelitian-penelitian	31
6. Komposisi susu bubuk kedelai	38
7. Matriks identifikasi variabel	42
8. Kategori status gizi berdasarkan IMT	45
9. Kriteria kolesterol LDL dan HDL	48
TABEL HASIL PENELITIAN	
4.1. Sebaran subyek penelitian berdasarkan karakteristik usia dan tingkat pendidikan	52
4.2. Rerata IMT dan sebaran subyek penelitian berdasarkan karakteristik dan kategori IMT pada minggu 0, IV dan VIII	52
4.3. Pola asupan kolesterol dan isoflavon sebelum masa perlakuan berdasarkan <i>Food Frequency Questionnaire</i> (FFQ) Semikuantitatif	53
4.4. Asupan harian kalori, karbohidrat, protein, lemak (kolesterol, SAFA, MUFA, PUFA), serat dan isoflavon pada sebelum masa perlakuan (0), minggu IV, dan minggu IX serta persentase asupan terhadap KET	54
4.5. Kadar kolesterol LDL, HDL serta rasio LDL terhadap HDL minggu 0, IV dan VIII serta tingkat kemaknaan	57
4.6 Sebaran subyek penelitian berdasarkan kategorisasi kadar kolesterol LDL, HDL serta rasio LDL terhadap HDL minggu 0, IV dan VIII sesuai dengan kriteria hiperkolesterolemia NCEP-ATP III 2001	58

DAFTAR GAMBAR

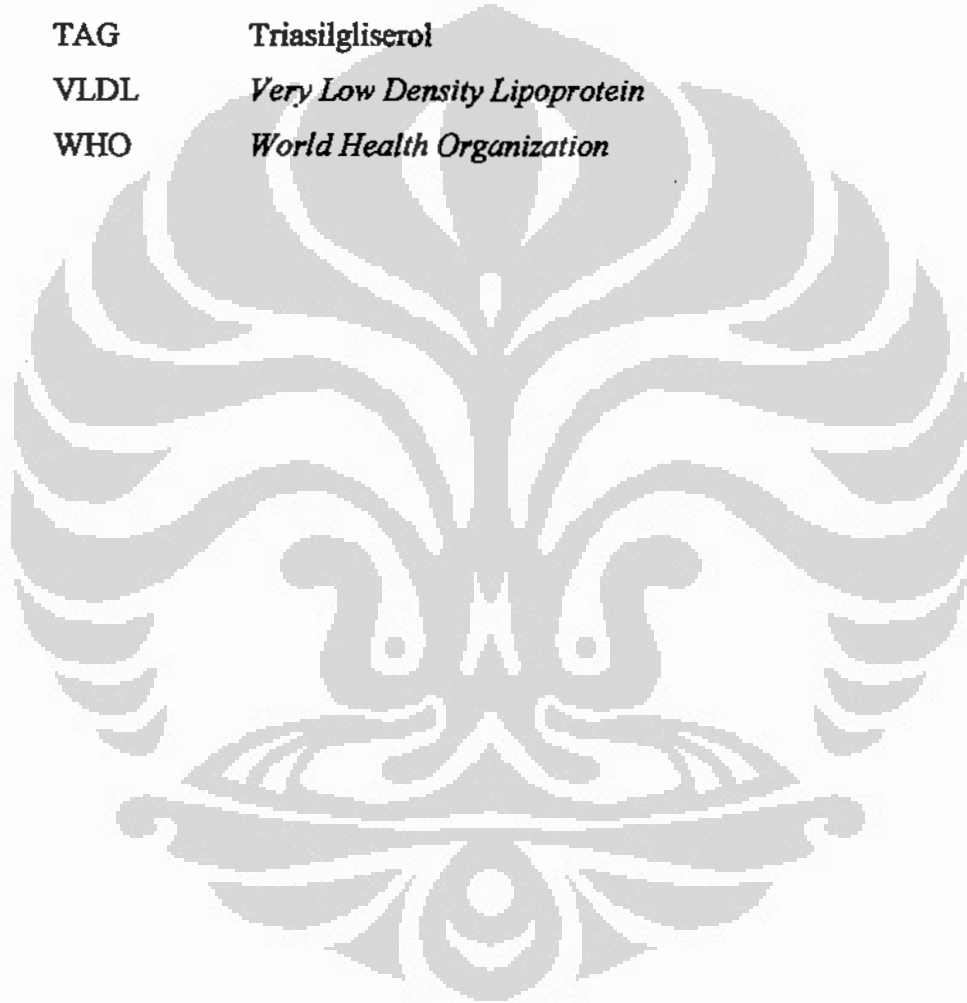
Gambar	Halaman
1. Struktur kacang kedelai	7
2. Struktur asam lemak omega 3 dan Omega 6	9
3. Struktur estradiol dan isoflavon	11
4. Skema pencernaan, penyerapan, transportasi, dan ekskresi isoflavon	13
5. Proses pengambilan kolesterol LDL dalam sel	19



DAFTAR SINGKATAN

AA	<i>Arachidonic Acid</i>
ABCA 1	<i>ATP Binding Cassette Transporter A1</i>
ACAT	<i>Acyl CoA Cholesteryl Acyl Transferase</i>
ALA	<i>Alfa Linolenic Acid</i>
Apo A-1	<i>Apolipoprotein A-1</i>
BPS	<i>Badan Pusat Statistik</i>
CETP	<i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
Cyp7a1	<i>Cholesterol 7α-Hydroxylase</i>
DHA	<i>Docosahexaenoic Acid</i>
DPA	<i>Docosapentaenoic Acid</i>
EPA	<i>Eicosapentanoic Acid</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
FXR	<i>Farnesoid X Receptor</i>
GLA	<i>Gamma (γ) Linoleic Acid</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HMG-Co A	<i>3-hidroksi-3-metilglutaryl-Co A</i>
IDL	<i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
LA	<i>Linoleic Acid</i>
LCAT	<i>Lecitin Cholesterol Asiltransferase</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LPL	<i>Lipoprotein Lipase</i>
LXR	<i>Liver X Receptor</i>
LXRE	<i>LXR Response Element</i>
MAG	<i>Monoasilgliserol</i>
MUFA	<i>Monounsaturated Fatty Acid</i>
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
O-DMA	<i>O-demetilangolensin</i>
PPARs	<i>Peroxisome-Proliferator Activated Receptors</i>
PPRE	<i>Peroxisome Proliferator Response Element</i>

PUFA	<i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
RE	<i>Response Element</i>
RXR	<i>Retinoid X Receptor</i>
SAFA	<i>Saturated Fatty Acid</i>
SCAP	<i>SREBP Cleavage Activating Protein</i>
SRE	<i>Sterol Response Element</i>
SREBPs	<i>Sterol Regulatory Elements Binding Proteins</i>
TAG	<i>Triacylglycerol</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

Halaman

Lampiran 1	Persetujuan komisi etik	91
Lampiran 2	Formulir instrumen pengambilan data	92
Formulir A1	Lembar informasi untuk responden penelitian	93
Formulir A2	Lembar persetujuan responden penelitian	94
Formulir A3	Formulir seleksi berdasarkan kriteria penerimaan dan penolakan	95
Formulir A4	Formulir identitas responden	96
Formulir B1	Formulir penilaian asupan makanan dengan <i>food recall</i> 1x24 jam	97
Formulir B2	Formulir penilaian pola asupan makanan berdasarkan FFQ	98
Formulir C	Formulir data pemeriksaan fisik	100
Formulir D	Formulir data antropometri, yaitu berat badan, tinggi badan, indeks masa tubuh	101
Formulir E	Formulir data laboratorium, yaitu kadar kolesterol LDL dan kolesterol HDL	102
Formulir F	Formulir data kepatuhan	103
Lampiran 3	Cara mengolah susu bubuk kedelai	104
Lampiran 4	Komposisi bahan perlakuan	105
Lampiran 5	Pemeriksaan kolesterol LDL	106
Lampiran 6	Pemeriksaan kolesterol HDL	109
Lampiran 7	Daftar riwayat hidup	112

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Masa perimenopause yang umumnya dimulai pada usia akhir 40 tahun merupakan transisi dari siklus menstruasi wanita yang teratur menjadi tidak teratur dan meningkatnya periode *amenorrhea*.^{1,2} Hasil sensus penduduk yang dilakukan oleh Badan Pusat Statistik (BPS) menunjukkan angka harapan hidup wanita usia lanjut mengalami peningkatan dari tahun 1980 dengan usia 54 tahun menjadi 65 tahun pada tahun 2000. Badan Pusat Statistik juga menunjukkan jumlah usia lanjut wanita lebih banyak daripada laki-laki, yaitu sebanyak 52,42%. Keadaan ini mengakibatkan masalah kesehatan yang dialami wanita di usia lanjut, seperti keluhan-keluhan yang terjadi karena menopause, dapat meningkat.³

Pada masa perimenopause terjadi penurunan produksi estrogen, menandakan berakhirnya masa reproduksi. Produksi hormon estrogen yang terus berkurang tersebut dapat menimbulkan hiperkolesterolemia.¹ Penumpukan kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) di dalam dinding arteri menimbulkan terjadinya *fatty streak* dan bila teroksidasi akan terjadi aterosklerosis. *High density lipoprotein* (HDL) dapat melindungi terjadinya aterosklerosis dengan membawa kolesterol dari sirkulasi kembali ke hati dan dengan mengubah kolesterol menjadi kolesterol ester dengan bantuan enzim *lecithine cholesterol acyltransferase* (LCAT), yang selanjutnya akan diangkut ke hati atau dipindahkan ke lipoprotein lain melalui perantara *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Partikel lipoprotein tersebut akan membawa kolesterol ester ke hati.⁴

Gangguan metabolisme lipid yang terjadi karena menurunnya kadar estrogen tersebut, antara lain dapat diatasi dengan terapi estrogen atau dengan pemberian makanan yang mengandung isoflavon, salah satunya adalah susu kedelai. Susu kedelai merupakan salah satu produk kacang kedelai. Dalam kacang kedelai terkandung komponen-komponen gizi yang mempunyai efek menurunkan kolesterol, seperti isoflavon, protein kedelai, asam lemak esensial dan serat, sehingga dapat membantu mengatasi peningkatan kolesterol darah pada wanita yang memasuki masa menopause.^{5,6}

Penelitian oleh Wangen, dkk, dan Hermansen, dkk, memberikan suplementasi isoflavon masing-masing sebanyak 132 mg/hari dan lebih dari 165 mg/hari bersama dengan protein kedelai menunjukkan penurunan kolesterol LDL masing-masing 6,5% dan 10%. Zhao, dkk, 2004 yang membandingkan diet kaya lemak jenuh dan kolesterol, dengan diet kaya asam lemak esensial, menunjukkan adanya penurunan kadar LDL 12,3% pada yang diberikan diet kaya asam lemak esensial (17). Lo dan Cole memberikan serat kotiledon kedelai menunjukkan hasil penurunan LDL 7,4%.^{7, 8, 9, 10}

Mekanisme mempengaruhi kadar kolesterol darah masing-masing komponen tersebut diantaranya, isoflavon bekerja seperti estrogen, menjadi ligan *peroxisome-proliferasi-aktivasi reseptor* (α PPAR) sehingga terjadi transkripsi gen apo-A I^{11, 12}, serta protein kedelai dan isoflavon mempengaruhi *sterol regulatory elements binding protein* (SREBP) yang menyebabkan meningkatnya transkripsi gen reseptor LDL.^{13, 14, 15, 16} Asam lemak esensial dalam menurunkan kadar kolesterol darah, diantaranya berkaitan dengan faktor transkripsi *liver x reseptor* (LXR), pemicu terjadinya transkripsi gen enzim *cholesterol 7 α -hidroksilase* (Cyp7a1) yang berperan dalam konversi kolesterol menjadi garam empedu dan α PPAR yang kerjanya sama dengan isoflavon.^{12, 17, 18, 19} Jenis serat yang terkandung dalam kacang kedelai ada serat larut dan tidak larut. Serat larut yang mempunyai efek menurunkan kadar kolesterol, dengan cara mengikat kolesterol dan garam empedu yang selanjutnya dibuang melalui feses, untuk menggantikan garam empedu yang hilang digantikan dengan mengambil kolesterol dari sirkulasi.²⁰

Beberapa penelitian protein kedelai dengan isoflavon menunjukkan hasil tidak dapat menurunkan kadar kolesterol LDL, seperti Dewell, dkk; Nikander, dkk serta Thorp, dkk.^{21, 22, 23} Oleh karena adanya pro dan kontra pada hasil penelitian tersebut, maka dilakukan penelitian ini.

Penelitian ini dilakukan dengan memberikan susu kedelai karena umumnya orang Indonesia sudah biasa mengonsumsinya, selain itu susu kedelai mengandung protein dengan kualitas cukup tinggi dan tidak mengandung laktosa sehingga tidak menimbulkan intoleransi laktosa.²⁴ Susu kedelai yang diberikan dalam bentuk bubuk, sebanyak 2 x 30 g/hari, hampir sama dengan yang diberikan

Hermansen, dkk, namun dalam bentuk bubuk yang berbeda. Lama penelitian adalah delapan minggu, berdasarkan pada penelitian-penelitian sebelumnya yang memberikan protein kedelai dengan isoflavon seperti Crouse, dkk selama sembilan minggu, Hermansen yang memberikan diet perlakuannya enam minggu serta Wangen tiga kali 93 hari, maka penelitian ini mengambil waktu diantara penelitian-penelitian tersebut, yaitu delapan minggu, selain itu dengan waktu paruh LDL tiga sampai empat hari diharapkan dengan delapan minggu tanpa pengaturan diet, sudah dapat terjadi perubahan pada kadar kolesterol.^{7, 8, 25, 26}

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian besar dengan tema mengenai 'Pengaruh Pemberian Susu Kedelai pada Kelompok Wanita Usia 45-55 Tahun dengan Hiperkolesterolemia'. Mempunyai tujuan untuk mengetahui apakah bubuk susu kedelai dapat membantu menurunkan kadar kolesterol LDL dan meningkatkan kadar kolesterol HDL pada wanita perimenopause sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Identifikasi Masalah

- Jumlah wanita perimenopause dan menopause di Indonesia terus bertambah dari tahun ke tahun.
- Wanita perimenopause dapat mengalami hiperkolesterolemia karena kadar hormon estrogen dalam tubuh yang mulai berkurang.
- Hiperkolesterolemia merupakan salah satu faktor risiko aterosklerosis.
- Susu kedelai yang mengandung isoflavon dan zat gizi lainnya dapat mempengaruhi kadar kolesterol LDL dan HDL dalam darah wanita perimenopause dengan hiperkolesterolemia.

1.2.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang penelitian di atas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

- Berapa kadar kolesterol LDL dan HDL pada subyek penelitian?
- Apakah ada penurunan bermakna kolesterol LDL setelah pemberian bubuk susu kedelai sebanyak 2 x 30 gram/hari selama 8 minggu?
- Apakah ada peningkatan bermakna kolesterol HDL setelah pemberian bubuk susu kedelai sebanyak 2 x 30 gram/hari selama 8 minggu?
- Apakah ada penurunan bermakna rasio kolesterol LDL terhadap kolesterol HDL setelah pemberian bubuk susu kedelai sebanyak 2 x 30 gram/hari selama 8 minggu?

1.3. Hipotesis

Pemberian bubuk susu kedelai sebanyak 2 x 30 gram/hari selama 8 minggu pada wanita perimenopause dengan hiperkolesterolemia akan:

1. Menurunkan secara bermakna kadar kolesterol LDL serum
2. Meningkatkan secara bermakna kadar kolesterol HDL serum

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Menurunkan risiko aterosklerosis akibat hiperkolesterolemia pada wanita perimenopause.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Diketuainya sebaran subyek penelitian menurut usia, tingkat pendidikan dan IMT pada sebelum, minggu IV dan awal minggu IX masa perlakuan.
2. Diketuainya pola asupan kolesterol dan bahan makanan yang mengandung isoflavon sebelum masa perlakuan berdasarkan metode *food frequency questionnaire* (FFQ) semikuantitatif serta diketuainya jumlah dan perbedaan asupan sehari energi, karbohidrat, protein, lemak, SAFA, MUFA, PUFA, kolesterol, serat, dan bahan makanan yang mengandung isoflavon dengan metode *food recall* 1 x 24 jam pada sebelum, minggu IV dan VIII.
3. Diketuainya kadar kolesterol LDL, HDL serum serta rasio kolesterol LDL terhadap HDL sebelum, minggu IV dan minggu VIII (awal minggu IX) pemberian bubuk susu kedelai sebanyak 2 x 30 gram/hari selama 8 minggu.

1.5. Manfaat penelitian

1.5.1. Manfaat untuk Peneliti

Melalui penelitian ini peneliti dapat menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama kuliah. Penelitian ini juga sebagai sarana untuk melatih cara berpikir dan membuat penelitian berdasarkan metodologi penelitian yang baik dan benar

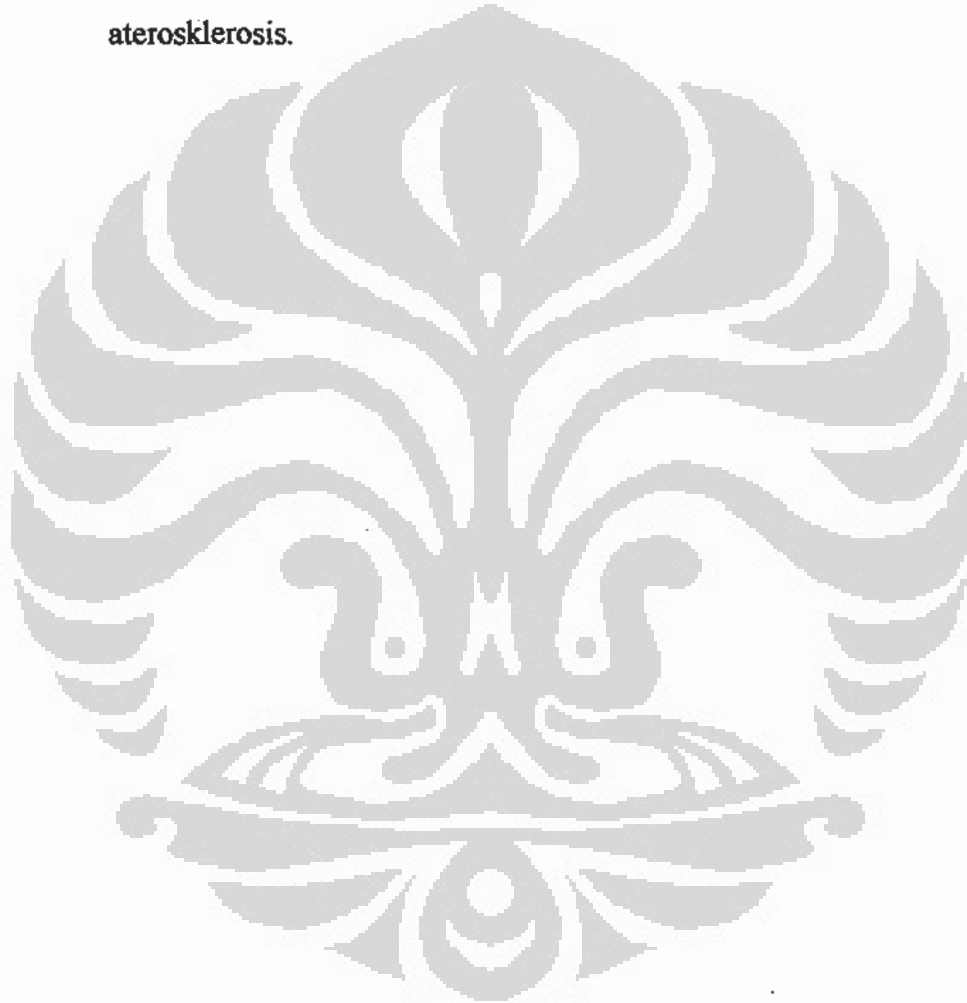
1.5.2. Manfaat untuk institusi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan penjelasan mengenai efek pemberian susu kedelai terhadap penurunan kolesterol LDL, peningkatan kolesterol HDL serta penurunan rasio kolesterol LDL terhadap HDL pada

wanita perimenopause yang mengalami hiperkolesterolemia. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya.

1.5.3. Manfaat bagi subyek penelitian

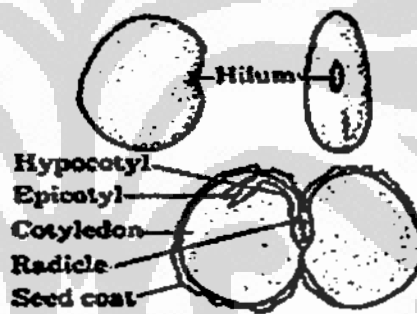
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi dan pengetahuan subyek mengenai manfaat susu kedelai pada wanita perimenopause dalam memperbaiki kolesterol LDL dan HDL sehingga dapat mencegah terjadinya aterosklerosis.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kacang Kedelai

Susu kedelai telah banyak dikonsumsi masyarakat di Indonesia maupun dunia. Terbuat dari kacang kedelai (*Glycine max*) yang diolah dengan cara tradisional maupun produksi pabrik. Kacang kedelai merupakan bahan makanan nabati yang mengandung berbagai komponen nutrisi yang bermanfaat untuk kesehatan. Struktur kacang kedelai terdiri dari 8% kulit, 90% *cotyledons* dan 2% *hypocotyl axis*. Protein dan minyak kacang kedelai banyak terdapat di *cotyledons*, sedangkan komponen-komponen lainnya termasuk isoflavon terdapat di bagian *hypocotyl axis*.



Gambar 1. Struktur kacang kedelai

Sumber : CETS, 2008²⁷

Kacang kedelai mengandung protein 35%, lemak 19%, karbohidrat 28%, serat 17% dan mempunyai kandungan asam lemak tidak jenuh tunggal (MUFA) dan ganda (PUFA). Kandungan asam lemak tidak jenuh ganda pada kacang kedelai cukup baik dibandingkan dengan jenis kacang-kacangan lainnya yaitu sebesar 55%.⁵

Saat ini telah dikembangkan kacang kedelai transgenik, yaitu kacang kedelai yang dibuat dengan proses bioteknologi dimana sifat-sifat dari suatu makhluk hidup diubah dengan cara memindahkan gen-gen dari satu spesies makhluk hidup ke spesies lain, ataupun memodifikasi gen-gen dalam satu spesies. Kacang kedelai transgenik ini dibuat dengan tujuan tahan hama, penyakit dan herbisida. Namun, transgenik ini masih terdapat kontroversi tentang keamanannya, diantaranya dapat

menimbulkan keracunan, meningkatnya risiko kanker, alergi dan rusaknya zat gizi yang terkandung.²⁸ Beberapa jenis kacang kedelai transgenik seperti AgrEvo, Monsanto 40-3-2 menyatakan kandungan nutrisi dan non nutrisinya sama dengan kacang kedelai non transgenik dan tidak berefek alergi karena proteinnya mudah untuk dicerna.²⁹ Efek yang terjadi baru akan terlihat dalam jangka panjang, oleh karena itu tidak dapat dipastikan mengenai risikonya. Risiko ini juga berkaitan dengan proses pengolahan, di AS, kedelai mengalami proses pengolahan yang panjang, sehingga DNA maupun proses transgenik rusak sebelum dikonsumsi. Sedangkan di Indonesia, kedelai hanya melalui proses yang pendek sebelum menjadi tahu atau tempe.³⁰

2.1.1. Komponen Kacang Kedelai

2.1.1.1. Protein

Kandungan protein dalam kacang kedelai sekitar 36% sampai dengan 56% dan terutama dalam bentuk globulin, yang merupakan protein penyimpan. Komponen utama globulin adalah *glycinin* dan *β -conglycinin*, yang disebut juga sebagai 11S dan 7S globulin. Kandungan *glycinin* 40% dari jumlah total protein dan merupakan protein bentuk sederhana, sedangkan *conglycinin* merupakan glikoprotein. *Glycinin* mengandung metionin dan sistein tiga sampai empat kali lebih banyak daripada *β -conglycinin* sehingga lebih mempunyai nilai nutrisi.⁵

Protein kedelai mengandung asam amino esensial yang hampir sebanding dengan protein hewani. Protein kedelai mempunyai nilai biologis sebesar 74 sedangkan hewani seperti telur mempunyai nilai biologis 100, daging sapi 80, serta kasein 77. Nilai biologis ini menunjukkan seberapa besar tubuh dapat menggunakan protein yang didapat dari makanan secara efisien. Makin tinggi nilai biologis maka semakin tinggi pula jumlah asam amino esensial dalam protein tersebut. Protein kedelai mempunyai *protein digestibility corrected amino acid score* (PDCAAS) yang sama dengan protein telur, kasein, *whey*, dan susu, yaitu 1,00. Jadi kualitas protein kedelai hampir sebanding dengan protein hewani, namun protein kedelai mengandung rasio methionin/glysin dan lysin/arginin yang rendah, bila dibandingkan dengan kasein.^{5, 31, 32}

Protein kacang kedelai terdapat dalam tiga bentuk, yaitu tepung, konsentrat, dan isolat. Kandungan protein dalam masing-masing bentuk adalah 50% dalam tepung, 70% dalam konsentrat dan 90% dalam isolat. Bentuk konsentrat mengandung lebih sedikit serat larut air dibandingkan bentuk tepung, sehingga lebih lezat rasanya, juga lebih mudah dicerna. Bentuk konsentrat biasanya terdapat pada makanan jenis sereal dan yogurt. Bentuk isolat merupakan produk olahan kacang kedelai yang mengandung protein terbesar dan tidak mengandung serat, sehingga sangat mudah dicerna. Bentuk ini banyak terdapat dalam makanan jenis minuman berenergi atau formula bayi.³²

2.1.1.2. Lemak dan Asam Lemak Esensial

Komponen utama dari lemak kacang kedelai adalah trigliserida dan mengandung lesitin yang merupakan fosfolipid dalam jumlah yang sangat banyak. Kacang kedelai mengandung *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) asam lemak omega-3 (kira-kira 8%) dan omega-6 (kira-kira 55%) yang merupakan asam lemak esensial, karena tidak dapat disintesis sendiri oleh tubuh sehingga harus didapat dari makanan. Asam lemak omega-6 terdiri dari *linoleic acid* (LA), *arachidonic acid* (AA), *gamma linolenic acid* (GLA) serta *di-homo gamma linolenic acid* (DGLA). Asam lemak omega-3 terdiri dari *alfa linolenic acid* (ALA), *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA).^{5, 33}



Gambar 2. Struktur Asam Lemak Omega-3 dan Omega-6

Sumber: Minich, 1999³⁴

Asupan asam lemak esensial dari makanan yang direkomendasikan oleh *British Nutrition Foundation* adalah sebesar $\pm 1\%$ dari kalori total untuk asam lemak omega-6 dan $\pm 0,2\%$ dari kalori total untuk asam lemak omega-3.³⁵ Menurut *National Academy*, asupan adekuat asam lemak omega-6 pada laki-laki

dan perempuan umur 19- 50 tahun adalah 17 dan 12 g / hari, sedangkan asam lemak omega-3 1,6 dan 1,1 g / hari untuk laki-laki dan perempuan umur 19 - > 70 tahun. *National Institute of Health (NIH)* merekomendasikan asupan asam lemak omega-6 sebesar 2 – 3 % dan asam lemak omega-3 1 % dari kalori total. Rasio yang dianjurkan pada asam lemak omega-6 : asam lemak omega-3 menurut *World Health Organization (WHO) / Food and Agriculture Organization (FAO)* adalah 5 : 1 – 10 : 1, sedangkan menurut NIH, 1999 2 : 1 – 3 : 1.³⁶

Tabel 1. Bahan Makanan Sumber Asam Lemak Omega-3 dan Omega-6

Jenis Asam Lemak	Bahan makanan sumber
Asam Lemak Omega-6	
Asam linoleat	Minyak nabati (jagung, biji bunga matahari, <i>safflower</i> , kacang kedelei, <i>cottonseed</i>), lemak dari unggas, kacang ² an, biji ² an
Asam arakhidonat	Daging sapi, daging unggas, telur (atau dapat dibuat dari asam linoleat)
Asam Lemak Omega-3	
Asam linolenat	Minyak nabati (<i>flaxseeds</i> , kanola, <i>walnuts</i> , biji gandum, kacang kedelei)
	Kacang ² an dan biji ² an (<i>butternuts</i> , <i>flaxseeds</i> , <i>walnuts</i> , <i>soybean kernels</i>)
	Sayuran
EPA dan DHA	ASI Ikan laut dalam (makarel, salmon, <i>bluefish</i> , <i>mullet</i> , <i>sablefish</i> , <i>menhaden</i> , <i>anchovy</i> , <i>herring</i> , <i>lake trout</i> , sarden, tuna)

Sumber : Rolfes, dkk, 2006³⁷

2.1.1.3. Karbohidrat

Jenis karbohidrat terbanyak dalam kacang kedelai adalah polisakarida *nonstarch*, dan juga mengandung oligosakarida. Komponen utama oligosakarida yaitu sukrosa (5 %), stakiosa (4 %) dan rafinosa (1,1 %). Stakiosa merupakan tetraosa dengan struktur galaktosa-galaktosa-glukosa-fruktosa, sedangkan rafinosa merupakan triosa dengan struktur galaktosa-glukosa-fruktosa. Polisakarida terutama terdiri dari serat tidak larut.⁵

2.1.1.4. Serat

Serat dalam kacang kedelai terdiri dari polisakarida, mempunyai dua macam komponen yaitu serat larut dan tidak larut. Serat tidak larut antara lain

selulose, hemiselulose dan lignin, sedangkan yang termasuk serat larut yaitu pektin, gum, mucilago. Dalam 100 gram kacang kedelai kering mengandung serat larut sebanyak 7 gram dan serat tidak larut sebanyak 11 gram.³⁸

Serat mentah terutama terdiri dari komponen selulosa yang utama, *neutral detergent fiber* (NDF) terdiri dari komponen serat tidak larut, serta serat makanan total terdiri dari komponen serat larut dan tidak larut. *Soy bran* yang berasal dari kulit biji kacang kedelai mengandung serat mentah sebanyak 38% dan serat total 76%. Serat yang berasal dari bagian kotiledon mengandung serat total sebanyak lebih dari 75%.³⁹ Bahan makanan dari kacang kedelai yang mengandung banyak serat, diantaranya kacang kedelai, kacang kedelai hijau, *soynuts*, tepung kedelai, *textured soy protein*, tofu serta tempe.³⁸

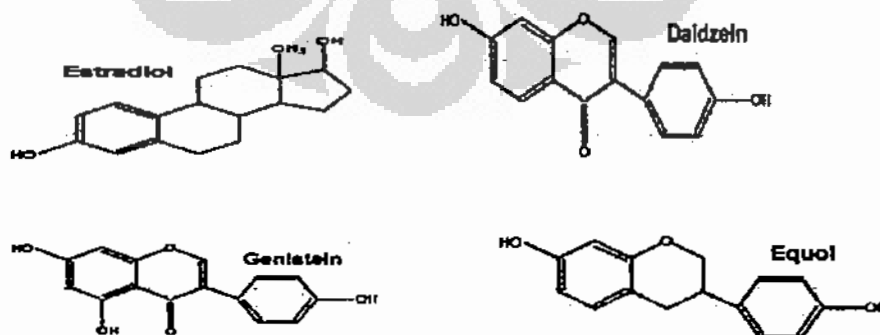
2.1.1.5. Mineral

Kacang kedelai mengandung kurang lebih 5 % mineral, yang terbanyak adalah kalium, fosfat, kalsium dan magnesium. Zat besi yang terkandung dalam kacang kedelai mudah diserap.⁵

2.1.1.6. Isoflavon

2.1.1.6.1. Definisi dan Klasifikasi

Isoflavon adalah salah satu senyawa fitoestrogen yang terdapat pada tanaman dan mempunyai struktur serta fungsi yang hampir sama dengan 17β -estradiol.⁴⁰



Gambar 3. Struktur Estradiol dan Isoflavon

Sumber : Gultekin dan Yildiz, 2006⁶

Isoflavon terdiri dari bentuk glikosida (terkonjugasi) yaitu daidzin dan genistin, serta bentuk aglikon (tidak terkonjugasi) yaitu daidzein, genistein, glycitein, biochanin A, dan formononetin.^{6,41} Bentuk glikosida mengandung gugus glukosa, yang selanjutnya oleh bakteri lumen usus diubah menjadi aglikon dengan menghilangkan gugus glukosa.

2.1.1.6.2. Sifat Fisik dan Kimia Isoflavon

Isoflavon mempunyai berat molekul yang rendah (daidzein = 254, genistein = 270, biochanin A = 284), yang terdiri dari bagian hidrofobik dan mempunyai cincin fenol yang penting untuk berikatan dengan reseptor estrogen. Isoflavon jenis aglikon mempunyai kelarutan dalam air yang rendah. Kelarutan biochanin A dan formononetin lebih rendah dibandingkan dengan genistein dan daidzein. Konjugasi dengan glukosa, glukuronida, atau sulfat dapat meningkatkan kelarutannya, sehingga dapat beredar dalam plasma dan diekskresikan melalui urin. Isoflavon bergantung pada kondisi asam, dalam kondisi tersebut, bentuk glikosida dapat diubah menjadi aglikon. Dalam tubuh, enzim-enzim dalam lambung dan hati dapat menyebabkan perubahan glikosida menjadi aglikon selama metabolisme berlangsung.^{6,42}

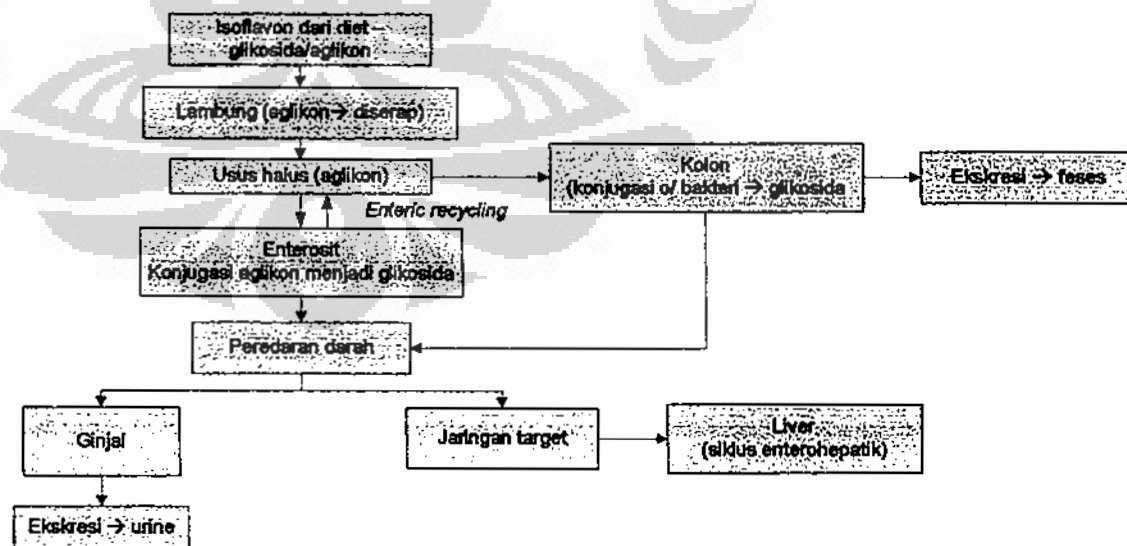
2.1.1.6.3. Sifat Agonis dan Antagonis Isoflavon terhadap Estrogen

Isoflavon mampu berperan sebagai agonis atau antagonis dari estrogen. Kemampuan agonis terhadap estrogen tersebut bergantung pada afinitas ikatan terhadap reseptor estrogen yang dipengaruhi oleh dua gugus hidroksil yang saling berhubungan dengan jarak kira-kira 12 Å, dan juga pada kadar estrogen yang rendah. Efek antiestrogen yang timbul pada kadar estrogen tinggi dapat terjadi karena beberapa hal, yaitu adanya hambatan kompetitif pada reseptor estrogen, menghambat kerja dari enzim-enzim yang terlibat dalam biosintesis estrogen serta merangsang sintesis *sex hormone binding globulin* (SHBG) sehingga bioavailabilitas hormon sex steroid bebas seperti estrogen, berkurang. Adanya efek agonis estrogen dapat bermanfaat pada masa menopause, dimana kadar estrogen telah menurun sehingga dapat mengurangi risiko-risiko penyakit atau keluhan yang biasa terjadi pada masa menopause. Sedangkan efek antagonis estrogen

dapat mengurangi risiko penyakit yang berhubungan dengan estrogen seperti kanker payudara.^{41, 43} Dua tipe reseptor estrogen yang dapat berikatan dengan isoflavon adalah reseptor estrogen α dan β . Reseptor β yang lebih kuat berikatan dengan isoflavon. Lokasi reseptor α dan β tergantung pada jaringan target. Kedua reseptor terdapat di dalam jaringan ovarium dan uterus. Reseptor β terdapat dalam jaringan ovarium, limpa, testis dan tymus pada manusia, sedangkan pada tikus terdapat dalam kandung kencing, otak, paru, ovarium, prostat, testis dan uterus.⁴¹ Genistein mempunyai afinitas terhadap reseptor estrogen tertinggi dibandingkan dengan daidzein, biochanin A dan formonentin. Hal ini disebabkan oleh adanya gugus 5 hidroksil pada genistein yang dapat meningkatkan aktivitas estrogenik.⁴⁴ Akibat perbedaan afinitas tersebut, maka terdapat perbedaan efek isoflavon terhadap suatu jaringan yang berbeda-beda. Walaupun dibandingkan dengan estradiol, afinitas isoflavon terhadap reseptor estrogen lebih rendah, tetapi bila jumlah isoflavon yang didapat dari makanan cukup, maka akan dapat memberikan efek biologis.⁴¹

2.1.1.6.4. Pencernaan, penyerapan dan ekskresi isoflavon

Isoflavon pada tumbuhan terdapat dalam bentuk glikosida atau aglikon.



Gambar 4. Skema Pencernaan, Penyerapan, dan Ekskresi Isoflavon

Sumber: Modifikasi dari Heinonen, 2006⁴⁵

Setelah dikonsumsi, bentuk glikosida tersebut mengalami deglikosilasi menjadi bentuk aglikon. Proses tersebut dikendalikan oleh enzim spesifik, yaitu enzim yang terdapat pada *brush border* usus halus (laktase floridzin hidrolase) dan dalam enterosit (sitosolik β -glukosidase), selain itu bakteri-bakteri di dalam kolon yang mempunyai aktivitas enzim β -glukosidase, seperti *Lactobacillus*, *Bacteroides*, dan *Bifidobacterium* dapat juga berperan dalam proses deglikosilasi. Aglikon selanjutnya akan diserap dan berkonjugasi dengan konjugat glukuronat atau sulfat, dan kemudian akan mengalami yaitu pertama, di dalam darah akan ditransport ke jaringan target dan berakhir di hati selanjutnya dimetabolisme lebih lanjut, masuk dalam sirkulasi enterohepatik, yaitu ditransport melalui vena porta menuju hati dan diekskresikan kembali ke dalam saluran pencernaan melalui saluran empedu; kedua, secara langsung diekskresi kembali ke dalam lumen usus halus, proses ini disebut *enteric recycling*, yang selanjutnya akan masuk ke dalam kolon dan mengalami suatu reaksi yang dikatalisasi oleh enzim yang berasal dari mikroflora saluran pencernaan atau dikeluarkan melalui feses.⁴⁵ Proses selanjutnya yang terjadi di dalam kolon yaitu daidzein yang dimetabolisme lebih lanjut menjadi dihidrodaidzein kemudian menjadi O-demetilangolensin (O-DMA) (non estrogenik) dan equol (estrogenik), sedangkan genistein menjadi p-etilphenol (non estrogenik). Daidzein, genistein, equol dan O-DMA merupakan metabolit isoflavon utama yang dapat dideteksi di dalam darah dan urin pada manusia juga binatang. Kadar isoflavon dapat juga dideteksi melalui feses, semen, empedu, air liur, air susu ibu, cairan prostat, dan cairan kista.^{46, 47} Konsumsi isoflavon sebanyak 1 mg/kg BB menyebabkan konsentrasinya di dalam darah akan mencapai 1 μ mol/L. Genistein dan daidzein akan mencapai konsentrasi tertinggi di dalam plasma dengan waktu empat sampai delapan jam, dan waktu paruh satu sampai tiga jam.⁴⁸ Sedangkan menurut Heinonen⁴⁵ isoflavon dapat mencapai konsentrasi tertinggi dalam waktu antara dua sampai dengan dua belas jam, dengan konsumsi isoflavon 50 mg/hari maka di dalam darah orang dewasa dapat mencapai konsentrasi sebesar 50 ng/mL sampai 800 ng/mL (0,2 – 3,2 μ mol/L)

Ekskresi isoflavon yang utama melalui urin. Isoflavon yang paling banyak terdapat dalam urin yaitu dalam bentuk glukoronida (70-90%), sulfat (10-25%)

dan isoflavon bebas sebanyak 1-10%. Daidzein dan genistein yang terdapat di dalam feses hanya 1-4% dan terutama dalam bentuk aglikon.⁴⁵

Konsentrasi metabolit-metabolit isoflavon tersebut berbeda pada setiap individu. Hal ini terjadi karena adanya pengaruh flora normal saluran pencernaan, penyakit usus halus, perbedaan jenis kelamin dan asupan makanan sehari-hari.⁴⁹ Aktivitas dan bioavailabilitas isoflavon sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti bentuk yang diberikan, dosis, metabolisme individu dan karena adanya substansi farmakologi lain yang dikonsumsi seperti antibiotik yang dapat mengganggu populasi mikroflora yang penting dalam metabolisme isoflavon. Selain itu, jaringan target, konsentrasi, jumlah dan tipe reseptor estrogen serta ada/tidaknya hormon estrogen yang terdapat dalam tubuh juga mempengaruhi efek isoflavon.^{41, 45} Oleh karena itu efek dari isoflavon yang dikonsumsi setiap individu dapat berbeda-beda walaupun jumlah yang dikonsumsi sama besar.

2.1.1.6.5. Bahan Makanan Sumber Isoflavon

Isoflavon paling banyak ditemukan dalam kacang kedelai dan produk olahannya, seperti tahu, tempe, miso, susu kedelai. Kandungan isoflavon dalam kacang kedelai mentah adalah 1,2-1,4 mg/g berat kering, menurut sumber lain kacang kedelai kering dari Indonesia mengandung daidzein 127,7 mg/100g dan genistein 83,4 mg/100g sedangkan kacang kedelai segar mengandung daidzein 19,8 mg/100g dan genistein 7,6 mg/100g.⁶

Tabel. 2 Bahan makanan sumber isoflavon

<i>Food</i>	<i>Isoflavones (mg/100 g)</i>
<i>Beans e.g. kidney, pinto, green, Broad, lima, and mung</i>	0–1.5
<i>Bread, brown</i>	0–0.02
<i>Beer</i>	0.002–0.005
<i>Currants</i>	0.23
<i>Coffee</i>	0.05
<i>Eggs</i>	0.03
<i>Fresh fruit and vegetables</i>	0.1
<i>Ice cream</i>	0.09
<i>Legumes</i>	0–0.58
<i>Meatless (soy based) burgers, bacon, chicken and sausages</i>	8–15
<i>Miso</i>	43–60
<i>Mushrooms, raw</i>	0.02
<i>Nuts</i>	0.26
<i>Peas e.g. Lentil and split</i>	0.1–2.5
<i>Raisins</i>	0.18
<i>Seeds e.g. sunflower, alfalfa, clover</i>	0.01–0.6
<i>Soy cheeses</i>	6–31
<i>Soy milk</i>	5–10
<i>Soy protein concentrate/isolate</i>	12–102
<i>Soy sauces</i>	0.1–1.6
<i>Soy flour</i>	131–198
<i>Soybeans</i>	14–153
<i>Teas e.g. black, green</i>	0.04–0.05
<i>Tempeh</i>	29–53
<i>Tofu</i>	13.5–67

Sumber : COT Working Group on Phytoestrogen, 2008⁵⁰

2.1.1.7. Kandungan Lain

Kacang kedelai merupakan sumber vitamin B dan tokoferol. Vitamin – vitamin lain yang ada dalam kacang kedelai diantaranya adalah karoten, vitamin K dan vitamin C. Kacang kedelai juga mengandung non nutrien seperti lektin dan *trypsin inhibitor* yang berfungsi sebagai anti karsinogenik, selain itu saponin, lesitin, sterol, phytin mempunyai efek dalam regulasi metabolisme lemak serta menurunkan kolesterol.⁵

2.1.2. Efek Samping Mengonsumsi Kacang Kedelai

Efek samping dari mengonsumsi kacang kedelai tergantung pada individunya. Bila tidak alergi terhadap kacang kedelai, efek samping yang

mungkin dapat terjadi adalah ketidaknyamanan pada perut dan pencernaan, seperti konstipasi dan diare.⁵¹

2.2. Hiperkolesterolemia

2.2.1. Definisi

Keadaan yang menggambarkan adanya peningkatan dari kadar kolesterol LDL puasa disebut hiperkolesterolemia.⁵²

2.2.2. Arti Klinis Hiperkolesterolemia

Kolesterol LDL yang meningkat dalam darah merupakan salah satu risiko terjadinya plak aterosklerotik. Tahap awal terjadinya atherogenesis adalah adanya partikel LDL dalam sirkulasi yang terjebak di dalam intima. *Low density lipoprotein* tersebut mengalami oksidasi dan kemudian diambil oleh reseptor *scavenger* yang ada pada makrofag. Tidak ada pengembalian umpan balik atas pembentukan reseptor-reseptor tersebut, sehingga lama kelamaan makrofag menjadi penuh lemak dan berubah menjadi sel busa (*foam cells*). Penimbunan sel busa di ruang subendotel pembuluh darah merupakan awal adanya pertumbuhan plak aterosklerotik yang dikenal sebagai *fatty streak*.⁵²

Tabel 3. Klasifikasi Kolesterol LDL dan HDL berdasarkan NCEP ATP III, 2001

Kadar Kolesterol Darah	Kriteria
Kolesterol LDL (mg/dl)	
< 100	Optimal
100-129	Mendekati/diatas optimal
130-159	Borderline tinggi
160-189	Tinggi
≥ 190	Sangat Tinggi
Kolesterol HDL (mg/dl)	
< 40	Rendah
≥ 60	Tinggi

Sumber : National Cholesterol Education Program, 2001⁵³

2.2.3. Kolesterol LDL dan HDL

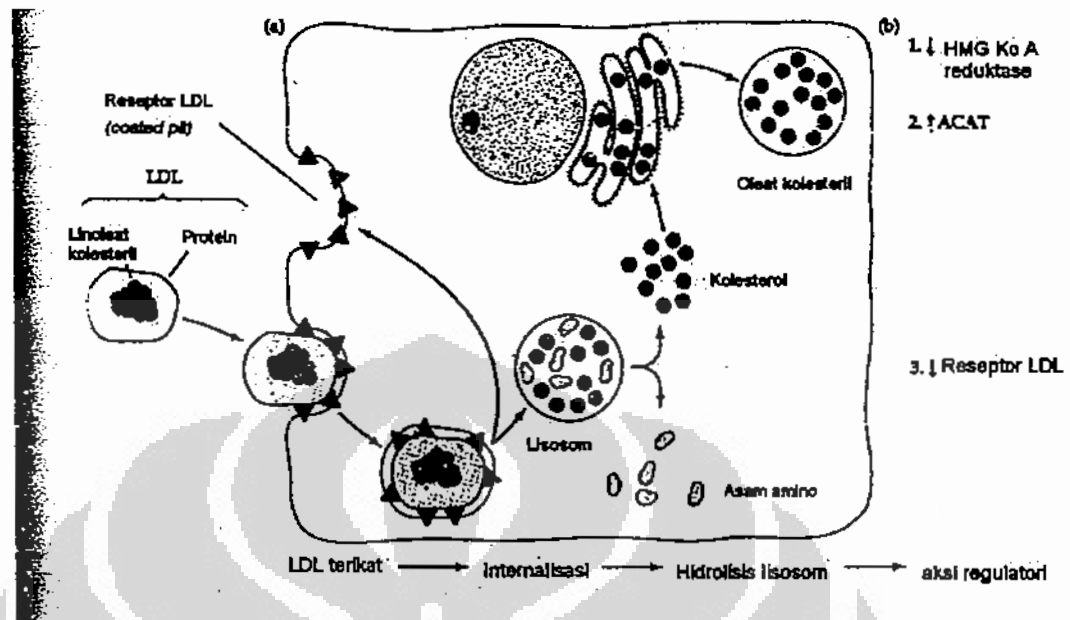
2.2.3.1. Struktur dan Fungsi LDL

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan lipoprotein yang mempunyai ukuran sekitar 20 nm dengan densitas 1,019-1,063 g/mL. Mengangkut kolesterol terbanyak dan terdiri dari 75% lipid (35% kolesterol ester, 10% kolesterol bebas, 10% trigliserida, 20% fosfolipid) dan 25% protein, yaitu Apo B.⁵⁴

Fungsi LDL adalah membawa kolesterol ke jaringan-jaringan, yang akan digunakan untuk membentuk membran atau diubah menjadi metabolit lain, seperti hormon steroid.⁵⁵

2.2.3.2. Metabolisme LDL dan Reseptor LDL

Low density lipoprotein terbentuk dari *intermediate density lipoprotein* (IDL) yang kandungan trigliseridanya mengalami lipolisis lebih lanjut, baik oleh lipoprotein lipase (LPL) di berbagai jaringan atau oleh trigliserida lipase di sinusoid hati. *Low density lipoprotein* berikatan dengan reseptor LDL, yang selanjutnya reseptor, LDL serta lemak yang dibawa akan masuk dalam sel melalui endositosis. *Low density lipoprotein* berinteraksi dengan reseptor LDL pada sel melalui apo B, khususnya apo B-100. LDL dapat berikatan dengan sel fibroblast yang normal dan sel-sel lain, terutama sel hepatosit, sel-sel kelenjar adrenal serta ovarium korpus luteum. Sel yang normal memiliki banyak salinan reseptor LDL. Reseptor-reseptor ini disintesis di retikulum endoplasma dan kompleks golgi dan baru kemudian berpindah ke permukaan sel, untuk berkelompok-kelompok di lubang-lubang yang dilapisi oleh protein klatrin (*clathrin*). Lubang-lubang ini mengalami invaginasi dan selubung klatrinnya terdisosiasi hingga menghasilkan endosom (vesikel terbungkus membran yang terbentuk dengan endositosis), pH bagian dalam endosom menurun akibat kerja pompa proton yang dijalankan ATP di membran endosom. Penurunan pH tersebut menyebabkan lipoprotein terlepas dari reseptornya di endosom. Setelah reseptor melepaskan LDL, reseptor kembali ke permukaan sel, dan selanjutnya mengalami keluar masuk sel setiap 10 menit selama 20 jam masa hidupnya. Endosom yang berisi LDL akan berdifusi dengan lisosom, sehingga komponen protein dan kolesterol ester dihidrolisis oleh enzim lisosom menjadi asam amino, asam lemak bebas serta kolesterol bebas.^{4, 55}



Gambar 5. Proses Pengambilan Kolesterol LDL dalam Sel

Sumber: Gropper SS, dkk, 2005⁵⁵

Kolesterol bebas tersebut menyebabkan beberapa hal, diantaranya modulasi aktivitas dua enzim yaitu *3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reduktase* (HMG CoA reduktase) dan *acyl CoA cholesteryl acyl transferase* (ACAT). Kadar kolesterol dalam sel yang meningkat, menyebabkan sintesis kolesterol berkurang sehingga aktivitas enzim HMG CoA reduktase menjadi menurun. Kadar kolesterol dalam sel yang meningkat merangsang aktivitas enzim ACAT, mengubah kolesterol menjadi kolesterol ester untuk disimpan di dalam hati. Kolesterol bebas yang meningkat di dalam sel juga menyebabkan menurunnya pembentukan reseptor LDL pada tingkat ekspresi gen, sehingga konsentrasi reseptor LDL, LDL yang akan diserap serta kadar kolesterol dalam sel berkurang.⁴

Apabila kadar kolesterol dalam sel menurun, maka akan terjadi hal yang sebaliknya, yaitu sintesis kolesterol dari asetil KoA maupun sintesis reseptor LDL akan terangsang. Bertambahnya jumlah reseptor menyebabkan peningkatan penyerapan kolesterol LDL dari darah.⁴

2.2.3.3. Struktur dan Fungsi HDL

High density lipoprotein merupakan lipoprotein yang mempunyai ukuran terkecil 8-13 nm dengan densitas 1,063-1,21 g/mL. Mengangkut protein yang terbanyak, terdiri dari 50% lipid (25% fosfolipid, 15% kolesterol ester, 5% kolesterol bebas, 5% trigliserida) dan 50% protein. Fungsi HDL adalah mengangkut kolesterol di berbagai jaringan kembali ke hati.⁵⁴

2.2.3.4. Metabolisme HDL

High density lipoprotein disintesis di hati dan usus. Setelah disekresikan ke dalam darah, HDL mengalami perubahan akibat berinteraksi dengan kilomikron dan *very low density lipoprotein* (VLDL). Dengan kedua lipid ini HDL saling bertukar protein dan lemak. *High density lipoprotein* juga menerima kolesterol dari permukaan sel dan dari lipoprotein lain dan mengubahnya menjadi kolesterol ester dengan bantuan enzim *lecitin cholesterol asiltransferase* (LCAT) yang selanjutnya akan ditansfer ke VLDL, IDL atau LDL oleh *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Kolesterol ester ini akan dikembalikan ke hati untuk diserap secara endositosis dan dicerna dalam lisosom, sehingga HDL dikatakan berperan dalam transpor kolesterol kembali ke hati (*reverse cholesterol transport*) dan selanjutnya akan diekresikan keluar tubuh.^{4, 54}

2.2.3.5. Hiperkolesterolemia pada masa perimenopause

Estrogen terutama estradiol berperan pada terjadinya hiperkolesterolemia di awal dan masa menopause. Estrogen dalam darah akan berikatan dengan *sex hormone binding globulin* (SHBG) yaitu β -globulin dan sedikit berikatan juga dengan albumin, yang selanjutnya akan dimetabolisme menjadi estrogen bebas. Selain berikatan dengan SHBG, estrogen dapat diubah menjadi *lipoidal estrogen* yang utamanya terdapat dalam jaringan lemak. Bila *lipoidal estrogen* mengalami hidrolisis akan berubah menjadi estrogen bebas. Estrogen bebas akan berdifusi ke dalam jaringan target dan ditangkap oleh reseptor estrogen di dalam jaringan yang akan menimbulkan efek genomik atau non genomik.

Estrogen bekerja melalui dua jalur mekanisme yaitu jalur klasik dan jalur alternatif. Proses dari jalur klasik diawali dengan estrogen bebas yang berdifusi ke

dalam sel, lalu berikatan dengan reseptor estrogen yang berada di sitoplasma sehingga membentuk kompleks estrogen dengan reseptor estrogen. Komplek tersebut berdifusi ke dalam inti sel lalu berikatan dengan *estrogen-response elements* (ERE), yang selanjutnya terjadi transkripsi gen dan sintesis protein. Estrogen juga dapat meregulasi transkripsi gen-gen yang mempunyai sedikit ERE, seperti gen reseptor LDL, yaitu dengan cara memodulasi aktivitas faktor transkripsi lain selain ERE. Jalur alternatif diantaranya melalui faktor pertumbuhan yang meningkatkan aktivitas protein kinase dengan memfosforilasi bagian-bagian pada reseptor estrogen, sehingga menjadi teraktivasi dan terjadilah transkripsi serta sintesis protein. Sintesis protein tersebut akan menimbulkan berbagai efek pada masing-masing jaringan yang bersangkutan.⁵⁶

Estrogen merupakan salah satu regulator yang penting dalam proses transkripsi gen reseptor LDL yang dipengaruhi oleh Sp1 dan *sterol responsive elements-1* (SRE-1). Area promotor dan *cis-acting elements* proses transkripsi gen reseptor LDL terdapat pada tiga *repeat* yaitu *repeat* 1 (R1) dan *repeat* 3 (R3) yang mengandung Sp1 serta *repeat* 2 (R2) yang mengandung SRE-1. Interaksi Sp1 pada bagian proksimal R3 dan pada bagian distal R1 meningkatkan aktivitas transkripsi gen reseptor LDL dan bila kadar kolesterol dalam sel rendah, akan mengaktifkan protease yang membelah *sterol regulatory elements binding protein* (SREBP) dan selanjutnya bagian N-terminal dari SREBP akan masuk ke dalam inti sel lalu berikatan dengan SRE-1 dan akan berinteraksi secara sinergis dengan Sp1 sehingga mengaktifkan proses transkripsi gen reseptor LDL.⁵⁷

Memasuki masa menopause, terjadi depleksi folikel ovarium yang menyebabkan produksi estradiol menurun. Kadar estradiol yang menurun tersebut mengakibatkan *negative feedback* pada pituitary terganggu sehingga konsentrasi *follicle stimulating hormone* (FSH) meningkat, namun semakin lama sensitivitas folikel ovarium terhadap hormon tersebut makin berkurang. Oleh sebab itu siklus menstruasi menjadi tidak teratur dan tidak mengandung ovum serta perdarahan yang jumlahnya berfluktuasi. Kadar estradiol yang semakin rendah digantikan oleh estrogen yang diproduksi dari derivat androgen, terutama androstenedion yang berasal dari kelenjar adrenal dan sebagian dari stroma ovarium. Androgen diubah menjadi estrone oleh jaringan-jaringan seperti hati, ginjal, dan lemak

perifer. Estrone merupakan estrogen yang lebih lemah daripada estradiol dan semakin memasuki masa postmenopause kadar estrone menjadi lebih tinggi daripada estradiol.^{58, 59}

Kadar estradiol yang rendah tersebut mengakibatkan ikatan estrogen dengan faktor transkripsi SRE-1 serta interaksinya dengan Sp1 menurun, sehingga aktivitas transkripsi gen reseptor LDL pun menurun. Keadaan tersebut mengakibatkan reseptor LDL menjadi berkurang dan meningkatnya kadar kolesterol LDL dalam plasma.⁵²

2.2.3.6. Penatalaksanaan Hiperkolesterolemia

Terapi menurunkan kolesterol yang tinggi meliputi dua hal yaitu dengan obat-obatan dan memperbaiki pola hidup.

Perubahan Pola Hidup

Gaya hidup diperbaiki dengan diet sehat dan aktivitas fisik. Diet yang sehat diantaranya memilih makanan tinggi serat sebagai sumber karbohidrat, seperti gandum, *legumes*, kacang-kacangan, juga tinggi asupan buah dan sayur. Menghindari makanan berlemak jenuh dan lemak trans, serta lebih memilih lemak tidak jenuh. Lebih memilih sumber protein yang berasal dari kacang kedelai, unggas atau ikan daripada daging sapi. Mempertahankan berat badan ideal, pada kategori berat badan lebih dianjurkan mengurangi pemasukan kalori sebanyak 300 kalori/hari, sedangkan kategori obesitas sebanyak 500 kalori/hari. Pola hidup sehat yang lain adalah berhenti merokok, tidak atau mengurangi minum minuman beralkohol serta olahraga.⁶⁰

Tabel 4. Diet yang dianjurkan oleh NCEP- ATP III, 2001

Nutrient	Rekomendasi diet
Lemak jenuh	Kurang dari 7 % total kalori
Lemak tidak jenuh ganda	Mencapai 10 % dari total kalori
Lemak tidak jenuh tunggal	Mencapai 20 % dari total kalori
Lemak total	25 – 35 % dari total kalori
Karbohidrat	50 – 60 % dari total kalori
Serat	20 – 30 g/hari
Protein	15 % dari total kalori
Kolesterol	Kurang dari 200 mg/hari

Sumber : National Cholesterol Education Program, 2001⁵³

Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik yang cukup dapat meningkatkan HDL dan menurunkan kolesterol total serta LDL. Aktivitas fisik dapat menurunkan kadar *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) yang menyebabkan meningkatnya pertukaran trigliserida (TG) dalam *very low density lipoprotein* (VLDL) dengan kolesterol ester dalam HDL dan LDL, sehingga ukuran VLDL menjadi kecil dan kemudian didegradasi, sedangkan ukuran LDL menjadi besar dan ukuran HDL dipertahankan besar sehingga tidak mudah dikatabolisme. Aktivitas fisik juga dapat menurunkan aktivitas enzim lipase hati yang mengakibatkan menurunnya degradasi fosfolipid dan trigliserida dalam HDL, sehingga ukuran HDL dapat tetap dipertahankan besar, selain itu aktivitas fisik juga dapat meningkatkan aktivitas enzim lipase lipoprotein, yang mengakibatkan meningkatnya degradasi trigliserida dalam LDL, sehingga terjadi keseimbangan jumlah LDL dalam sirkulasi.^{61, 62, 63, 64} Penelitian mengenai aktivitas fisik dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL, seperti dilakukan oleh Krauss, 2002 yang dikutip dari Alan, 2002 menunjukkan terdapat perubahan kadar lipoprotein plasma dan ukuran partikel dalam delapan bulan pada laki-laki dan wanita yang mengalami dislipidemia, yang berolahraga dengan intensitas rendah dan sedang (joging atau jalan kaki 12 mil/minggu). Olahraga dengan intensitas yang lebih tinggi (joging 20 mil/minggu) menunjukkan peningkatan kadar kolesterol HDL yang lebih tinggi.⁶¹ Aktivitas fisik yang dapat dilakukan yaitu jalan cepat selama 45 menit, joging selama 25 menit, berenang selama 20 menit, bersepeda selama 30 menit, voli selama 45

menit, basket 15-20 menit, dansa selama 30 menit dapat membakar 250 kalori sehari dan menurunkan kolesterol.^{52,60}

2.3. Pengaruh Komponen Kacang Kedelai Terhadap Hiperkolesterolemia

2.3.1. Isoflavon dan Protein Kedelai

Isoflavon dan protein kedelai dapat menurunkan kolesterol, pada Oktober 1999, US *Food and Drug Administration* (FDA) menyatakan makanan yang mengandung protein kedelai minimal sebanyak 25 gram/hari dapat menurunkan kolesterol total dan LDL. Penelitian Wangen, dkk.⁷, memberikan tiga macam suplementasi ekstrak protein kedelai 85 g/hari, dengan kandungan isoflavon yang berbeda-beda, yaitu kandungan isoflavon sebagai kontrol $7,1 \pm 1,1$ mg/hari, kandungan isoflavon rendah 65 ± 11 mg/hari dan kandungan isoflavon tinggi 132 ± 22 mg/hari pada 23 wanita *postmenopause* selama tiga kali 93 hari. Menggunakan metode uji klinik silang dan secara acak, hasilnya bila dibandingkan dengan saat diberikan suplemen protein kedelai dengan kandungan isoflavon sebagai kontrol, terdapat penurunan kadar kolesterol LDL secara bermakna sebanyak 6,5 % pada saat diberikan suplemen protein kedelai dengan kandungan isoflavon tinggi dan pada kandungan isoflavon rendah juga terdapat penurunan kolesterol LDL, namun tidak bermakna. Rasio LDL / HDL juga menurun, bila dibandingkan dengan yang kandungan isoflavon sebagai kontrol, yaitu sebesar 8,5 % saat diberikan protein kedelai dengan kandungan isoflavon tinggi dan 7,7 % dengan kandungan isoflavon rendah.

Penelitian oleh Hermansen, dkk.⁸ dilakukan pada 25 orang (14 laki-laki dan 11 wanita *postmenopause*), dengan rata-rata umur 63 tahun. Menggunakan uji klinik silang, pada tahap pertama dengan diet perlakuan 50 g/hari ekstrak protein kedelai ditambah dengan serat kedelai 20 g/hari dan isoflavon lebih dari 165 mg/hari, selama enam minggu, kemudian *washout periods* 3 minggu, dan dilanjutkan diet kontrol 50 g/hari kasein dan 20 g/hari selulosa selama enam minggu. Menunjukkan hasil terdapat penurunan kolesterol LDL sebanyak 10% dan rasio LDL/HDL 12%, sedangkan kolesterol HDL tidak mengalami perubahan.

Dewell, dkk serta Nikander, dkk, masing-masing memberikan tablet isoflavon murni 150 mg/hari dan 114 mg/hari pada wanita *postmenopause* dengan

hiperkolesterolemia sedang selama enam bulan, menunjukkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna pada kadar kolesterol LDL dan HDL.^{21,22}

Penelitian lain oleh Thorp, dkk, memberikan tiga macam diet, yaitu (1) 24 g/hari protein kedelai dengan isoflavon 70-80 mg/hari, (2) protein dari produk susu dan kedelai masing-masing 12 g/hari dengan isoflavon 70-80 mg/hari, (3) 24 g/hari protein produk susu tanpa isoflavon. Perlakuan diet dilakukan masing-masing enam minggu. Hasilnya juga tidak ada perbedaan yang bermakna pada kolesterol LDL dan HDL.²³ Penelitian yang tidak bermakna, menggunakan suplementasi isoflavon murni tanpa protein kedelai menunjukkan isoflavon dan protein kedelai bekerja secara sinergis dalam menurunkan kadar kolesterol darah. Diduga, protein kedelai berperan sebagai perantara dalam transport isoflavon ke dalam darah atau masuk ke dalam jaringan target, seperti sel hati atau sel otot. Faktor-faktor lain yang juga dapat mempengaruhi, diantaranya perbedaan ras, genetik, lingkungan serta gaya hidup.²²

Beberapa mekanisme isoflavon menurunkan kadar kolesterol plasma, diantaranya yaitu struktur isoflavon yang mirip dengan estradiol menyebabkan dapat berikatan dengan reseptor estrogen α yang ada di dalam sitoplasma. Ikatan isoflavon dengan reseptor estrogen α selanjutnya berdifusi ke dalam inti sel dan berikatan dengan faktor transkripsi SRE-1 serta berinteraksi juga dengan Sp1, sehingga menyebabkan peningkatan aktivitas reseptor LDL.^{13,57}

Isoflavon mempunyai mekanisme lain dalam menurunkan kadar kolesterol dalam plasma yang kerjanya tidak melalui reseptor estrogen. Penelitian Mullen, dkk¹⁴ menunjukkan mekanisme kerja isoflavon dengan cara "mematangkan" *sterol regulatory elements binding protein* (SREBP). *Sterol regulatory elements binding protein* dapat menjadi matur bila kadar kolesterol dalam sel rendah yang akan mengakibatkan protease yaitu *SREBP cleavage activating protein* (SCAP) menjadi aktif dan membelah SREBP di dalam retikulum endoplasma. Setelah membelah, SREBP melepaskan N-terminal yang akan masuk ke dalam inti sel dan berikatan dengan sekuens DNA, yaitu *sterol response element* (SRE), sehingga terjadi proses transkripsi gen-gen promotor reseptor LDL, HMG Ko-A sintetase dan HMG Ko-A reduktase. Bila terjadi transkripsi gen promotor reseptor LDL, maka pembersihan kolesterol LDL dalam plasma menjadi meningkat sehingga

LDL di dalam plasma menjadi berkurang. Pada penelitian tersebut diduga terdapat dua mekanisme isoflavon dalam "mematangkan" SREBP, yaitu isoflavon mempunyai efek seperti statin yang dapat menghambat aktivitas enzim HMG Ko-A reduktase. Hal ini mengakibatkan konsentrasi sterol di dalam sel menjadi berkurang dan mekanisme kedua yaitu isoflavon berinteraksi dengan SCAP sehingga dapat secara langsung "mematangkan" SREBP yang selanjutnya terjadi peningkatan regulasi dari gen-gen yang diatur oleh SREBP. Isoflavon menghambat aktivitas enzim HMG ko-A reduktase dengan cara berikatan dengan bagian hidrofobik dari HMG Ko-A reduktase, sehingga menghalangi kerja enzim tersebut terhadap HMG Ko-A pada proses sintesis kolesterol.⁶⁵

Mekanisme kerja isoflavon lain berhubungan dengan *peroxisome-proliferator activated receptor* (PPAR), yang merupakan salah satu faktor transkripsi inti yang meregulasi metabolisme lipid. Isoflavon berikatan dengan PPAR α sehingga PPAR α teraktivasi, kemudian PPAR α membentuk heterodimer dengan *retinoid x receptor* (RXR) yang selanjutnya berikatan dengan *peroxisome proliferator response element* (PPRE), sehingga terjadi transkripsi gen, diantaranya gen apolipoprotein A-1 (Apo A-1). Apolipoprotein A-1 merupakan komponen protein utama HDL, yang disintesis oleh hati dan usus halus, berperan dalam proses transport kolesterol kembali ke hati, dengan cara berinteraksi dengan reseptor membran sel *ATP binding cassette transporter A1* (ABCA 1) yang menyebabkan pengeluaran kolesterol dari sel, mengaktivasi enzim *lecitin cholesterol asiltransferase* (LCAT) yang merupakan enzim yang berperan dalam proses esterifikasi kolesterol bebas menjadi kolesterol ester, dan membawa kolesterol ester yang berlebih kembali ke hati untuk diekskresikan. Apolipoprotein A-1 yang meningkat menyebabkan HDL meningkat sehingga kolesterol yang dibawa kembali ke hati menjadi lebih banyak dan kolesterol yang di plasma menjadi berkurang.^{11, 12}

Penelitian mengenai protein kedelai terhadap kadar kolesterol LDL telah banyak dilakukan dan hasilnya menunjukkan bermakna dapat menurunkan kolesterol LDL, namun mekanismenya belum jelas. Lovati, 1992, meneliti aktivitas protein kedelai globulin (7S dan 11S) yang didapat dari tepung kacang kedelai, terhadap homeostasis kolesterol, dengan meningkatkan regulasi reseptor

LDL. Penelitian tersebut menggunakan kultur sel hepatoma (Hep G2). Hasil penelitiannya menunjukkan pemberian globulin 7S dan 11S menimbulkan peningkatan aktivitas reseptor LDL dan pengambilan LDL pada sel Hep G2. Efek yang ditimbulkan globulin 11S lebih rendah daripada 7S, hal ini mungkin karena sel Hep G2 lebih dapat mengubah 7S menjadi aktif dalam memodulasi aktivitas reseptor LDL dibandingkan dengan 11S.¹⁵

Torres, dkk, 2006 menyatakan ekspresi gen reseptor LDL diregulasi oleh faktor transkripsi *sterol regulatory element binding protein-2* (SREBP-2). Pada sel hepar tikus yang diberi makan protein kedelai menunjukkan penurunan kandungan kolesterol, sehingga terjadi peningkatan maturasi SREBP-2 sebanyak 119%, dibandingkan dengan tikus yang diberi makan protein kasein. Peningkatan maturasi SREBP-2 mengakibatkan SREBP-2 berikatan dengan *sterol response element* (SRE), sehingga terjadi peningkatan ekspresi gen-gen yang diatur oleh SREBP-2, termasuk gen reseptor LDL.¹⁶

2.3.2. Asam Lemak Esensial

Asam lemak esensial dapat menurunkan kadar kolesterol dibuktikan dari penelitian-penelitian, seperti yang dilakukan oleh Zhao, dkk, 2004 pada subyek laki-laki sebanyak 20 orang (umur 36 – 60 tahun) dan perempuan 3 orang (umur 55-65 tahun) yang menderita hiperkolesterolemia sedang. Penelitian ini menggunakan metode uji klinik silang, acak dan memakai kontrol, yang memberikan tiga macam diet, tiap periode diet dilakukan selama enam minggu dengan *washout periods* tiga minggu. Tiga macam diet yang diberikan adalah diet makanan rata-rata orang Amerika (AAD) sebagai kontrol, diet kaya PUFA dan ALA (diet ALA), serta diet kaya PUFA dan LA (diet LA). Tiga macam diet tersebut mengandung energi sebesar 35% dari lemak, 50% dari karbohidrat, 15% dari protein serta 300 mg/hari kolesterol. Lemak diet AAD terdiri dari 13% *saturated fatty acids* (SAFA), 13% *mono unsaturated fatty acids* (MUFA) serta 9% *poly unsaturated fatty acids* (PUFA). Lemak pada diet ALA dan LA terdiri dari 8% SAFA, 16-17% PUFA dan 13% MUFA. Jumlah ALA dan LA pada tiap diet kaya PUFA yaitu pada diet LA mengandung 12,6% LA dan 3,6% ALA, sedangkan pada diet ALA 10,5% LA dan 6,5% ALA. Setengah kandungan lemak

total dalam dua diet kaya PUFA berasal dari kacang kenari dan minyak kacang kenari, yang merupakan salah satu bahan makanan yang banyak mengandung PUFA, terutama ALA (dalam 100 gram kacang kenari mengandung 38 gram LA dan 9 gram ALA, 100 g minyak kacang kenari mengandung 53 gram LA dan 10 gram ALA). Rasio LA dan ALA (n-6 dan n-3) pada tiap diet yaitu 10 : 1 pada AAD, 4 : 1 pada diet LA serta 2 : 1 pada diet ALA. Hasilnya menunjukkan terdapat penurunan kadar kolesterol LDL yang bermakna, yaitu sebesar 12,3% pada yang mengkonsumsi diet LA dan 11% pada diet ALA, bila dibandingkan dengan diet AAD, sedangkan kadar HDL tidak mengalami perubahan yang bermakna.⁹ Mekanisme kerja asam lemak esensial terhadap kolesterol LDL dan HDL berkaitan dengan *Liver x receptor* (LXR) dan *peroxisome-proliferator activated receptor* (PPAR).¹⁸

Liver x receptor (LXR) merupakan salah satu reseptor dalam inti sel yang meregulasi metabolisme kolesterol, terdiri dari dua jenis yaitu LXR α dan LXR β , dimana LXR β terdapat pada berbagai jaringan, sedangkan LXR α hanya pada ginjal, usus halus, kelenjar adrenal, dan terutama hati. Kedua jenis LXR tersebut dapat membentuk heterodimer dengan *retinoid x receptor* (RXR) dalam proses transkripsi. PUFA, terutama omega-6 mempunyai mekanisme kerja menurunkan kolesterol salah satunya berkaitan dengan LXR, kemudian akan membentuk heterodimer dengan RXR. Komplek LXR-RXR akan berkaitan dengan sekuens DNA, yaitu *LXR response element* (LXRE) sehingga terjadi transkripsi gen enzim *cholesterol 7 α -hydroxylase* (Cyp7a1) dan dua transporter, yaitu *ATP binding cassette* (ABCA 1 dan ABCG 1).¹⁷

Enzim cyp7a1 merupakan enzim yang berperan dalam konversi kolesterol menjadi garam empedu, yang selanjutnya dikeluarkan melalui feses. Pengeluaran kolesterol melalui garam empedu terutama terjadi di hati, sehingga kolesterol yang berlebih dalam jaringan-jaringan lain dapat dibawa ke hati, yang disebut proses transpor kolesterol kembali ke hati (*reverse cholesterol transport*), untuk dikatabolisme lebih lanjut. Proses ini sangat penting terjadi dalam makrofag, karena bila kolesterol berlebihan dalam makrofag, maka akan mengubahnya menjadi sel busa (*foam cell*), mengakibatkan terjadinya aterosklerosis. *ATP binding cassette 1* merupakan transporter yang membawa kolesterol keluar dari

makrofag dan usus halus, sedangkan ABCG 1 hanya berada di makrofag, sehingga tidak terjadi penumpukan kolesterol dalam makrofag khususnya.^{17, 18}

Poly unsaturated fatty acids juga merupakan ligan dari *peroxisome-proliferator activated receptor* (PPAR). *Poly unsaturated fatty acids* berikatan dengan PPAR α sehingga PPAR α teraktivasi kemudian PPAR α membentuk heterodimer dengan *retinoid x receptor* (RXR) yang selanjutnya berikatan dengan *response element* (RE) spesifik, yaitu *peroxisome proliferator response element* (PPRE), sehingga terjadi transkripsi gen, diantaranya gen apolipoprotein A-1 (Apo A-1). Apolipoprotein A-1 yang meningkat akan menyebabkan HDL meningkat sehingga kolesterol yang dibawa kembali ke hati menjadi lebih banyak dan kolesterol yang di plasma menjadi berkurang.^{12, 18, 19}

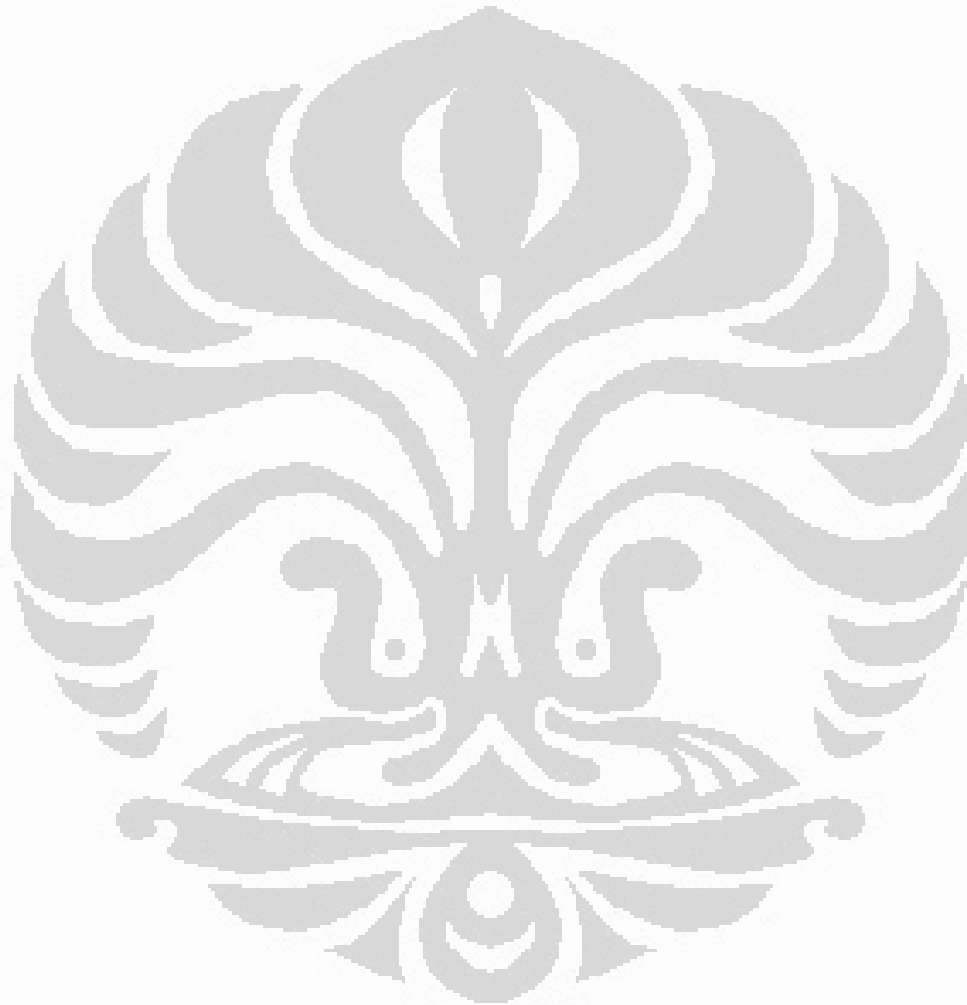
2.3.3. Serat Kedelai

Komponen serat kacang kedelai berperan juga dalam menurunkan kolesterol. Penelitian yang dilakukan Lo dan Cole, yang memberikan serat kotiledon kedelai sebanyak 15 gram/hari pada 21 orang dengan hiperkolesterolemia sedang, menggunakan metode uji klinik silang selama 15 minggu, masing-masing periode diet selama enam minggu dan *washout periods* tiga minggu. Hasilnya menunjukkan terdapat penurunan kolesterol total 7,7% dan LDL 7,4%, sedangkan HDL tidak mengalami perubahan.¹⁰

Kacang kedelai mengandung serat larut dan serat tidak larut, yang keduanya sama-sama bermanfaat bagi kesehatan tubuh, namun yang terutama mempunyai efek menurunkan kadar kolesterol darah adalah serat larut. Serat larut mampu mengikat kolesterol dan garam empedu, sehingga tidak dapat diserap. Kolesterol yang tidak dapat diserap dibawa melalui saluran usus dan akan dibuang melalui feses. Serat larut juga dapat mengikat garam empedu, sehingga garam empedu tidak dapat diserap kembali, selanjutnya mengambil kolesterol dari lipoprotein yang ada di sirkulasi untuk membuat garam empedu, menggantikan yang hilang melalui feses. Akibatnya kadar kolesterol dalam darah akan menurun.²⁰ Serat tidak larut bermanfaat dalam meningkatkan massa feses. Peningkatan massa feses dapat disebabkan serat yang tidak larut mengikat air, serta sebagian karena proses fermentasi dari serat, yang meningkatkan jumlah

bakteri anaerob di dalam feses. Massa feses yang meningkat menyebabkan gerakan usus besar menjadi lebih lancar.^{20, 66}

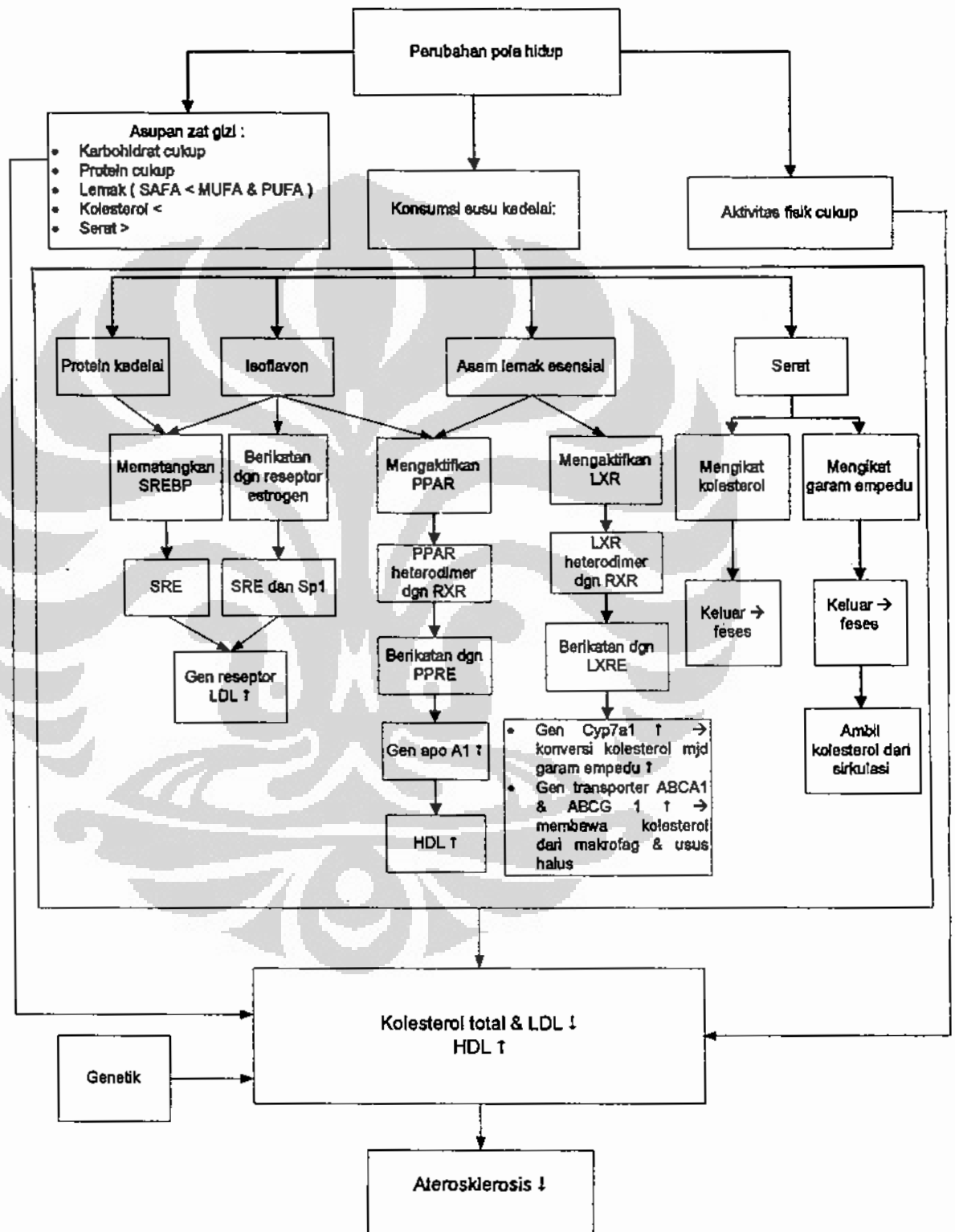
Penelitian-penelitian di atas dapat dilihat pada tabel 5. Rangkuman penelitian-penelitian.



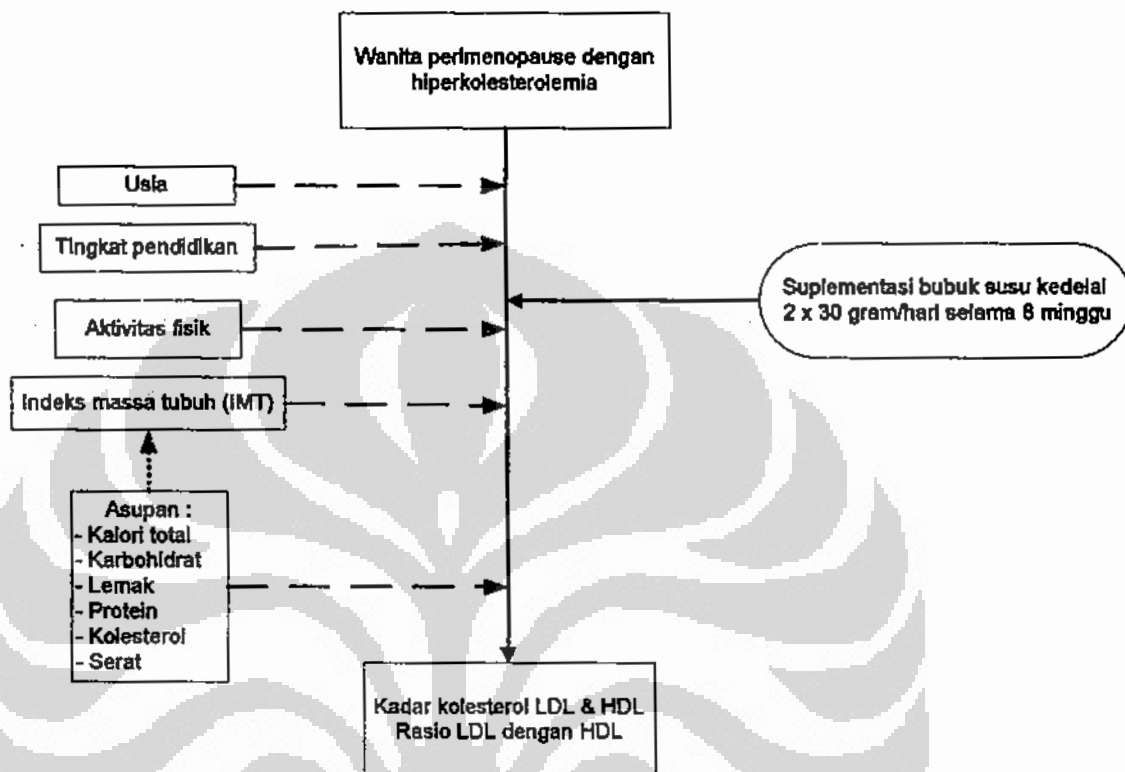
Tabel 5. Rangkuman penelitian-penelitian

Peneliti dan tahun penelitian	Jumlah subyek dan jama penelitian	Dosis dan suplemen yang diberikan	Rancangan studi	Hasil penelitian
Wangen, dkk, 2001	23 ♀ postmenopause 3 x 93 hari	Protein kedelai 85 g/hari, dengan isoflavon (IF) 7 mg, 65 mg, 132 mg/hari	Uji klinik silang	LDL ↓ 6,5% LDL/HDL ↓ 7,7% (IF 65 mg/hari) dan 8,5% (IF 132 mg/hari) HDL tidak berubah LDL ↓ 10% LDL/HDL ↓ 12% HDL tidak berubah LDL & HDL tidak berubah
Hermansen, dkk, 2001	25 subyek (14 ♂, 11 ♀ postmenopause) 2 x 6 minggu	Protein kedelai 50 g/hari, serat kedelai 20 g/hari & IF > 165 mg/hari	Uji klinik silang	
Dewell, dkk, 2002	36 ♀ postmenopause 6 bulan	Tablet IF murni 150 mg/hari	Uji klinik paralel	
Nikander, dkk, 2004	62 ♀ postmenopause 2 x 3 bulan	Tablet IF murni 114 mg/hari	Uji klinik silang	LDL & HDL tidak berubah
Thorp AA, dkk, 2008	33 ♂, 56 ♀ 3 x 6 minggu	3 diet: (1) 24 g/hari protein kedelai dengan iF 70-80 mg/hari, (2) protein susu 12 g/hari, protein kedelai 12 g/hari, IF 70-80 mg/hari, (3) 24 g/hari protein susu tanpa IF	Uji klinik silang	LDL & HDL tidak berubah
Zhao, dkk, 2004	20 ♂, 3 ♀ postmenopause 3 x 6 minggu	3 diet: (1) kontrol = 13% SAFA, 13% MUFA, 9% PUFA (2) diet LA = 12,6% LA & 3,6% ALA (3) diet ALA = 10,5% LA & 6,5% ALA	Uji klinik silang	LDL ↓ 12,3% diet LA dan 11% diet ALA HDL tidak berubah
Lo GS & Cole TG, 1990	21 subyek 15 minggu	15 g/hari serat kotiledon kedelai	Uji klinik silang	LDL ↓ 7,4% dan HDL tidak berubah

KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP



Keterangan :



Diteliti



Dicari hubungan



Tidak dicari hubungan

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu studi eksperimental dengan rancangan studi *one-group pre-post test* untuk mengetahui efek pemberian bubuk susu kedelai selama 8 minggu terhadap perubahan kadar kolesterol LDL dan kolesterol HDL pada wanita perimenopause umur 45-55 tahun dengan hiperkolesterolemia.

3.2. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Klinik Seruni Departemen Gizi FKUI dan dimulai pada bulan November 2007 sampai jumlah subyek penelitian terpenuhi.

3.3 Bahan Penelitian

3.3.1. Populasi dan Sampel

Populasi target adalah wanita perimenopause dengan kadar kolesterol 200-239 mg/dL. Populasi terjangkau adalah seluruh wanita perimenopause berumur 45-55 tahun dengan kadar kolesterol 200-239 mg/dL yang datang ke Klinik Seruni Departemen Ilmu Gizi FKUI melalui undangan mulai bulan November 2007, serta memenuhi kriteria penelitian.

Subyek penelitian diambil dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria penelitian, serta secara tertulis menyatakan persetujuannya untuk mengikuti penelitian ini dengan menandatangani formulir persetujuan.

3.3.2. Kriteria Sampel

Kriteria Penerimaan

- IMT 18,5-29,9 kg/m²
- Tidak sedang mendapat terapi hormonal
- Tidak merokok
- Setuju mengikuti penelitian

Kriteria penolakan

- Mengonsumsi obat yang mempengaruhi metabolisme lipid atau karbohidrat.
- Pernah atau sedang menderita stroke atau penyakit kardiovaskuler
- Menderita diabetes melitus dengan glukosa darah puasa > 100 mg/dL
- Fungsi ginjal terganggu dengan ureum > 43 mg/dL dan kreatinin > 0,9 mg/dL
- Fungsi hati terganggu dengan SGOT >27 U/L dan SGPT > 34 U/L

Kriteria Pengeluaran

- Mengonsumsi obat-obatan yang mempengaruhi kadar lipid darah pada saat mengikuti penelitian
- Selama penelitian menderita sakit berat, meninggal dunia atau menolak mengikuti penelitian

3.3.3. Besar Sampel

Besar sampel berdasarkan kolesterol LDL

$$n = \left\{ \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) \times S}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)} \right\}^2 \quad 67$$

Dengan ketentuan:

- n = Besar sampel minimal
- Z_{α} = Deviasi relatif yang menggambarkan derajat kepercayaan dalam pengambilan kesimpulan ($\alpha=0,05$ maka $Z_{\alpha}=1,96$)
- Z_{β} = 0,842 (power = 0,80)
- S = Simpang baku kadar LDL pada penderita hiperkolesterolemia
0,2²¹
- $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ = Perbedaan klinis yang diinginkan; perubahan kolesterol LDL yang diinginkan adalah sebesar 15% (0,15)

Jumlah sampel yang diperlukan untuk pengukuran kolesterol LDL adalah 14 orang

Diambil jumlah sampel yang terbesar adalah 15 orang, perkiraan drop out 30% (4,5 orang atau 5 orang).

Maka besar sampel minimal adalah: 20 orang

Besar sampel berdasarkan kolesterol HDL

2

$$n = \left\{ \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) \times S}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)} \right\}^2$$

Dengan ketentuan:

- n = Besar sampel minimal
- Z_{α} = Deviasi relatif yang menggambarkan derajat kepercayaan dalam pengambilan kesimpulan ($\alpha=0,05$ maka $Z_{\alpha}=1,96$)
- Z_{β} = 0,842 (power = 0,80)
- S = Simpang baku kadar HDL pada penderita hiperkolesterolemia 0,1²¹
- $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ = Perbedaan klinis yang diinginkan; perubahan kolesterol HDL yang diinginkan adalah sebesar 15% (0,15)

Jumlah sampel yang diperlukan untuk pengukuran kolesterol HDL adalah 4 orang

Dengan perkiraan drop out 30% (6 orang).

Dari perhitungan besar sampel di atas, hasil dari kolesterol LDL lebih besar daripada kolesterol HDL, sehingga besar sampel minimal adalah 20 orang.

3.4. Instrumen pengumpulan data

3.4.1. Formulir

Formulir A1 : Lembar informasi untuk responden penelitian

Formulir A2 : Lembar persetujuan responden penelitian

Formulir A3 : Formulir seleksi berdasarkan kriteria penerimaan dan penolakan

Formulir A4 : Formulir identitas responden

Formulir B1 : Formulir penilaian asupan makanan dengan *food recall* 1x24 jam

- Formulir B2 : Formulir penilaian asupan makanan berdasarkan FFQ semikuantitatif
- Formulir C : Formulir data pemeriksaan fisik
- Formulir D : Formulir data antropometri, yaitu berat badan, tinggi badan, indeks masa tubuh
- Formulir E : Formulir data laboratorium, yaitu kadar kolesterol LDL dan kolesterol HDL
- Formulir F : Formulir data kepatuhan

3.4.2. Peralatan

- Timbangan berat badan merk Seca dengan ketelitian 0,1 kg.
- Alat ukur tinggi badan *Microtoise Stature Meter 2M* dengan ketelitian 0,1 cm.
- Alat ukur tekanan darah merk Riester
- Stetoskop merk Littmann
- *Torniquet*, disposibel spuit 5 cc, tabung *vacutainer* serta kapas alkohol
- Kotak pendingin untuk menyimpan spesimen
- Sentrifugator
- HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)

3.4.3. Spesimen

- Darah vena cubiti sebanyak 5 mL pada pengambilan saat seleksi untuk pemeriksaan gula darah, SGOT/SGPT, ureum/kreatinin dan kolesterol total.
- Darah vena cubiti sebanyak 5 mL untuk pemeriksaan kadar kolesterol LDL dan HDL pada awal, pertengahan dan akhir penelitian.

3.4.4. Bahan yang diuji

- Bubuk susu kedelai yang diminum 2 x 30 gram/hari dan berdasarkan perhitungan menggunakan daftar bahan makanan sumber isoflavon *COT Working Group on Phytoestrogen* (dikutip tahun 2008), mengandung isoflavon kurang lebih 99 mg/kali minum.⁵⁰ Bubuk susu kedelai tersebut

akan diberikan kepada subyek dalam kemasan 200 gram, yang akan diambil oleh subyek sebanyak lima kemasan setiap dua minggu, dan masing-masing subyek juga mendapatkan sendok takar yang sama. Jika akan mengonsumsi bubuk susu kedelai 30 gram dicampur dengan air hangat 200 ml.

Kandungan nutrisi bahan perlakuan dapat dilihat pada tabel. 6

Tabel 6. Komposisi Bubuk Susu Kedelai (per 100g bahan)

Zat Gizi	Kandungan Zat Gizi	Satuan
Energi	476,0	Kkal
Karbohidrat	31,5	g/100g
Protein	36,5	g/100g
Lemak	22,7	g/100g
Abu	3,7	g/100g
Besi	4,8	mg/100g
Kalsium	410,4	mg/100g
Air	5,6	g/100g

Sumber: PD Mandala, 2006

3.5. Cara memperoleh subyek penelitian

1. Sampel penelitian didapatkan dari seleksi ibu-ibu kelompok PKK, arisan warga, pengajian dan gereja. Pengambilan subyek dilakukan setelah mendapat persetujuan dari komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, dilakukan seleksi terhadap populasi dengan menggunakan formulir skrining, jika memenuhi kriteria penelitian dan bersedia menandatangani formulir persetujuan diikutsertakan dalam penelitian.
2. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, yaitu populasi yang memenuhi syarat penelitian diambil menjadi subyek penelitian, sehingga tercapai jumlah sampel yang diperlukan sesuai dengan perhitungan.

3.6. Pelaksanaan Penelitian

1. Wawancara

Wawancara dilakukan dengan menggunakan kuesioner terstruktur untuk melihat karakteristik subyek yang meliputi usia, tingkat pendidikan, dan pola asupan makanan responden penelitian dengan menggunakan FFQ semikuantitatif dan *food recall* 1x24 jam untuk mengetahui jumlah asupan makanan dalam satu

hari. Wawancara karakteristik subyek dan FFQ semikuantitatif dilakukan satu kali pada awal penelitian sedangkan *food recall* dilakukan lima kali yaitu pada sebelum, awal minggu III, awal minggu V, awal minggu VII dan awal minggu IX masa perlakuan.

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik dilakukan satu kali yaitu pada awal penelitian, untuk seleksi subyek penelitian berdasarkan anamnesis, inspeksi, palpasi, dan auskultasi. Pemeriksaan fisik dilakukan untuk mendapatkan data keadaan umum.

3. Pengukuran antropometri

Pengukuran antropometri dilakukan pada sebelum, akhir minggu IV dan awal minggu IX masa perlakuan. Pengukuran antropometri yang dilakukan meliputi berat badan (BB) dan tinggi badan (TB). Setiap pengukuran dilakukan sebanyak 2 kali dan data yang diambil adalah rata-rata dari hasil pengukuran tersebut. Hasil yang didapatkan digunakan untuk menentukan Indeks Massa Tubuh (IMT).

- Prosedur pengukuran BB

- Timbangan diletakkan di permukaan lantai yang rata dan keras, tanpa alas.
- Sebelum penimbangan dilakukan, skala harus dalam keadaan seimbang dan menunjukkan berat 0 kg.
- Responden berdiri di tengah-tengah pijakan kaki pada alat timbangan dengan berdiri tegak tanpa menggunakan alas kaki atau kaus kaki dan menggunakan pakaian seminimal mungkin
- Hasil penimbangan dibaca
- Penimbangan dilakukan dua kali, kemudian dijumlahkan dan dibagi dua. Rata-rata hasil penimbangan berat badan dicatat di formulir.

- Prosedur pengukuran TB

- *Microtoise* digantungkan pada dinding setinggi 2 meter dari lantai yang datar dengan dinding yang tegak lurus dan rata dengan 0 cm tepat di lantai.
- Subyek yang akan diukur berdiri tegak di tengah-tengah *microtoise* tanpa menggunakan alas kaki atau kaus kaki dengan memakai pakaian yang

minimal. Muka subyek menghadap lurus ke depan. Kepala harus rapat ke dinding. Kedua lengan bebas di samping badan.

- Bagian yang bergerak dari microtoise dengan hati-hati diturunkan hingga menyentuh bagian atas dari kepala dan terus diturunkan hingga rambut tertekan.
- Hasil pengukuran dibaca.
- Pengukuran tinggi badan dilakukan dua kali. Dijumlahkan dan dibagi dua.
- Rata-rata pengukuran tinggi badan dicatat di formulir.

4. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan tes fungsi hati (SGOT dan SGPT), fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), gula darah puasa dilakukan satu kali pada sebelum penelitian, untuk menentukan kriteria penerimaan.

Pemeriksaan kadar kolesterol LDL dan HDL dilakukan tiga kali yaitu sebelum, minggu IV dan awal minggu IX penelitian.

5. Pemeriksaan asupan makanan

1. *Food recall* 1 x 24 jam, yang dilaksanakan sebanyak lima kali, yaitu pada sebelum, awal minggu III, awal minggu V, awal minggu VII dan awal minggu IX masa perlakuan. *Food recall* 1 x 24 jam pada sebelum perlakuan diberi kode '0' pada penyajian data, *food recall* 1 x 24 jam awal minggu III dan V akan dibuat reratanya dan disajikan dengan kode 'IV', sedangkan *food recall* pada awal minggu VII dan IX akan dibuat reratanya dan disajikan dengan kode 'VIII'. Pada metode ini setiap subyek ditanya untuk mengingat asupan makanan selama 24 jam terakhir.

Terdapat 3 tahap yang dilakukan:

- Pertama, menanyakan kepada subyek kapan, dimana dan apa makanan dan minuman yang dikonsumsi oleh subyek selama 24 jam terakhir.
- Kedua, mencatat dengan teliti semua makanan dan minuman yang di konsumsi termasuk cara memasaknya.
- Ketiga, menanyakan kepada subyek perkiraan jumlah dari semua makanan dan minuman yang dikonsumsi dalam 24 jam dengan menggunakan ukuran

rumah tangga (URT) dan *food model* digunakan untuk membantu ingatan subyek.

2. Pemeriksaan FFQ semikuantitatif, dilakukan satu kali pada sebelum masa perlakuan. Pemeriksaan ini dilakukan untuk mendapatkan data asupan makanan dari sumber kolesterol dan isoflavon selama satu bulan terakhir dengan cara menanyakan frekuensi, jumlah, jenis makanan yang dikonsumsi dengan bantuan *food model*. Data yang diperoleh dalam ukuran rumah tangga (URT) kemudian dikonversikan dalam ukuran gram dan sumber kolesterol diolah dengan program *nutrisurvey 2005* sedangkan bahan makanan yang mengandung isoflavon diolah secara manual menggunakan daftar bahan makanan sumber isoflavon.

3.7. Variabel yang digunakan

Variabel bebas : Bubuk susu kedelai 2 x 30 gram/hari

Variabel Terikat : Kadar kolesterol LDL

Kadar kolesterol HDL

Rasio LDL / HDL

Tabel 7. Matriks identifikasi variabel

No	Variabel	Metode	Skala	Kepustakaan
1.	Karakteristik demografi			
	a. Umur	Wawancara kuesioner	dan Ratio, ordinal	Perkeni, 2005
	b. Pendidikan		Ordinal	
2.	Indes massa tubuh (IMT) awal, minggu IV dan minggu IX	Pengukuran antropometri	Rasio, ordinal	WPRO-WHO (2000)
3.	Asupan zat gizi (awal, minggu IV dan minggu IX)			
	a. Kalori	Recall 1 x 24 jam	Rasio, ordinal	Perkeni, 2005
	b. Karbohidrat	Recall 1 x 24 jam	Rasio, ordinal	Perkeni, 2005
	c. Protein	Recall 1 x 24 jam	Rasio, ordinal	Perkeni, 2005
	d. Lemak	Recall 1 x 24 jam	Rasio, ordinal	Perkeni, 2005
	e. SAFA	Recall 1 x 24 jam	Rasio, ordinal	NCEP ATP III, 2001
	f. MUFA	Recall 1 x 24 jam	Rasio, ordinal	NCEP ATP III, 2001 / Perkeni, 2005
	g. PUFA	Recall 1 x 24 jam	Rasio, ordinal	NCEP ATP III, 2001
	h. Kolesterol	Recall 1 x 24 jam / FFQ Semikuantitatif	Rasio, ordinal	NCEP ATP III, 2001
	i. Serat	Recall 1 x 24 jam	Rasio, ordinal	NCEP ATP III, 2001 / Perkeni, 2005
	j. Isoflavon	Recall 1 x 24 jam / FFQ Semikuantitatif	Rasio, ordinal	COT Working Group on Phytoestrogen, 2004
4.	Kadar kolesterol LDL (awal, minggu IV dan minggu IX)	Homogeneous	Rasio	NCEP ATP III, 2001
	Kadar kolesterol HDL (awal, minggu IV dan minggu IX)	Homogeneous	Rasio	NCEP ATP III, 2001
	Rasio LDL/HDL (awal, minggu IV dan minggu IX)	Pembagian dengan HDL	LDL Rasio	Kannel et al, 1979

3.8. Manajemen dan Analisis Data

Pengolahan Data

Data yang diperoleh dari seluruh pemeriksaan (wawancara, pemeriksaan fisik, pemeriksaan antropometri dan laboratorium) dikumpulkan, diedit, dan dikoding kemudian dimasukkan ke dalam komputer dan diolah dengan

menggunakan perangkat lunak *Statistical Program for Social Science (SPSS) for Windows* versi 11.5. Data analisis asupan makanan ditentukan dengan program *Nutrisurvey 2005*, analisis asupan isoflavon menggunakan daftar bahan makanan sumber isoflavon (50) dan dihitung secara manual dengan menggunakan kalkulator.

Analisis Data

Data yang ada akan ditabulasi dan diolah secara statistik dengan menggunakan program *Statistical Program for Social Science (SPSS) for Windows* versi 11.5.

Data mengenai karakteristik demografi disajikan dalam bentuk deskriptif. Untuk mengetahui data yang diuji berdistribusi normal atau tidak menggunakan uji Shapiro-Wilk, dianggap normal jika $p > 0,05$. Jika distribusi data normal, data disajikan dalam bentuk rerata \pm simpang baku, dan jika data berdistribusi tidak normal disajikan dalam bentuk median dan rentang nilai minimum-maksimum.

Analisis data numerik dua kelompok berpasangan, akan digunakan uji statistik parametrik (uji t-berpasangan) apabila data berdistribusi normal dan bila tidak berdistribusi normal akan digunakan uji statistik non parametrik (*Wilcoxon*). Batas kemaknaan yang digunakan pada penelitian ini adalah sebesar 5% dengan ketentuan, tidak bermakna bila $p \geq 0,05$ atau bermakna bila $p < 0,05$.

Penyajian data

Data akan disajikan dalam bentuk tabel dan tekstular, serta disajikan dalam bentuk tesis dan diuji di hadapan para penguji.

3.9. Batasan Operasional

1. Subyek Penelitian

Subyek penelitian adalah wanita perimenopause berusia 45-55 tahun yang mempunyai kadar kolesterol total 200-239 mg/dL yang diundang ke Klinik Seruni Departemen Gizi dan memenuhi kriteria penelitian.

2. Usia

Usia yang digunakan adalah berdasarkan tanggal lahir yang tertera di Kartu Tanda Penduduk (KTP) dan ditentukan berdasarkan hari ulang tahun terakhir. Usia subyek akan dikategorikan dalam dua kelompok yaitu 45-49 tahun dan 50-55 tahun.⁶⁸

3. Pendidikan

Yang dimaksud adalah tingkat pendidikan formal terakhir yang pernah diikuti subyek penelitian.

Rendah : bila buta huruf, tamat / tidak tamat SD dan SLTP, tidak tamat SLTA atau sederajat

Sedang : tamat SLTA tapi tidak tamat perguruan tinggi atau akademi

Tinggi : bila tamat perguruan tinggi atau akademi

4. Perimenopause

Ditentukan berdasarkan anamnesis yaitu bila berusia 45-55 tahun, menstruasi sudah tidak teratur, baik dalam siklusnya yang memanjang atau memendek maupun sudah tidak mengalami menstruasi selama satu tahun.⁵⁹

5. Status gizi

Status gizi ditentukan dengan perhitungan Indeks Massa Tubuh (IMT)

$$IMT = \frac{BB \text{ kg}}{TB^2 \text{ m}^2}$$

Dengan kategori sebagai berikut

Tabel 8. Kategori Status Gizi berdasarkan IMT

IMT	Kategori
$\leq 18,5$	Berat badan kurang
18,5-22,9	Normal
≥ 23	Berat badan lebih
23-24,9	Berisiko
25-29,9	Obes I
≥ 30	Obes II

Sumber: WPRO-WHO, 2000⁶⁹

6. Jumlah asupan energi

Asupan energi per hari adalah besarnya jumlah kalori yang dikonsumsi per hari oleh subyek, yang dibandingkan dengan kebutuhan energi total.

Kebutuhan energi total (KET) didapat dengan menjumlahkan kebutuhan energi basal (KEB) dengan aktivitas fisik.

Kebutuhan energi basal didapat dari persamaan Harris-Benedict yaitu

- Wanita : $655 + (9,6 \times W) + (1,8 \times H) - (4,7 \times A)$

Keterangan : W = berat badan dalam kg

H = tinggi badan dalam cm

A = usia dalam tahun

Aktivitas dibagi menjadi :

- Ringan : ditambah 20% dari kebutuhan basal
- Sedang : ditambah 30% dari kebutuhan basal
- Berat : ditambah 40 % dari kebutuhan basal

Kategori asupan energi:

Kurang : < 80% kebutuhan energi total

Cukup : 80-120% kebutuhan energi total

Lebih : > 120% kebutuhan energi total⁶⁸

7. Asupan Karbohidrat

Asupan bahan makanan sumber karbohidrat sehari-sehari, yang dibandingkan dengan anjuran asupan karbohidrat menurut PERKENI yaitu 50-59% kalori total.

Kategori anjuran asupan karbohidrat :

< 50 % kalori total	Kurang
50-59% kalori total	Cukup
> 60% kalori total	Lebih ⁶⁸

8. Asupan Protein

Asupan bahan makanan sumber protein sehari-sehari, yang dibandingkan dengan anjuran asupan protein menurut PERKENI yaitu 10-15% kalori total.

Kategori anjuran asupan protein :

< 10% kalori total	Kurang
10-15% kalori total	Cukup
>15% kalori total	Lebih ⁶⁸

9. Asupan Lemak

Asupan bahan makanan sumber lemak sehari-sehari, yang dibandingkan dengan anjuran asupan lemak menurut PERKENI yaitu 20-25% kalori total.

Kategori anjuran asupan lemak :

< 20% kalori total	Kurang
20-25% kalori total	Cukup
>25% kalori total	Lebih ⁶⁸

10. Asupan Serat

Banyaknya serat yang dikonsumsi dalam makanan sehari-hari dan dibandingkan dengan anjuran asupan serat menurut PERKENI yaitu 30 gram atau menurut NCEP-ATP III yaitu 20-30 gram/hari.

Kategori anjuran asupan serat :

< 20 gram/hari	Kurang
20-30 gram/hari	Cukup ^{68, 53}

11. Asupan Kolesterol

Banyaknya kolesterol yang dikonsumsi dalam makanan sehari-hari dan dibandingkan dengan anjuran asupan kolesterol menurut NCEP-ATP III yaitu < 200 mg/hari.

Kategori anjuran asupan kolesterol :

< 200 mg/hari	Cukup
> 200 mg/hari	Lebih ⁵³

12. Asupan SAFA (*saturated fatty acid*)

Banyaknya lemak SAFA yang dikonsumsi dalam makanan sehari-hari dan dibandingkan dengan anjuran asupan lemak SAFA menurut NCEP-ATP III yaitu < 7% total kalori

Kategori anjuran asupan SAFA

< 7% total kalori	Cukup
> 7% total kalori	Lebih ⁵³

13. Asupan MUFA (*monounsaturated fatty acid*)

Banyaknya lemak MUFA yang dikonsumsi dalam makanan sehari-hari dan dibandingkan dengan anjuran asupan lemak MUFA menurut PERKENI sampai 10% total kalori atau NCEP-ATP III sampai dengan 20% total kalori

Kategori anjuran asupan MUFA

< 10% total kalori	Kurang
10-20% total kalori	Cukup
> 20% total kalori	Lebih ^{68, 53}

14. Asupan PUFA (*polyunsaturated fatty acid*)

Banyaknya lemak PUFA yang dikonsumsi dalam makanan sehari-hari dan dibandingkan dengan anjuran asupan lemak PUFA menurut NCEP-ATP III yaitu sampai dengan 10% total kalori

Kategori asupan anjuran PUFA (modifikasi NCEP-ATP III, 2001)

< 3% total kalori	Kurang
-------------------	--------

3 - 10% total kalori	Cukup
> 10% total kalori	Lebih ⁵³

15. Kepatuhan mengonsumsi suplemen

Pemberian susu kedelai sebanyak 2 x 30 gram/hari.

Kategori asupan susu kedelai

≥ 70%	Yang diharapkan/patuh
< 70%	Tidak diharapkan/ tidak patuh

16. Kriteria kolesterol LDL dan kolesterol HDL

Tabel 9. Kriteria Kolesterol LDL dan HDL

Jenis Kolesterol	Kriteria
Kolesterol LDL (mg/dL)	
< 100	Optimal
100-129	Mendekati/diatas optimal
130-159	Borderline tinggi
160-189	Tinggi
≥ 190	Sangat Tinggi
Kolesterol HDL (mg/dL)	
< 40	Rendah
40-60	Optimal *
≥ 60	Tinggi

* modifikasi NCEP ATP III, 2001 ⁵³

17. Kriteria rasio kolesterol LDL terhadap kolesterol HDL untuk wanita

menurut Kannel, dkk :

½ Risiko *average* : 1,5

Risiko *average* : 3,2

2 x Risiko *average* : 5,0

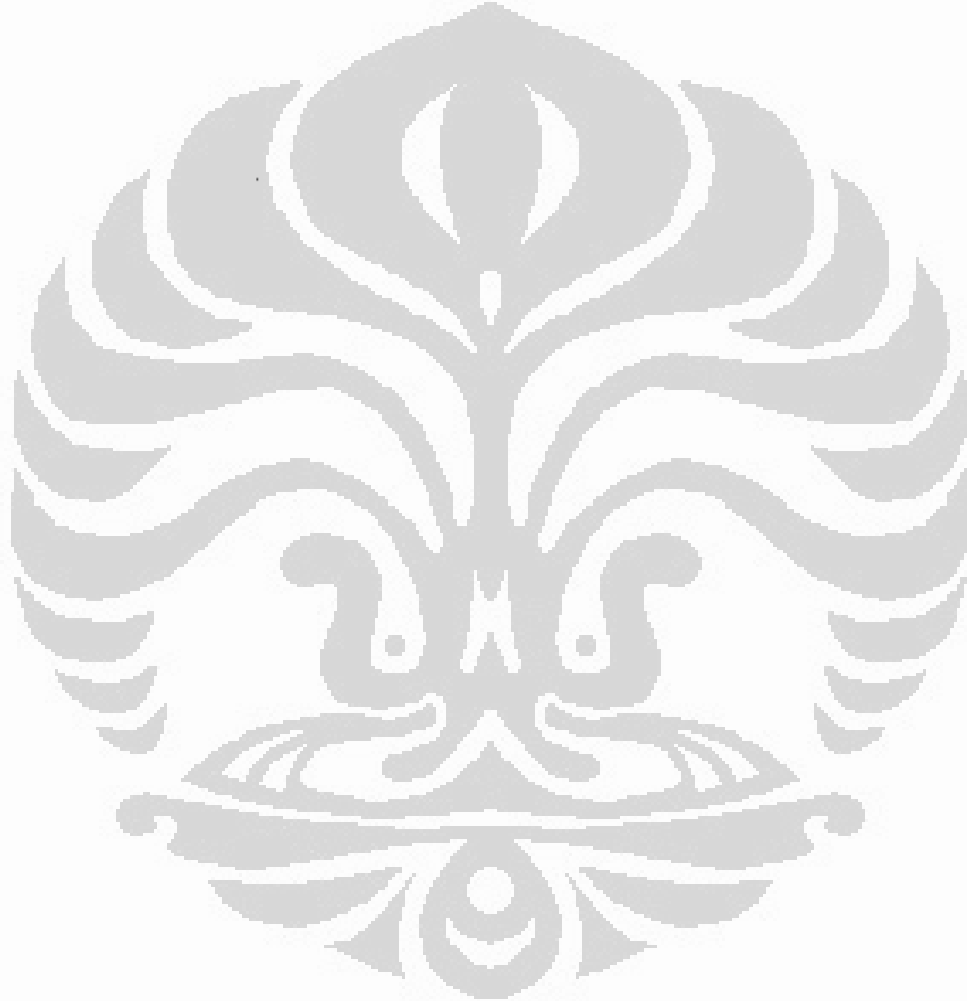
3 x Risiko *average* : 6,1 ⁷⁰

18. Aktivitas Fisik

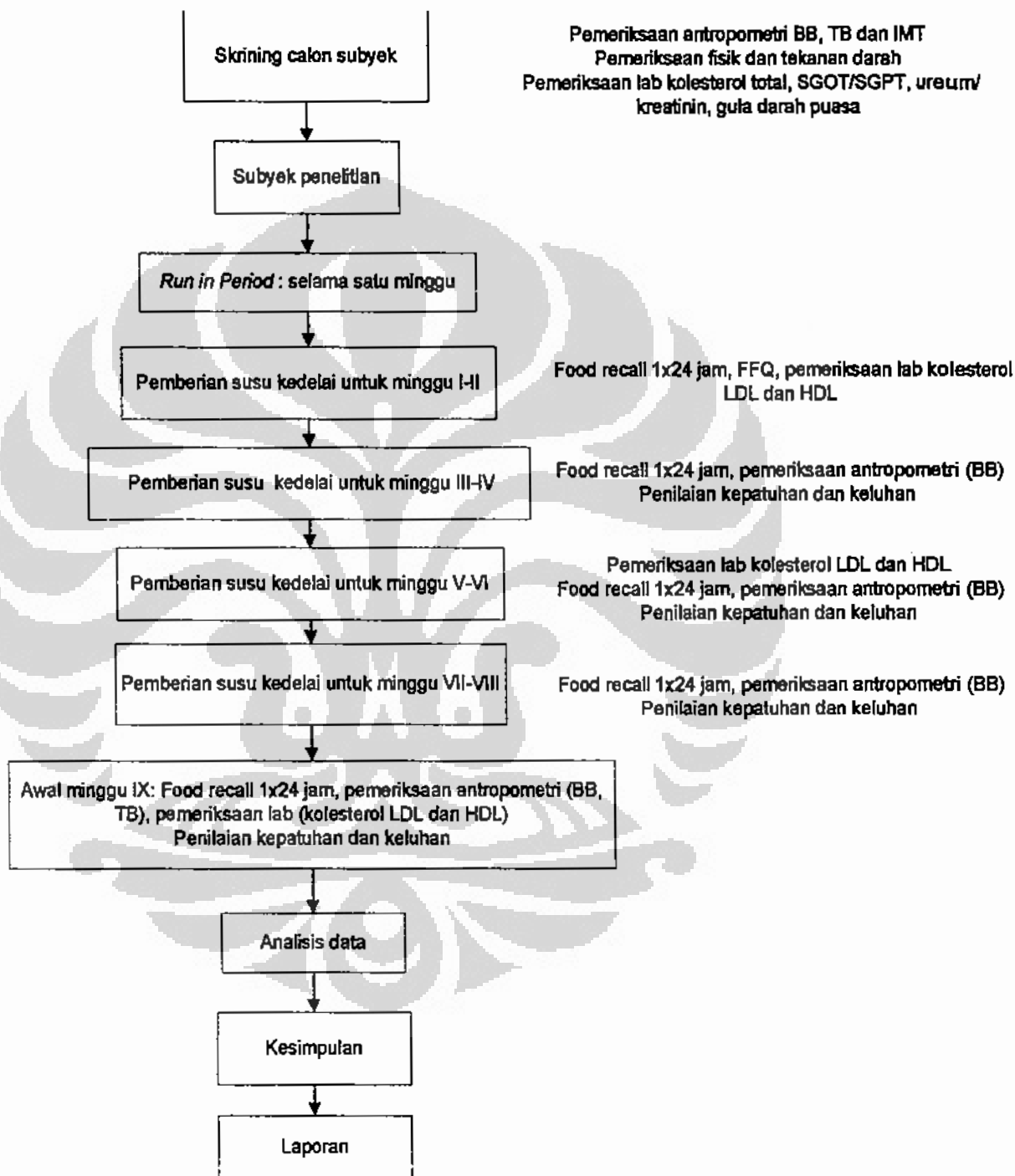
Jenisnya dikelompokkan sebagai berikut:

a. Keadaan istirahat

- b. Ringan : pegawai kantor, pegawai toko, guru, ahli hukum, ibu rumah tangga, dll
- c. Sedang : pegawai di industri ringan, mahasiswa militer yang sedang tidak perang, dll
- d. Berat : petani, buruh, militer dalam keadaan latihan, penari, atlet, dll
- e. Sangat berat : tukang becak, tukang gali, pandai besi, dll.⁷¹



3.10. Alur Penelitian



BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1. Seleksi Subyek Penelitian

Pengumpulan data dilakukan selama kira-kira tiga bulan, yaitu dari bulan November 2007 sampai dengan Januari 2008. Sebanyak 273 orang bersedia menjalani pemeriksaan penapisan, yang terdiri dari anamnesis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan darah kolesterol total sewaktu dengan menggunakan alat digital. Calon subyek penelitian yang memenuhi kriteria yaitu wanita usia antara 45 sampai dengan 55 tahun, menstruasi tidak teratur atau sudah tidak menstruasi selama satu tahun, serta kadar kolesterol total sewaktu antara 200 sampai dengan 239 mg/dL, diundang ke klinik gizi Seruni Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia untuk menjalani pemeriksaan lebih lanjut. Pemeriksaan tersebut meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, antropometri serta laboratorium (gula darah puasa, fungsi ginjal, fungsi hati). Didapatkan 21 orang yang memenuhi kriteria penelitian. Setelah mendapat penjelasan mengenai manfaat dan prosedur penelitian, semua subyek bersedia menjadi subyek penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Subyek penelitian yang bersedia ikut dalam penelitian diberikan bubuk susu kedelai dalam kemasan 200 gram, yang harus diminum setiap hari sebanyak 2 x 30 gram selama delapan minggu. Bubuk susu kedelai diberikan setiap dua minggu. Terdapat dua orang yang dikeluarkan pada minggu-minggu awal penelitian dimulai, dengan alasan, satu subyek mengalami muntah setelah minum susu kedelai dan tidak dapat minum susu kedelai selama hampir dua minggu, satu subyek lagi tidak datang pada pertemuan berikutnya dan tidak dapat dihubungi.

4.2. Karakteristik Demografi

Karakteristik demografi terdiri dari karakteristik usia dan tingkat pendidikan. Rerata usia subyek penelitian $49,16 \pm 2,97$ tahun, terbanyak pada kelompok usia 50 – 55 tahun (57,9%). Tingkat pendidikan subyek penelitian yang terbanyak adalah pendidikan rendah yaitu 10 orang (52,6%).

Tabel 4.1 menggambarkan sebaran kategorisasi karakteristik usia dan tingkat pendidikan subyek penelitian.

Tabel 4.1. Sebaran subyek penelitian berdasarkan karakteristik usia dan tingkat pendidikan

Karakteristik subyek	n (%)
Usia (tahun) n, (%)	
45-49	8 (42,1)
50-55	11 (57,9)
Tingkat Pendidikan n, (%)	
Rendah	10 (52,6)
Sedang	6 (31,6)
Tinggi	3 (15,8)

4.3. Karakteristik Antropometrik

Tabel 4.2. menunjukkan karakteristik antropometrik berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) yang diukur sebelum penelitian, minggu ke-4 perlakuan dan awal minggu ke-8 penelitian berdasarkan kriteria WHO untuk Asia Pasifik.

Tabel 4.2. Rerata IMT dan sebaran subyek penelitian berdasarkan karakteristik dan kategori IMT pada minggu 0, IV dan VIII

Karakteristik IMT	Masa Perlakuan		
	Minggu 0 (n = 19)	Minggu IV (n = 19)	Minggu VIII (n = 19)
IMT (kg/m ²)	23,66 ± 3,58	23,86 ± 3,61	23,77 ± 3,63
Kategorisasi n, (%)			
18,5-22,9	8 (42,1)	8 (42,1)	9 (47,4)
23-24,9	3 (15,8)	2 (10,5)	1 (5,3)
25-29,9	8 (42,1)	9 (47,4)	9 (47,4)

Keterangan :

0 (masa sebelum perlakuan), IV (minggu ke-4 perlakuan), VIII (awal minggu ke-9 perlakuan). Data berdistribusi normal disajikan dalam bentuk rerata ± simpang baku

Berdasarkan kriteria WHO untuk Asia Pasifik, rerata IMT subyek penelitian pada sebelum penelitian (minggu 0), minggu ke-4 dan minggu ke-8 masuk kategori berisiko. Pada awal penelitian, sebanyak 8 orang (42,1 %) masuk kategori obes 1, dan minggu ke-4 dan ke-8 meningkat menjadi 9 orang (47,4 %).

4.4. Asupan Zat Gizi

Pola asupan kolesterol dan isoflavon dinilai sebelum perlakuan dengan menggunakan metoda *food frequency questioner* (FFQ) semikuantitatif selama satu bulan terakhir, sedangkan asupan harian kalori, karbohidrat, protein, lemak, SAFA, MUFA, PUFA, kolesterol, serat dan isoflavon dinilai dengan menggunakan metoda *food recall* 1 x 24 jam, dan dilakukan sebanyak lima kali. Asupan harian sebelum perlakuan dilakukan pada minggu pertama penelitian dan sebelum perlakuan dimulai, sedangkan selama perlakuan dilakukan setiap dua minggu. Tabel 4.3. menggambarkan pola asupan kolesterol dan isoflavon

Tabel 4.3. Pola asupan kolesterol dan isoflavon sebelum masa perlakuan berdasarkan *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) Semikuantitatif

Jenis Pola Asupan	Sebelum Masa Perlakuan
Isoflavon (mg)	46,23 ± 20,02
Kolesterol (mg)	155,96 ± 73,86

Keterangan :

Data berdistribusi normal disajikan dalam bentuk rerata ± simpang baku

Rerata pola asupan kolesterol subyek penelitian sebelum perlakuan termasuk kategori cukup. Tabel 4.4. menggambarkan asupan harian kalori, karbohidrat, protein, lemak, kolesterol, SAFA, MUFA, PUFA, serat dan isoflavon.

Tabel 4.4. Asupan harian kalori, karbohidrat, protein, lemak (kolesterol, SAFA, MUFA, PUFA), serat dan isoflavon pada sebelum masa perlakuan (0), minggu IV, dan minggu VIII serta % asupan terhadap KET

Jenis Asupan	Masa Perlakuan		
	Minggu 0 (n=19)	Minggu IV (n=19)	Minggu VIII(n=19)
1. Kalori			
KET (kcal)	1505,35 ± 165,33	1509 ± 166,50	1510,29 ± 168,44
Asupan harian (kcal)	874,06 ± 310,27	1171,58 ± 229,45	1363,81 ± 360,84
Batas kemaknaan (<i>p</i>)		0,001	< 0,001
% asupan terhadap KET	58,59 ± 23,43	76,44 (47,21-105,65)	92,67 ± 30,47
2. Karbohidrat			
Asupan harian (g)	108,12 ± 39,79	150,11 ± 39,04	157,51 ± 45,78
Batas kemaknaan (<i>p</i>)		0,001	0,001
% asupan terhadap KET	29,21 ± 12,13	39,54 (21,54-58,10)	42,92 ± 14,49
3. Protein			
Asupan harian (g)	35,63 ± 16,57	48,63 ± 8,42	56,36 ± 15,81
Batas kemaknaan (<i>p</i>)		0,004	0,001
% asupan terhadap KET	9,49 ± 4,53	13,07 ± 2,89	15,28 ± 5,17
4. Lemak			
Asupan harian (g)	34,33 ± 17,35	43,27 ± 9,92	56,19 ± 20,67
Batas kemaknaan (<i>p</i>)		0,038	0,002
% asupan terhadap KET	20,55 ± 10,65	26,20 ± 7,08	34,54 ± 15,06
5. Kolesterol			
Asupan harian (mg)	196,38 ± 190,11	145,96 ± 76,41	201,35 ± 118,99
Batas kemaknaan (<i>p</i>)		0,281	0,926

Keterangan :

0 (masa sebelum perlakuan), IV (minggu ke-4 perlakuan), VIII (awal minggu ke-9 perlakuan). Data berdistribusi normal disajikan dalam bentuk rerata ± simpang baku, data berdistribusi tidak normal disajikan dalam bentuk median (minimum-maksimum), menggunakan uji parametrik t berpasangan, *p* = batas kemaknaan (*p*<0,05)

Tabel 4.4. Asupan harian kalori, karbohidrat, protein, lemak (kolesterol, SAFA, MUFA, PUFA), serat dan isoflavon pada sebelum masa perlakuan (0), minggu IV, dan minggu VIII serta % asupan terhadap KET (lanjutan)

Jenis Asupan	Masa Perlakuan		
	Minggu 0 (n=19)	Minggu IV (n=19)	Minggu VIII (n=19)
6. SAFA			
Asupan harian (g)	14,87 ± 9,07	17,50 ± 4,97	21,82 ± 10,07
Batas kemaknaan (p)		0,239	0,026
% asupan terhadap KET	8,91 ± 5,57	10,60 ± 3,36	12,03 (2,70-33,26)
7. MUFA			
Asupan harian (g)	9,43 ± 5,24	8,79 ± 2,44	12,32 ± 5,19
Batas kemaknaan (p)		0,628	0,134
% asupan terhadap KET	5,62 ± 3,12	5,31 ± 1,61	7,59 ± 3,69
8. PUFA			
Asupan harian (g)	7,26 ± 4,85	8,42 ± 3,19	12,92 ± 6,88
Batas kemaknaan (p)		0,262	0,005
% asupan terhadap KET	4,06 (0,34-12,65)	5,13 ± 2,20	8,05 ± 4,83
9. Serat			
Asupan harian (g)	6,16 ± 3,22	11,83 ± 3,16	12,56 ± 1,76
Batas kemaknaan (p)		< 0,001	< 0,001
10. Isoflavon			
Asupan harian (mg)	8,91 ± 5,57	61,45 ± 12,46	66,22 ± 22,35
Batas kemaknaan (p)		< 0,001	< 0,001

Keterangan :

0 (masa sebelum perlakuan), IV (minggu ke-4 perlakuan), VIII (awal minggu ke-9 perlakuan). Data berdistribusi normal disajikan dalam bentuk rerata ± simpang baku, data berdistribusi tidak normal disajikan dalam bentuk median (minimum-maksimum), menggunakan uji parametrik t berpasangan, p = batas kemaknaan (p<0,05)

Tabel 4.4. menunjukkan:

Asupan energi berdasarkan KET subyek penelitian pada minggu 0 dan IV masuk dalam kategori kurang yaitu kurang dari 80%, pada minggu VIII meningkat menjadi kategori cukup, antara 80-120%. Asupan karbohidrat minggu 0 sampai dengan VIII terus meningkat, namun tetap kurang dari 50%. Asupan protein pada minggu 0 masuk kategori kurang yaitu kurang dari 10%, namun minggu IV sampai dengan VIII mengalami peningkatan menjadi kategori cukup, antara 10-15%. Sedangkan asupan lemak pada minggu 0 adalah antara 20-25%, termasuk kategori cukup, minggu IV dan VIII meningkat menjadi lebih dari 25%, termasuk kategori lebih.

Rerata asupan kolesterol subyek penelitian pada minggu 0, IV sudah sesuai dengan yang dianjurkan, yaitu kurang dari 200 mg/hari. Pada minggu VIII rerata asupan kolesterol menjadi sedikit meningkat dari yang dianjurkan. Asupan SAFA minggu 0, IV dan VIII terus meningkat dan masuk kategori lebih dari yang dianjurkan, yaitu lebih dari 7%. Sedangkan asupan MUFA dan PUFA subyek penelitian pada minggu 0, IV dan VIII kurang dari 10%, sehingga MUFA masuk kategori kurang dan PUFA cukup. Rerata asupan serat jauh di bawah dari yang dianjurkan, yaitu 20-30 gram/hari, baik pada minggu 0, IV dan VIII. Rerata asupan isoflavon subyek penelitian, minggu 0 dibandingkan dengan minggu IV dan VIII mengalami peningkatan.

4.5. Pemeriksaan hasil laboratorium kolesterol LDL dan HDL

Tabel 4.5. memperlihatkan rerata hasil pemeriksaan kadar kolesterol LDL, HDL, serta rasio LDL terhadap HDL pada minggu 0, IV dan VIII.

Tabel 4.5. Kadar kolesterol LDL, HDL serta rasio LDL terhadap HDL minggu 0, IV dan VIII serta tingkat kemaknaan

Variabel	Masa Perlakuan			Batas Kemaknaan	
	Minggu 0 (n=19)	Minggu IV (n=19)	Minggu VIII (n=19)	p*	p**
Kolesterol LDL (mg/dL)	134,32 ± 23,70	120,79 ± 21,30	122,68 ± 20,96	0,015 (B)	0,006 (B)
Perbedaan terhadap minggu ke 0		- 13,53 ± 21,89	- 11,63 ± 16,30		
% perbedaan terhadap minggu ke 0		- 8,59 ± 17,31	- 7,81 ± 11,32		
Kolesterol HDL (mg/dL)	54,95 ± 9,88	54,26 ± 11,45	52,95 ± 10,47	0,531 (TB)	0,110 (TB)
Perbedaan terhadap minggu ke 0		-0,68 ± 4,67	-2,00 ± 5,18		
% perbedaan terhadap minggu ke 0		-1,49 ± 9,07	-3,44 ± 9,02		
Rasio LDL / HDL	2,51 ± 0,60	2,29 ± 0,47	2,39 ± 0,54	0,034 (B)	0,153 (TB)
Perbedaan terhadap minggu ke 0		- 0,22 ± 0,42	- 0,09 (- 1,18-0,42)		
% perbedaan terhadap minggu ke 0		- 7,03 ± 16,82	- 4,04 ± 12,25		

Keterangan:

0 (masa sebelum perlakuan), IV (minggu ke-4 perlakuan), VIII (awal minggu ke-9 perlakuan). Data berdistribusi normal disajikan dalam bentuk rerata ± simpang baku, data berdistribusi tidak normal disajikan dalam bentuk median (minimum-maksimum), menggunakan uji parametrik t berpasangan, p = batas kemaknaan (p<0,05), * kemaknaan minggu 0 & IV, ** kemaknaan minggu 0 & VIII, B=bermakna, TB=tidak bermakna

Berdasarkan klasifikasi hiperkolesterolemia NCEP-ATP III 2001 rerata kadar kolesterol LDL subyek penelitian pada minggu 0 masuk dalam kategori *borderline* tinggi, yaitu 134,32 ± 23,70 mg/dL. Rerata kadar kolesterol LDL pada minggu IV dan VIII terjadi penurunan yang bermakna dibandingkan dengan minggu 0, yaitu menjadi 120,79 ± 21,30 mg/dL dan 122,68 ± 20,96 mg/dL (p<0,05), termasuk kategori mendekati optimal.

Rerata kadar kolesterol HDL pada minggu 0 yaitu 54,95 ± 9,88 mg/dL dan termasuk kategori optimal. Rerata kadar kolesterol HDL minggu IV (54,26 ±

11,45, mg/dL) dan minggu VIII ($52,95 \pm 10,47$ mg/dL) yang dibandingkan dengan rerata pada minggu 0, menunjukkan perbedaan penurunan, namun tidak bermakna.

Rerata rasio kadar kolesterol LDL terhadap kadar kolesterol HDL minggu 0 dan IV menunjukkan perbedaan penurunan yang bermakna ($p < 0,05$), sedangkan minggu 0 dan VIII terdapat perbedaan penurunan, namun tidak bermakna.

Tabel 4.6. Sebaran subyek penelitian berdasarkan kategorisasi kadar kolesterol LDL, HDL serta rasio LDL terhadap HDL minggu 0, IV dan VIII sesuai dengan kriteria hiperkolesterolemia NCEP-ATP III 2001

Variabel	Masa Perlakuan		
	Minggu 0(n=19) n (%)	Minggu IV(n=19) n (%)	Minggu VIII(n=19) n (%)
Kadar kolesterol LDL			
< 100 Optimal	1 (5,3%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)
100-129 Mendekati/di atas optimal	7 (36,8%)	11 (57,9%)	8 (42,1%)
130-159 <i>Borderline</i> tinggi	9 (47,4%)	6 (31,6%)	8 (42,1%)
160-189 Tinggi	2 (10,5%)	0	1 (5,3%)
Kadar kolesterol HDL			
< 40 Rendah	1 (5,3%)	2 (10,5%)	1 (5,3%)
Optimal	10 (52,6%)	10 (52,6%)	12 (63,2%)
≥ 60 Tinggi	8 (42,1%)	7 (36,8%)	6 (31,6%)
Rasio LDL/HDL			
1,5 $\frac{1}{2}$ risiko <i>average</i>	16 (84,2%)	19 (100%)	18 (94,7%)
3,2 risiko <i>average</i>	3 (15,8%)	0	1 (5,3%)

Keterangan :

0 (masa sebelum perlakuan), IV (minggu ke-4 perlakuan), VIII (awal minggu ke-9 perlakuan).

Berdasarkan kriteria NCEP-ATP III, pada minggu 0 atau sebelum mulai adanya perlakuan, subyek penelitian kadar kolesterol LDL yang terbanyak adalah kategori *borderline* tinggi sebanyak sembilan orang. Jumlah subyek penelitian yang termasuk kategori tinggi sebanyak dua orang. Bila dibandingkan dengan minggu 0, pada minggu IV, kadar kolesterol LDL yang termasuk kategori *borderline* tinggi menurun menjadi enam orang dan tidak ada yang masuk kategori tinggi, yang terbanyak adalah kategori mendekati optimal, sebanyak sebelas orang. Minggu VIII dibandingkan dengan minggu 0 juga mengalami

penurunan jumlah subyek penelitian yang masuk kategori *borderline* tinggi, yaitu menjadi delapan orang dan kategori tinggi menjadi satu orang.

Kadar kolesterol HDL minggu 0, IV dan VIII yang terbanyak adalah kategori optimal.

Subyek penelitian memiliki rasio LDL terhadap HDL pada minggu 0, IV dan VIII yang terbanyak adalah kategori $\frac{1}{2}$ risiko *average*.

4.6. Jumlah Asupan dan Kepatuhan Konsumsi Bubuk Susu Kedelai

Jumlah asupan suplementasi bubuk susu kedelai pada minggu IV dan VIII mempunyai nilai median, yaitu 780 gram, dengan nilai minimum-maksimum pada minggu IV 630-840, sedangkan minggu VIII 370-840. Terdapat perbedaan penurunan asupan bubuk susu kedelai minggu VIII dibandingkan dengan minggu IV sebesar 30 gram atau 0,9 (-12,25-1,00) %.

Sembilan belas subyek penelitian yang berhasil mengikuti penelitian sampai selesai, mengonsumsi bubuk susu kedelai antara 2490 sampai dengan 3330 gram, dengan nilai median 3090 gram selama delapan minggu. Kepatuhan subyek mengonsumsi bubuk susu kedelai mempunyai nilai median 91,96%, dengan kisaran antara 74,11 sampai dengan 99,11 persen, selama delapan minggu.

BAB V PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan uji klinik dengan rancangan *one group pre-post test* dan bertujuan mengetahui pengaruh pemberian susu kedelai terhadap kadar kolesterol LDL, HDL serta rasio LDL terhadap HDL.

Susu kedelai mengandung banyak zat gizi dan non gizi yang mempunyai pengaruh terhadap kadar kolesterol, seperti protein, asam lemak esensial, serat dan isoflavon. Telah banyak dilakukan penelitian yang menggunakan protein kedelai atau isoflavon dalam menurunkan kolesterol total atau LDL dan menaikkan HDL, namun hasilnya tidak konsisten. Penelitian terdahulu lebih banyak menggunakan ekstrak protein kedelai yang ditambahkan isoflavon, sedangkan penelitian ini memakai bahan bubuk kacang kedelai. Penelitian ini memberikan susu kedelai dalam bentuk bubuk dengan dosis 60 gram/hari yang dibagi menjadi 2 x 30 gram/hari.

Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini mempunyai keterbatasan antara lain desain penelitian yang tidak termasuk uji klinis baku emas, dimana pada penelitian ini tidak terdapat kelompok kontrol, sehingga hasilnya tidak dapat digeneralisasikan pada populasi. Rancangan penelitian ini diambil dengan alasan karena adanya keterbatasan biaya dan waktu yang tersedia.

Kandungan isoflavon dalam bubuk susu kedelai tidak diketahui secara tepat karena tidak dilakukan analisis laboratorik. Hal ini disebabkan, adanya keterbatasan dana dan pada saat akan diajukan untuk analisis bubuk kedelai, bahan reagensia untuk memeriksanya sedang habis sehingga pemeriksaan kadar isoflavon tidak dapat dilakukan.

Aktivitas fisik dan asupan makanan sehari-hari subyek tidak diatur dan dikontrol saat penelitian berlangsung, sehingga asupan meningkat di akhir penelitian dan kadar kolesterol pada akhir penelitian menjadi lebih tinggi dibandingkan pada pertengahan penelitian.

Pengambilan subyek dilakukan secara *consecutive sampling* tanpa dilakukan pengacakan, sehingga dapat menimbulkan terjadinya bias seleksi.

Bias yang dapat terjadi saat pengambilan data asupan yaitu (1) *recall bias*, karena subyek lupa atau tidak melaporkan yang sebenarnya. Hal ini dapat terjadi pada perhitungan asupan zat gizi selama penelitian dengan metode *food recall*. Hal ini dapat diperkecil kemungkinannya dengan melakukan *food recall* yang diulang. *Recall bias* yang kemungkinan besar terjadi pada penelitian ini adalah pada minggu 0, dimana hanya dilakukan 1 x 24 jam, sedangkan minggu IV dan VIII dilakukan 2 x 24 jam, (2) *interviewer bias*, karena terjadi perbedaan persepsi antara pewawancara dan subyek penelitian pada saat dilakukan pendataan asupan, misalnya mengenai porsi makanannya, namun hal ini telah diperkecil kemungkinannya dengan menunjukkan contoh-contoh porsi makanan memakai *food model*.

5.1. Karakteristik Demografi

Subyek penelitian merupakan ibu-ibu rumah tangga usia 45 – 55 tahun. Rerata usia subyek adalah $49,16 \pm 2,97$ tahun. Hal ini sesuai dengan *Nurses Health Study Cohort* yang menyatakan wanita dengan usia antara 40 sampai dengan 60 tahun mulai mengalami peningkatan kolesterol LDL sebanyak 2 mg/dL per tahun.⁷² Namun menurut *Framingham study*, kadar kolesterol HDL tidak terlalu mengalami perubahan. Data *Framingham study* juga menunjukkan risiko terkena aterosklerosis pada wanita dengan usia antara 45-64 tahun meningkat menjadi 4,5 kali dari risiko pada laki-laki dengan umur yang sama. Hal tersebut terjadi karena wanita usia 40 tahun mulai mengalami masa menopause dengan hormon estrogen yang menurun.⁷³ Tingkat pendidikan subyek penelitian yang terbanyak pendidikan rendah yaitu 52,6%. Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Juweni, 2000, yang subyek penelitiannya sebagian besar berpendidikan rendah.⁷⁴ Subyek penelitian dengan pendidikan rendah kurang dapat mengerti pola makan yang sehat, sehingga menjadi lebih sulit dalam memberi anjuran diet.

5.2. Karakteristik Antropometrik

Karakteristik antropometrik penelitian ini berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) subyek penelitian. Pada penelitian ini, subyek yang diambil dengan kriteria IMT 18,5 – 29,9 kg/m², kategori normal sampai dengan obes I, dengan alasan wanita berumur lebih dari 40 tahun, cenderung memiliki berat badan yang meningkat, sehingga IMT nya pun menjadi tinggi.

Berdasarkan kriteria WHO untuk Asia Pasifik, rerata IMT subyek pada minggu 0, minggu IV dan VIII masuk kategori berisiko yaitu 23 – 24,9 kg/m². Indeks massa tubuh pada subyek penelitian ini hampir sama dengan penelitian Wangen, 2001 dengan IMT 25,2 ± 3,6 kg/m², namun penelitian Wangen dilakukan pada wanita *postmenopause*, sedangkan penelitian ini pada wanita *perimenopause*.⁷ Kategori obesitas menurut WHO tahun 2000 adalah dengan IMT ≥ 25 kg/m². Obesitas biasanya berkaitan dengan peningkatan kadar kolesterol darah sehingga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler. Obesitas dengan IMT > 30 kg/m² dan ada peningkatan kadar kolesterol sudah harus diterapi menggunakan obat-obatan.⁷⁵

5.3. Asupan Zat Gizi

5.3.1. Asupan kalori berdasarkan *food recall* 1x24 jam

Persentasi asupan energi didapatkan dengan membandingkannya dengan kebutuhan energi total (KET) setiap subyek. Rerata asupan energi subyek pada minggu 0 adalah 58,59 ± 23,43%, minggu IV meningkat menjadi 76,44% dengan nilai minimum 47,21% dan maksimum 105,65%. Asupan kalori minggu 0 & IV tersebut tergolong dalam kategori kurang. Namun pada minggu VIII, asupan kalori meningkat menjadi 92,67 ± 30,47 dan termasuk kategori cukup. Asupan kalori pada minggu IV dan VIII meningkat secara bermakna dibandingkan minggu 0, sebesar 20,40 ± 22,46% dan 34,08 ± 32,83%. Asupan kalori yang tergolong dalam kategori kurang pada minggu 0 dan IV, serta cukup pada minggu VIII, tidak sebanding dengan rerata indeks massa tubuh subyek yang berkategori berisiko, sehingga kemungkinan terdapat *underreported* pada saat wawancara asupan sehari-hari.

Kalori harus selalu dalam keadaan seimbang antara pemasukan dan pengeluaran. Pemasukan kalori yang berlebih berkaitan dengan obesitas, diabetes, hiperlipidemia dan aterosklerosis, sedangkan bila pemasukan kalori yang kurang dapat menyebabkan kaheksia.⁷⁶

Pada penelitian ini, jumlah kalori pada awal dan pertengahan penelitian rendah. Hal ini dapat disebabkan subyek yang tidak rinci dan lengkap dalam menyebutkan jenis maupun jumlah makanan apa saja yang dimakan, pada saat diwawancara asupan diet dengan *food recall* 1x24 jam.

5.3.2. Asupan karbohidrat berdasarkan *food recall* 1x24 jam

Persentasi asupan karbohidrat subyek yang dibandingkan dengan KET pada minggu 0, IV dan VIII terus meningkat, namun masih tergolong kategori kurang. Pada minggu IV meningkat secara bermakna dibandingkan minggu 0 sebesar $11,40 \pm 12,49\%$, sedangkan minggu VIII sebesar $13,70 \pm 15,65\%$.

Asupan karbohidrat yang berlebih, biasanya terjadi karena usaha mengurangi asupan lemak untuk menurunkan kadar lipid darah. Namun hal ini akan menyebabkan kadar trigliserida, HDL serta LDL dengan densitas kecil meningkat. HDL dengan densitas kecil akan lebih mudah dikatabolisme sehingga kadar HDL dalam darah akan menurun, sedangkan LDL dengan densitas kecil sulit dikenali oleh reseptor LDL, akibatnya LDL akan berada lebih lama di dalam sirkulasi selain itu juga lebih mudah penetrasi ke dalam endotelium dan aterosgenesis. Jenis karbohidrat yang dapat menurunkan kadar HDL adalah karbohidrat dengan indeks glikemik tinggi. Asupan karbohidrat yang kurang, umumnya digantikan dengan asupan lemak yang berlebih, sehingga dapat menimbulkan risiko penyakit kardiovaskuler, sedangkan bila digantikan dengan asupan protein yang berlebih akan meningkatkan beban kerja ginjal.^{77,78}

5.3.3. Asupan protein berdasarkan *food recall* 1x24 jam

Rerata asupan protein subyek penelitian pada minggu 0 tergolong kategori kurang, yaitu $9,49 \pm 4,53\%$, angka ini lebih rendah dari yang dianjurkan oleh NCEP ATP III 2001 dan PERKENE 2005. Minggu IV dan VIII asupan protein sudah sesuai dengan yang dianjurkan yaitu antara 10-15%. Peningkatan secara

bermakna asupan protein pada minggu IV dibandingkan minggu 0 adalah $3,58 \pm 4,84\%$, dan minggu VIII adalah $5,78 \pm 5,95\%$.

Asupan protein yang baik adalah campuran antara protein hewani dan nabati. Makanan sumber protein hewani mengandung kalsium, zat besi, seng serta vitamin D yang lebih mudah diserap daripada yang dari tumbuhan.⁷⁹ Protein kedelai berperan dalam menurunkan kadar kolesterol dalam darah, hal ini telah banyak dilakukan penelitiannya. Metaanalisis yang dilakukan oleh Anderson tahun 1995 yang memberikan 31-47 gram protein kedelai dapat menurunkan kolesterol total 9,3% dan LDL 12,9%. Pada tahun 1999, Food and Drug Administration menyatakan diet dengan rendah asam lemak jenuh dan kolesterol serta ditambah dengan protein kedelai sebanyak minimal 25 gram/hari dapat menurunkan risiko penyakit jantung.^{80, 81}

5.3.4. Asupan lemak berdasarkan *food recall* 1x24 jam

Rerata asupan lemak subyek pada minggu 0 adalah $20,55 \pm 10,65\%$ tergolong kategori cukup, sedangkan minggu IV dan VIII mengalami peningkatan menjadi $26,20 \pm 7,08\%$ dan $34,54 \pm 15,06\%$, yang tergolong kategori lebih. Asupan lemak pada minggu IV dan VIII yang dibandingkan dengan minggu 0 mengalami peningkatan secara bermakna sebesar $5,65 \pm 10,90\%$ dan $13,99 \pm 16,84$.

Peningkatan asupan lemak minggu IV dan VIII diduga terjadi karena asupan diet yang tidak dikontrol selama penelitian, adanya penambahan asupan lemak sebanyak 13,62 gram/60 gram bubuk susu kedelai, selain itu subyek lebih banyak mengonsumsi makanan hewani daripada nabati dan yang diolah dengan digoreng.

5.3.5. Asupan SAFA, MUFA, PUFA berdasarkan *food recall* 1x24 jam

Rerata asupan SAFA subyek mulai dari minggu 0, IV dan VIII terus meningkat dan masuk kategori lebih, yaitu $8,91 \pm 5,57\%$, $10,60 \pm 3,36\%$, dan $12,03\%$ dengan nilai minimum 2,70% dan maksimum 33,26%. Asupan SAFA pada minggu IV meningkat namun tidak bermakna yaitu $1,68 \pm 5,88\%$, sedangkan

pada minggu VIII terjadi peningkatan yang bermakna dibandingkan minggu 0 yaitu $4,44 \pm 7,97\%$.

Asam lemak jenuh dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah, terutama yang mempunyai panjang atom karbon 12-16, yaitu asam miristat (C14:0) dan asam palmitat (C16:0). Bila asam lemak jenuh meningkat kadarnya dalam membran sel hati menyebabkan berkurangnya sintesis reseptor LDL, sehingga pembersihan kolesterol LDL dari sirkulasi berkurang. Penelitian yang dilakukan oleh Hu FB, dkk, 1999, membuktikan bahwa asam lemak jenuh rantai panjang (12:0, 14:0, 16:0, 18:0) berhubungan dengan meningkatnya kadar kolesterol total dan LDL, sedangkan asam lemak jenuh rantai pendek atau sedang, tidak mempengaruhi kadar kolesterol darah. Tingginya konsumsi makanan yang mengandung asam lemak jenuh, seperti daging merah dan produk susu meningkatkan risiko hiperkolesterolemia dibandingkan dengan mengonsumsi unggas, ikan dan produk susu yang rendah lemak.^{78,82}

Rerata asupan MUFA minggu 0, IV dan VIII kurang dari yang dianjurkan oleh NCEP ATP III 2001 dan PERKENI 2005, yaitu $5,62 \pm 3,12\%$, $5,31 \pm 1,61$ dan $7,59 \pm 3,69\%$. Asupan MUFA pada minggu IV yang dibandingkan dengan minggu 0 mengalami penurunan namun tidak bermakna sebesar $0,31 \pm 3,45\%$, namun pada minggu VIII meningkat secara bermakna sebesar $1,97 \pm 5,01\%$. Rerata asupan PUFA minggu 0 juga kurang dari yang dianjurkan, sedangkan minggu IV dan VIII cukup, yaitu $4,06\%$, $5,13 \pm 2,20\%$ dan $8,05 \pm 4,83\%$. Asupan PUFA pada minggu IV mengalami peningkatan namun tidak bermakna, bila dibandingkan dengan minggu 0, sebesar $0,76 \pm 2,72\%$. Pada minggu VIII, asupan PUFA meningkat secara bermakna, bila dibandingkan dengan minggu 0 yaitu $3,68 \pm 4,99\%$.

Monounsaturated fatty acid (MUFA) dan PUFA omega-6 mempunyai efek dapat menurunkan kolesterol total dan LDL dalam darah. Asam lemak tidak jenuh ini meningkatkan ekspresi gen reseptor LDL, sehingga kadar LDL dalam sirkulasi dapat berkurang. Efek PUFA omega-3 terhadap kadar kolesterol darah masih terdapat kontroversi, beberapa penelitian menyatakan dapat menurunkan kadar kolesterol total dan LDL, namun yang lainnya tidak dapat membuktikan. Penelitian oleh Raghu dan Venkaten, 2008 yang memberikan omega-3 dalam

bentuk minyak ikan 1 gram/hari dalam kapsul selama dua minggu dapat menurunkan kadar kolesterol total 10% dan LDL 13%. Scafer EJ, 2002 menyatakan rasio omega 6 : omega 3 yang penting dalam mencegah penyakit kardiovaskuler adalah 4 : 1, sedangkan menurut NIH, 1999 2 : 1 – 3 : 1^{78, 83, 84}

5.3.6. Asupan Serat berdasarkan *food recall* 1 x 24 jam

Asupan serat subyek pada minggu IV dan VIII meningkat secara bermakna dibandingkan pada minggu 0, sebesar $5,67 \pm 4,02\%$ dan $6,40 \pm 3,45\%$, namun rerata asupan harian serat subyek minggu 0, IV, dan VIII menunjukkan lebih rendah dari yang dianjurkan oleh NCEP ATP III 2001 atau PERKENI, yaitu $6,16 \pm 3,22$ gram/hari, $11,83 \pm 3,16$ gram/hari dan $12,56 \pm 1,76$ gram/hari. Serat mempunyai efek hipokolesterolemia. Diet yang kaya serat, terutama serat larut, atau beberapa jenis serat yang ditambahkan dalam makanan (*guar, psilium, oats, dll*) dapat menurunkan kadar kolesterol LDL, namun tidak mempengaruhi kadar kolesterol HDL.⁷⁸ *American Heart Association* (AHA), tahun 2000 dan 2006 menganjurkan untuk makan buah dan sayur sebanyak lima sampai dengan sembilan porsi setiap hari dalam mencegah risiko penyakit kardiovaskuler, karena sayur dan buah banyak mengandung zat gizi dan serat, selain itu juga rendah kalori. *American Heart Association* juga menganjurkan banyak mengonsumsi polisakarida dibandingkan monosakarida dan disakarida. Bahan makanan serat, seperti *whole grains* dijadikan sumber kalori utama dalam diet serta dianjurkan juga mengonsumsi kacang-kacangan. Rekomendasi asupan serat oleh AHA adalah ≥ 25 gram/hari.^{85, 86}

5.3.7. Pola asupan kolesterol berdasarkan FFQ semikuantitatif dan asupan kolesterol berdasarkan *food recall* 1 x 24 jam

Pola asupan kolesterol subyek, telah sesuai dengan yang dianjurkan oleh NCEP ATP III 2001 dan PERKENI 2005, yaitu $155,96 \pm 73,86$ mg. Rerata asupan harian kolesterol minggu 0 dan IV juga sudah sesuai bila dibandingkan dengan anjuran, yaitu $196,38 \pm 190,11$ mg dan $145,96 \pm 76,41$ mg, namun pada minggu VIII meningkat menjadi $201,35 \pm 118,99$ mg. Asupan kolesterol pada minggu IV dibandingkan dengan minggu 0 mengalami penurunan namun tidak bermakna

yaitu $50,42 \pm 197,84$ mg, sedangkan pada minggu VIII mengalami peningkatan kembali secara tidak bermakna, bila dibandingkan minggu 0 sebesar $4,96 \pm 228,97$ mg. Kecenderungan peningkatan asupan kolesterol pada minggu VIII diduga karena pada penelitian ini, diet sehari-hari tidak dikontrol, dengan tujuan agar hasil penelitian ini terjadi karena pengaruh bahan suplementasi susu kedelai, tanpa pengaturan diet secara ketat.

Kolesterol dalam darah diperoleh dari sintesis endogen dan asupan sehari-hari, terutama telur, daging merah dan produk susu yang mengandung lemak. Makanan tersebut meningkatkan kadar kolesterol total dan LDL, terutama bila dikonsumsi dalam jumlah tinggi dan bersama dengan makanan yang mengandung asam lemak jenuh tinggi.⁸⁷ Penelitian yang dilakukan Lichtensein, dkk, 1994 yang membandingkan pemberian makanan sumber kolesterol yang ditambahkan dengan asam lemak jenuh dan asam lemak tidak jenuh sebanyak 20% dari total kalori, yaitu 1,3 kuning telur/hari yang ditambahkan daging sapi yang berlemak dan dengan yang ditambahkan minyak jagung. Hasilnya, yang ditambahkan dengan minyak jagung, meningkatkan kolesterol LDL 8% dan dengan daging sapi yang berlemak 11%. Disimpulkan bahwa jenis asam lemak yang dimakan bersama dengan makanan yang mengandung kolesterol mempengaruhi besarnya peningkatan kadar kolesterol LDL. Diet yang dianjurkan adalah kolesterol ≤ 200 mg/hari dengan asam lemak jenuh $< 7\%$, akan menurunkan kolesterol LDL sebanyak 15-20%.^{83, 88}

5.3.8. Pola asupan isoflavon berdasarkan FFQ semikuantitatif dan asupan isoflavon berdasarkan *food recall* 1x24 jam

Pola asupan isoflavon subyek adalah $46,23 \pm 73,86$ mg, sedangkan asupan isoflavon minggu 0, IV dan VIII adalah 8,20 mg, $61,45 \pm 12,46$ mg dan $66,22 \pm 22,35$ mg. Asupan isoflavon minggu IV dan VIII tersebut meningkat secara bermakna bila dibandingkan dengan minggu 0, yaitu $47,82 \pm 13,37$ mg dan $52,39 \pm 23,20$ mg.

Bahan makanan sumber isoflavon yang sering dikonsumsi subyek adalah tahu, tempe, teh dan kacang-kacangan. Pada perhitungan asupan harian isoflavon minggu 0, hanya menghitung nilai isoflavon yang terdapat dalam makanan yang

dimakan satu hari sebelum wawancara, sedangkan pada minggu IV dan VIII menghitung juga nilai isoflavon yang didapat dari suplementasi susu bubuk kedelai. Penilaian kandungan isoflavon pada susu bubuk kedelai dihitung secara manual dengan menggunakan tabel sumber bahan makanan isoflavon *COT Working Group on Phytoestrogen*, tahun 2008 dan didapatkan jumlahnya 99 mg/60 gram susu bubuk kedelai. Jumlah kandungan isoflavon pada penelitian ini lebih besar bila dibandingkan dengan kandungan isoflavon pada penelitian Juweni, 2000, yang memberikan suplementasi formula tempe yang mengandung 0,59 mg isoflavon/100 gr. Bila dibandingkan dengan penelitian Wangen, dkk dan Hermansen, dkk yang memberikan suplementasi protein kedelai dengan kandungan isoflavon sampai dengan 132 mg/hari dan 165 mg/hari, maka kandungan isoflavon pada penelitian ini lebih rendah.

Keterbatasan FFQ semikuantitatif

Metode FFQ semikuantitatif digunakan untuk melihat pola rerata asupan makanan yang menggambarkan kebiasaan makan dalam jangka waktu lama (dalam penelitian ini, selama satu bulan). Metode ini mempunyai beberapa kekurangan antara lain adanya kemungkinan subyek penelitian tidak mengatakan porsi makanan yang dimakan secara tepat karena lupa, adanya perbedaan persepsi dalam porsi makanan antara pewawancara dan subyek penelitian.⁸⁹

5.4. Pemeriksaan hasil laboratorium kolesterol LDL dan HDL

Kadar Kolesterol LDL, HDL dan rasio LDL terhadap HDL

Bubuk susu kedelai merupakan salah satu produk olahan kacang kedelai, yang mengandung beberapa komponen yang dapat mempengaruhi kadar kolesterol LDL dan HDL. Komponen tersebut diantaranya adalah protein, asam lemak esensial, serat dan isoflavon.

Mekanisme protein dan isoflavon dalam menurunkan kadar kolesterol LDL berhubungan dengan *sterol regulatory element binding protein* (SREBP) yang menyebabkan terjadinya ekspresi gen reseptor LDL, selain itu, isoflavon juga mempunyai mekanisme yang lain, seperti berikatan dengan reseptor estrogen dan menjadi ligan dari peroxisome-proliferator activated receptor (PPAR).

Asam lemak esensial yang ada dalam kacang kedelai adalah asam lemak tidak jenuh linoleat dan alfa-linolenat. Mekanisme kerja kedua asam lemak tersebut adalah menjadi ligan dari *liver x receptor* (LXR) dan PPAR. Heterodimer LXR dengan RXR menyebabkan terjadinya ekspresi gen enzim *cyp7a1*, enzim yang mengubah kolesterol menjadi garam empedu serta transporter ABCA 1 dan ABCG 1, sebagai pembawa kolesterol keluar dari makrofag dan usus halus. Asam lemak esensial mempengaruhi PPAR sama seperti isoflavon.

Serat kacang kedelai mengandung serat larut dan tidak larut. Serat larut ini yang berperan dalam menurunkan kolesterol, yaitu dengan mengikat kolesterol dan garam empedu.

Penelitian ini menunjukkan bahwa dengan pemberian bubuk susu kedelai sebanyak 2 x 30 g/hari, dibandingkan dengan minggu 0 (sebelum mulai perlakuan), pada minggu IV dapat menurunkan secara bermakna ($p < 0,05$) kadar kolesterol LDL sebesar $13,53 \pm 21,89$ mg/dL ($8,59 \pm 17,31\%$) dan minggu VIII menurun sebesar $11,63 \pm 16,30$ mg/dL ($7,81 \pm 11,32\%$). Penurunan yang terjadi pada minggu VIII lebih rendah daripada minggu IV, hal ini dapat disebabkan asupan diet setiap subyek tidak diatur dan dikontrol secara ketat, terlihat dari rerata asupan kolesterol dan asam lemak jenuh yang semakin meningkat pada minggu VIII. Penurunan kadar kolesterol LDL pada penelitian ini lebih besar dibandingkan dengan penelitian Wangen, dkk, 2001, yang memberikan bubuk ekstrak protein kedelai sebanyak 85 gram/hari dengan ditambahkan isoflavon 132 mg/hari. Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan pemberian suplemen, dimana pada penelitian ini memberikannya dalam bentuk bubuk kedelai, sehingga masih mengandung banyak komponen yang secara bersama-sama bekerja menurunkan kadar kolesterol LDL. Sedangkan pada penelitian Wangen, dkk, memberikan ekstrak protein sebagai komponen utamanya yang ditambahkan isoflavon, tanpa kandungan serat. Dibandingkan dengan hasil penelitian Hermansen, dkk, 2001, yang memberikan 50 gram/hari ekstrak protein kedelai ditambah dengan 20 gram/hari serat dan 165 mg/hari isoflavon, hasil penelitian ini lebih rendah. Hal ini dapat disebabkan oleh jumlah serat dan isoflavon yang terkandung dalam suplemen bubuk susu kedelai ini lebih sedikit, yaitu mengandung serat sebesar 3 gram/hari, sedangkan kandungan isoflavon sebesar 99 mg/hari, yang didapat dari

perhitungan berdasarkan tabel sumber bahan makanan isoflavon *COT Working on Phytoestrogen*, 2008.

Penelitian ini menunjukkan hasil adanya penurunan pada kadar kolesterol HDL, namun tidak bermakna. Penurunan kadar kolesterol HDL pada minggu IV dengan minggu 0 adalah $0,68 \pm 4,67$ mg/dL ($1,49 \pm 9,07\%$) dan minggu VIII dibandingkan dengan minggu 0 sebesar $2,00 \pm 5,18$ mg/dL ($3,44 \pm 9,02\%$). Penurunan yang tidak bermakna tersebut menunjukkan dengan pemberian bubuk susu kedelai 2×30 g/hari selama delapan minggu, tidak terlalu mempengaruhi kadar kolesterol HDL dan cenderung menjaga agar nilainya tetap. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Wangen, dkk, dan Hermansen, dkk, yang menunjukkan perubahan kadar kolesterol HDL yang tidak bermakna.

Rasio kolesterol LDL terhadap HDL minggu IV dengan minggu 0 menunjukkan penurunan yang bermakna ($p < 0,05$), sebesar $7,03 \pm 16,82\%$, sedangkan antara minggu VIII dengan minggu 0 terdapat penurunan namun tidak bermakna, yaitu sebesar $4,04 \pm 12,25\%$. Perbedaan yang tidak bermakna pada minggu VIII dengan minggu 0, dapat terjadi karena adanya peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan HDL yang lebih besar daripada minggu IV. Rasio LDL dengan HDL merupakan salah satu indikator untuk mengetahui kemungkinan terjadinya aterosklerosis, dengan adanya penurunan rasio LDL dengan HDL pada penelitian ini, risiko subyek penelitian mengalami aterosklerosis menurun. Penelitian Wangen, dkk serta Hermansen, dkk, juga menunjukkan hasil penurunan yang bermakna pada rasio kolesterol LDL terhadap HDL, yaitu sebesar 8% dan 12%.

Persentasi jumlah subyek penelitian yang mempunyai kadar kolesterol LDL dalam kategori tinggi dan *borderline* tinggi di minggu IV dibandingkan dengan minggu 0 menurun, yaitu 10,5% dan 47,4% menjadi kategori tinggi 0% dan *borderline* tinggi 31,6%. Pada minggu VIII dibandingkan dengan minggu 0, terjadi peningkatan persentasi jumlah subyek penelitian yang masuk kategori tinggi menjadi 5,3% dan *borderline* tinggi 42,1%. Sebagian besar ($> 50\%$) subyek penelitian memiliki kadar kolesterol HDL yang optimal pada minggu 0, IV dan VIII, yaitu antara 40 – 60 mg/dL, sedangkan rasio kolesterol LDL terhadap HDL yang terbanyak pada minggu 0, IV dan VIII menunjukkan risiko terjadi

aterosklerosis sebesar 0,5. Hasil sebaran subyek terhadap kadar kolesterol menunjukkan dengan pemberian bubuk susu kedelai 2 x 30 g/hari selama delapan minggu, sebagian besar subyek mempunyai risiko terkena aterosklerosis rendah.

Kolesterol total terdiri dari 60 – 70% kolesterol LDL dan 20 – 30% kolesterol HDL. Kolesterol LDL yang meningkat > 100 mg/dL akan meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis. Pada kategori mendekati optimal (100 – 129 mg/dL) aterogenesis sudah dapat terjadi, dan mulai kategori *borderline* tinggi (130 – 159 mg/dL) sampai selanjutnya, aterogenesis terjadi secara bermakna. Kadar kolesterol HDL yang tinggi mengurangi risiko aterosklerosis. Data epidemiologi menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol HDL sebesar 1% akan meningkatkan risiko aterosklerosis sebesar 2 – 3 %. Dalam penelitian ini, kadar HDL menurun namun tidak bermakna dan masih dalam batas normal, sehingga diharapkan tidak meningkatkan risiko aterosklerosis. Beberapa faktor penyebab yang dapat menurunkan kadar kolesterol HDL diantaranya kadar serum trigliserida yang tinggi, kelebihan berat badan dan obesitas, aktivitas fisik yang kurang, merokok, asupan karbohidrat yang tinggi (> 60% dari total kalori), penyakit diabetes tipe 2, serta faktor genetik.¹⁶

5.5. Jumlah Asupan dan Kepatuhan konsumsi bubuk susu kedelai

Susu kedelai baik dalam bentuk cair atau bubuk telah umum dikenal di Indonesia. Bubuk susu kedelai yang digunakan ini pada penelitian ini mengandung protein 36,5 gram/100gram, karbohidrat 31,5 gram/100gram, lemak 22,7 gram/100gram dan serat 3 gram/30 gram. Selain itu juga mengandung isoflavon sebesar ± 99 mg/hari, yang dihitung secara manual berdasarkan *COT Working Group on Phytoestrogen*. Pada penelitian ini, memberikan bubuk susu kedelai sebanyak 2 x 30 g/hari. Penelitian-penelitian yang telah dilakukan, umumnya menggunakan bubuk ekstrak protein kedelai. Dosis 60 gram/hari ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Sirtori, tahun 1979 dan hampir sama dengan Hermansen, dkk, tahun 2001 yang memberikan 50 gram/hari, namun dengan bentuk bubuk yang berbeda. Asupan bubuk susu kedelai pada penelitian ini pada minggu VIII terdapat perbedaan penurunan sebesar 30 g dibandingkan

pada minggu IV. Hal ini dapat terjadi karena subyek penelitian yang sering lupa atau sudah mulai bosan mengonsumsi suplemen bubuk susu kedelai.

Tiga jenis bubuk kedelai, diantaranya tinggi lemak, rendah lemak (mengandung 1/3 lemak dari jenis tinggi lemak) dan tanpa lemak (yang mengandung lemak dalam jumlah yang dapat diabaikan). Bubuk kedelai merupakan produk kacang kedelai yang kaya protein, serat, asam lemak esensial serta komponen bioaktif, seperti isoflavon, selain itu tidak mengandung kolesterol. Jumlah protein dalam bubuk kedelai dibandingkan dengan jenis bubuk lainnya, yaitu bubuk kedelai tinggi lemak mengandung 40% protein, rendah lemak mengandung 52% protein, tanpa lemak mengandung 55% protein, bubuk *whole wheat* mengandung 16% protein dan bubuk *enriched white* mengandung 12% protein. Hal ini membuktikan bahwa bubuk kedelai mengandung tinggi protein.⁹⁰

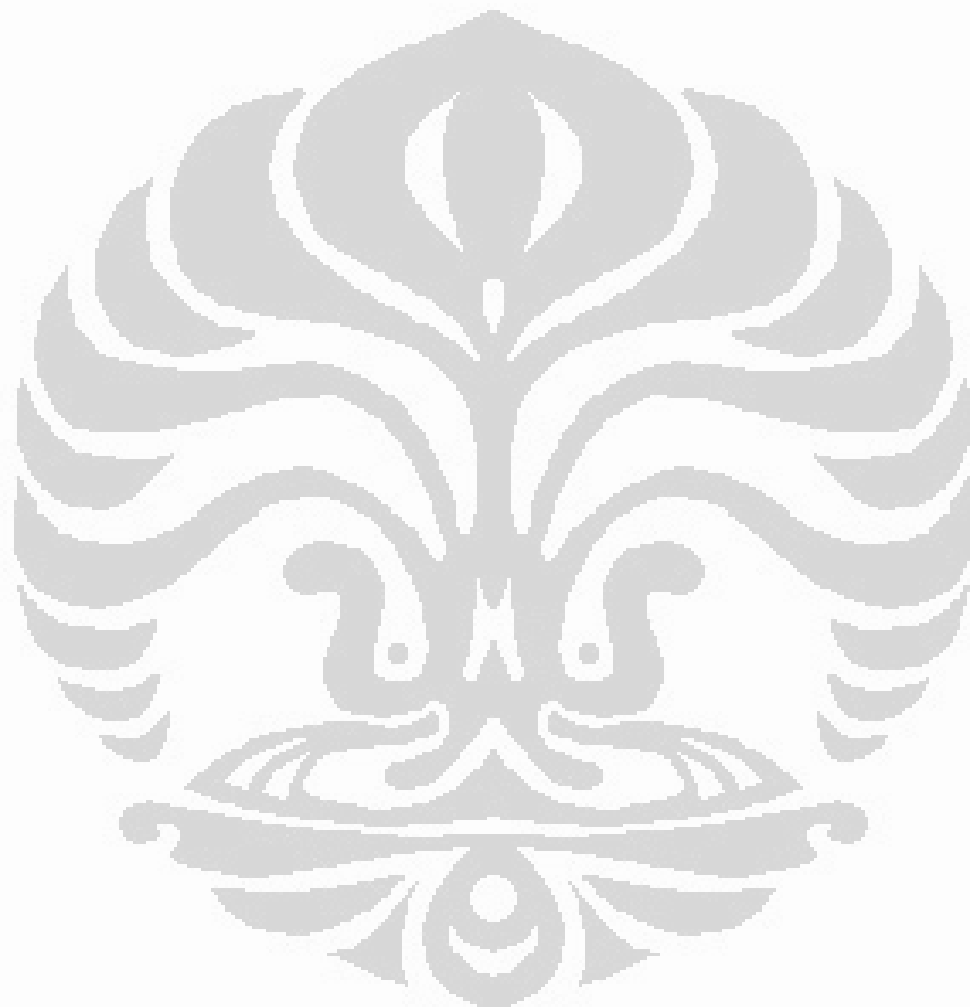
Sembilan belas subyek penelitian yang mengikuti penelitian sampai selesai, terdapat beberapa orang yang mengeluh mual dan kembung pada awal suplementasi bubuk susu kedelai, namun selanjutnya (mulai minggu ke-2) setelah terbiasa mengonsumsi susu bubuk kedelai, semua keluhan tersebut menghilang.

Kepatuhan subyek dalam mengonsumsi bubuk susu kedelai dinilai baik (> 70%). Keseluruhan subyek mengonsumsi suplementasi bubuk susu kedelai mempunyai nilai median 91,96% dengan nilai minimum 74,11% dan maksimum 99,11%, dengan nilai median jumlah asupan susu bubuk kedelai 3090 gram, asupan minimumnya 2490 gram dan maksimumnya 3330 gram. Pada penelitian ini, digunakan batasan kepatuhan baik, bila mengonsumsi bubuk susu kedelai di atas 70% karena dengan dosis tersebut masih dapat memberikan pengaruh terhadap perubahan kadar kolesterol LDL maupun HDL dalam waktu delapan minggu.

Keunggulan Penelitian

Penelitian ini juga mempunyai keunggulan selain keterbatasan-keterbatasannya. Keunggulannya antara lain produk yang digunakan sebagai bahan suplementasi merupakan bahan lokal yaitu bubuk susu kedelai, dimana kacang kedelai dan produknya telah banyak dikenal dan dikonsumsi oleh

masyarakat Indonesia. Selain itu, pada penelitian ini dapat menunjukkan dengan mengonsumsi bubuk susu kedelai tanpa dilakukan pengaturan aktivitas fisik dan asupan makanan sehari-hari, dapat menurunkan secara bermakna kolesterol LDL.



BAB VI

RINGKASAN, SIMPULAN DAN SARAN

RINGKASAN

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu faktor risiko yang dapat dialami oleh wanita yang memasuki masa menopause, yang disebabkan oleh penurunan kadar hormon estrogen. Peningkatan kolesterol LDL dan penurunan kolesterol HDL dapat menimbulkan aterosklerosis, yang meningkatkan risiko terjadinya penyakit pada pembuluh darah. Isoflavon merupakan salah satu senyawa fitoestrogen yang terdapat dalam tumbuhan, antara lain kacang kedelai, yang mempunyai struktur dan fungsi mirip dengan estrogen, sehingga dapat digunakan untuk mengurangi keluhan-keluhan yang timbul pada saat menopause, salah satunya mengurangi kadar kolesterol dalam darah. Beberapa penelitian terdahulu, dengan pemberian isoflavon bersama dengan protein kedelai dapat menurunkan kadar kolesterol LDL secara bermakna, namun dengan pemberian isoflavon bentuk murni, hasilnya tidak bermakna menurunkan kolesterol LDL. Komponen lain kacang kedelai yang dapat menurunkan kadar kolesterol adalah protein, asam lemak esensial dan serat.

Isoflavon menurunkan kolesterol dengan bekerja seperti estrogen, dan mengaktifkan SREBP, sehingga terjadi transkripsi reseptor LDL. Protein kedelai juga bekerja dengan mengaktifkan SREBP. Isoflavon dan asam lemak esensial dapat menjadi ligan PPAR, yang menimbulkan transkripsi gen apo A1, selain itu asam lemak esensial juga dapat menjadi ligan dari LXR, sehingga terjadi transkripsi gen enzim Cyp 7a1. Serat bekerja dengan mengikat kolesterol dan garam empedu yang selanjutnya dibuang melalui feses.

Penelitian ini merupakan uji klinis *one-group pretest-posttest design*. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui apakah susu bubuk kedelai dapat membantu menurunkan kadar kolesterol LDL dan meningkatkan kadar kolesterol HDL pada wanita perimenopause sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis.

Penelitian ini dilakukan di Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, sejak bulan November 2007 sampai Juli 2008.

Setelah melewati seleksi, diperoleh 21 subyek penelitian yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan. Selama penelitian didapatkan dua orang subyek penelitian *drop-out*, maka sampai akhir penelitian didapatkan 19 orang yang mengikuti penelitian secara lengkap.

Data yang diperoleh dari hasil wawancara meliputi data demografi, kebiasaan makan, dan asupan makan per hari. Selain itu dilakukan pemeriksaan fisik, antropometri (berat badan dan tinggi badan), serta pemeriksaan laboratorium meliputi kadar kolesterol LDL dan HDL. Hasil data demografi penelitian ini adalah rerata umur subyek penelitian $49,16 \pm 2,97$ tahun dan sebagian besar subyek berpendidikan rendah. Indeks massa tubuh subyek penelitian pada minggu 0, IV dan VIII masuk kategori berisiko, yaitu antara 23 sampai $24,9 \text{ kg/m}^2$.

Pola asupan isoflavon sebesar $46,23 \pm 20,02 \text{ mg}$, dan kolesterol $< 200 \text{ mg/hari}$, sesuai dengan anjuran NCEP-ATP III 2001 dan PERKENI 2005. Berdasarkan data asupan makan per hari, asupan energi pada minggu 0 dan IV $< 80\%$ KET dan pada minggu VIII $80-120\%$ KET. Asupan karbohidrat minggu 0, IV dan VIII $< 50\%$ KET, asupan protein minggu 0 $< 10\%$ KET, minggu IV meningkat antara $10-15\%$ KET dan minggu VIII menjadi $> 15\%$ KET, asupan lemak minggu 0 antara $20-25\%$ KET, sedangkan minggu IV dan VIII meningkat menjadi $> 25\%$ KET. Pada minggu 0 dan IV, asupan kolesterol $< 200 \text{ mg/hari}$, dan meningkat minggu VIII $> 200 \text{ mg/hari}$. Asupan SAFA pada minggu 0, IV dan VIII $> 7\%$ KET, sedangkan MUFA dan PUFA $< 10\%$ KET. Asupan serat minggu 0, IV dan VIII $< 20 \text{ g/hari}$, asupan isoflavon minggu 0, IV dan VIII terus meningkat, yaitu dari $8,20 \text{ mg}$ menjadi $61,45 \pm 12,46 \text{ mg}$ dan $66,22 \pm 22,35 \text{ mg}$.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan perbedaan penurunan bermakna kolesterol LDL serum minggu IV terhadap minggu 0, yaitu $13,53 \pm 21,89 \text{ mg/dL}$ ($8,59 \pm 17,31\%$), dan minggu VIII terhadap minggu 0, yaitu $11,63 \pm 16,30 \text{ mg/dL}$ ($7,81 \pm 11,32\%$). Kolesterol HDL minggu IV dan VIII terhadap minggu 0 menunjukkan penurunan namun tidak bermakna, sedangkan rasio kolesterol LDL terhadap HDL minggu IV terhadap minggu 0 menunjukkan perbedaan penurunan yang bermakna sebesar $0,22 \pm 0,42 \text{ mg/dL}$ ($7,03 \pm 16,82\%$), namun pada minggu VIII terhadap minggu 0 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Kepatuhan subyek penelitian mengonsumsi bubuk susu kedelai adalah 91,96% dengan nilai median jumlah susu bubuk yang dikonsumsi 3090 gram.

SIMPULAN

Pada penelitian efek bubuk susu kedelai terhadap kadar kolesterol LDL dan HDL serum pada wanita perimenopause dengan hiperkolesterolemia ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian suplementasi bubuk susu kedelai sebesar 2 x 30 gram/hari selama delapan minggu, dapat menurunkan kadar kolesterol LDL serum pada minggu IV dan VIII perlakuan. Berarti hipotesis 1 diterima
2. Terdapat penurunan kadar kolesterol HDL namun tidak bermakna pada minggu IV dan VIII, setelah pemberian bubuk susu kedelai 2 x 30 g/hari selama 8 minggu. Berarti hipotesis 2 ditolak.
3. Tidak terdapat perbedaan penurunan rasio LDL terhadap HDL yang bermakna setelah pemberian suplementasi bubuk susu kedelai 2 x 30 gram/hari selama delapan minggu, namun pada minggu keempat, terdapat penurunan yang bermakna. Berarti hipotesis 3 ditolak.

Rerata usia subyek adalah $49,16 \pm 2,97$ tahun dengan tingkat pendidikan rendah yang terbanyak, yaitu 52,6%. Rerata IMT subyek pada minggu 0, minggu IV dan VIII masuk kategori berisiko yaitu 23 – 24,9 kg/m². Asupan kalori minggu 0 & IV tergolong dalam kategori kurang, sedangkan minggu VIII meningkat menjadi kategori cukup. Asupan karbohidrat subyek terus meningkat, namun masih tergolong kategori kurang. Asupan protein pada minggu 0 tergolong kategori kurang, sedangkan minggu IV dan VIII sudah sesuai anjuran dari NCEP ATP III-2001. Asupan lemak minggu 0 termasuk kategori cukup, namun meningkat pada minggu IV dan VIII menjadi lebih dari yang dianjurkan. Asupan SAFA pada minggu 0, IV dan VIII terus meningkat dan tergolong kategori lebih, asupan MUFA minggu 0, IV dan VIII tergolong kategori kurang, walaupun terdapat peningkatan pada minggu VIII. Asupan PUFA pada minggu 0 juga kurang dari yang dianjurkan, namun minggu IV dan VIII meningkat menjadi cukup. Asupan serat minggu 0, IV dan VIII masuk kategori kurang. Rerata asupan kolesterol

minggu 0 dan IV telah sesuai anjuran, namun minggu VIII sedikit meningkat, asupan isoflavon juga meningkat dari minggu 0, IV dan VIII.

Asupan zat gizi yang cenderung meningkat pada minggu IV dan VIII dibandingkan minggu 0, menunjukkan bahwa zat gizi yang terkandung dalam bubuk susu kedelai meningkatkan asupan sehari-hari subyek.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan desain standar baku emas yaitu *Randomized Controlled Trial* (RCT) dengan menggunakan hasil penelitian ini sebagai data awal, menggunakan kriteria kolesterol LDL sebagai kriteria penerimaan, kelompok kontrol sebagai pembanding, teracak ganda, serta pemberian plasebo pada kelompok kontrol.
2. Perlu dilakukan analisis kandungan isoflavon pada penelitian-penelitian selanjutnya, serta dalam bahan makanan sumber Indonesia, dengan metode kromatografi
3. Mengonsumsi secara rutin bahan makanan kacang kedelai dan produknya, mengingat kacang kedelai mengandung zat gizi dan non gizi yang banyak manfaatnya bagi kesehatan, termasuk dalam menurunkan kadar kolesterol serum.
4. Wanita yang telah memasuki masa menopause lebih mengatur asupan makanan sehari-hari secara seimbang dan seperti yang dianjurkan oleh NCEP ATP III-2001 atau PERKENI-2005, serta lebih banyak mengonsumsi bahan makanan nabati, antara lain kacang kedelai dan produknya. Selain itu juga melakukan olahraga aerobik secara rutin, sehingga dapat mencegah hiperkolesterolemia.

SUMMARY, CONCLUSIONS AND SUGGESTIONS

SUMMARY

Hypercholesterolemia is one of the risk factors of accelerated atherosclerosis in perimenopausal women, caused by the cessation of estrogen secretion. Increment of LDL cholesterol and decrement of HDL cholesterol, may lead to atherosclerosis. Isoflavone is one of the phytoestrogen substances in plant, such as soybean. Because of its similarity in structure, isoflavone may function as estrogen in reducing blood cholesterol levels. Previous studies showed that isoflavone and soy protein may decrease LDL cholesterol, but isoflavone extracts alone, cannot reduce LDL cholesterol significantly. Other components of soy bean that have the ability to reduce cholesterol level are protein, fatty acid and fiber.

Isoflavone reduce cholesterol levels by acting like estrogen, and activating SREBP, that trigger LDL receptor transcription . Isoflavon and essential fatty acid can act as a PPAR ligand to regulate gene transcription of apo A1. Essential fatty acid can also act as a ligand for LXR ligand, regulating gene transcription of enzyme Cyp 7a1. Fiber binds cholesterol and bile acid and hence excrete them via feces.

This study was a one group pretest – posttest clinical experiment design. The objective of this study was to prove that soy milk powder could reduce atherosclerosis risk by decreasing LDL cholesterol levels and increasing HDL cholesterol levels in perimenopausal women. The study was conducted at the Department of Nutrition, Faculty of Medicine University of Indonesia, Jakarta from November 2007 to July 2008,. During the study, among the 21 subjects who fulfilled the criterias, 2 subjects were dropped out, therefore only 19 persons was able to complete the study.

The data collected were demography, dietary habit, anthropometry (weight and height) and laboratory (LDL and HDL cholesterol levels). The results of the study showed that the average age of subjects were 49.16 ± 2.97 years old and most of them were low educated. The body mass index of the subjects at baseline and at the 4th and 8th week were between 23 to 24.9 kg/m², which were categorized as risky.

The average intake of isoflavone was 46.23 ± 20.02 mg and cholesterol intake was less than 200 mg/ day. The intake of cholesterol was in accordance to NCEP – ATP III 2001 and PERKENI 2005. Based on dietary intake/day, the energy intake at baseline and on the 4th week were less than 80% of TER (total energy requirement) and on the 8th week were 80 – 120% of TER. The carbohydrate intake at baseline and on week 0 4 and 8 were less than 50% of TER and the intake of protein at baseline were less than 10% of TER, on week 4 increased between 10 – 15 % of TER and on week 8 become more than 25% of TER. The intake of fat at baseline was between 20 – 25% of TER, while on week 4, and 8 increased to 25%. At baseline and on week 4, the intake of cholesterol were less than 200 mg/day and increased to > 200mg/day on week 8. The intake of SAFA at baseline, week 4, and 8 were more than 7% of TER, while MUFA and PUFA were less than 10% of TER. The intake of fiber at baseline, week 4, and 8 were less than 20 mg, and the intake of isoflavone at baseline, week 4, and 8 were increased from 8.20 mg to 61.45 ± 12.46 mg and 66.22 ± 22.35 mg. The laboratory examination indicated significant decrement of LDL cholesterol levels of 13.53 ± 21.89 mg/dL ($8.59 \pm 17.31\%$) at week 4 and 11.63 ± 16.30 mg/dL ($7.81 \pm 11.32\%$) at week 8. HDL cholesterol levels decreased during the study, eventhough the changes were not significant. The ratio of LDL to HDL cholesterol on week 4 showed significant decreased of 0.22 ± 0.42 mg/dL ($7.03 \pm 16.82\%$), but on week 8 showed insignificant changes. The median consumption of soy milk were 3090 gram, with compliance of the subject to consume soy milk powder were 91.96 %.

CONCLUSIONS

The conclusions of the study of the effect of soy milk powder on LDL and HDL cholesterol levels of perimenopausal women were:

1. Consumption of soy milk powder 2 x 30 g/day for eight weeks could reduce LDL cholesterol serum.
2. HDL cholesterol levels did not show significant decrease, after supplementation of soy milk powder 2 x 30 g/d for eight weeks.

3. Ratio of LDL to HDL cholesterol did not show significant decrease, after consumption of soy milk powder 2 x 30 gram/day for eight weeks.

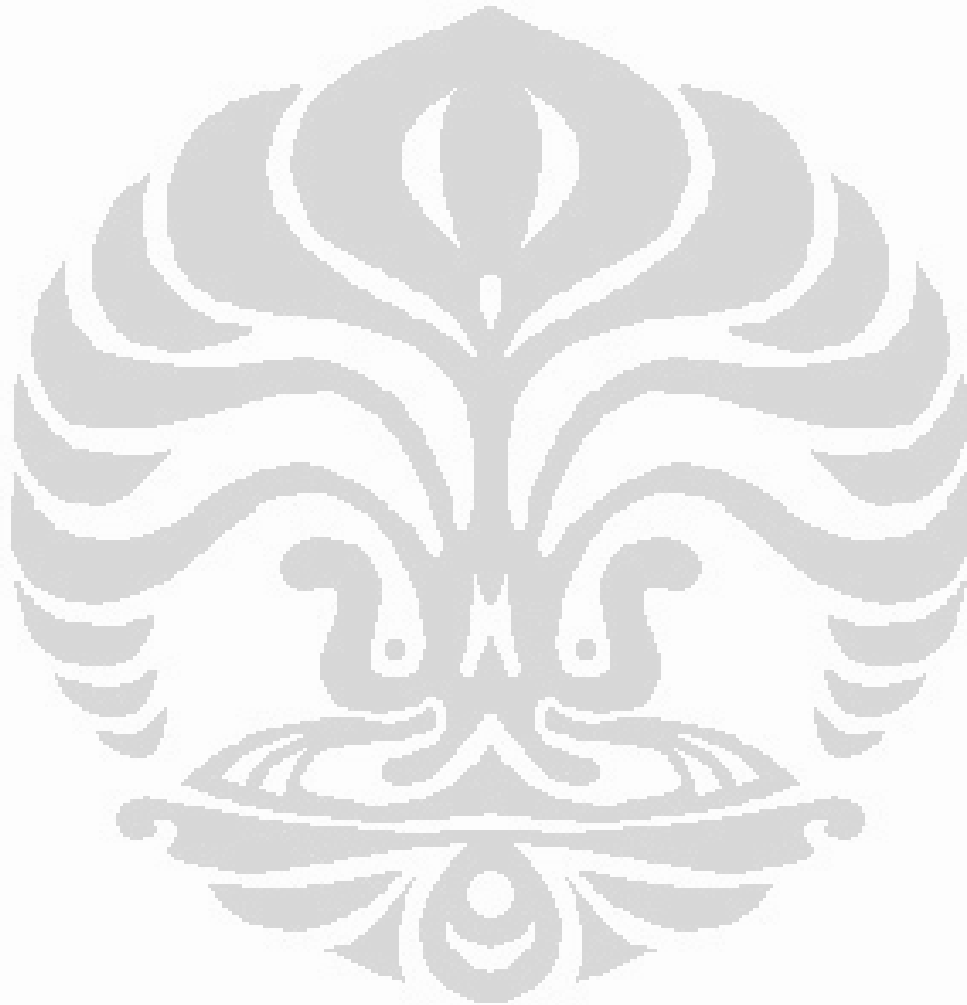
The average of subjects' age was $49,16 \pm 2,97$ years with the most comes from the lowest education level, which was 52,6%. The average of subjects' IMT on week 0, week IV and week VIII indicated a risky category, which was 23 – 24,9 kg/m². Calories intake on week 0 and week IV was categorized as low, however on week VIII it was increased to sufficient. Protein intake on week 0 was categorized as low, then on week IV and VIII it complies to NCEP ATP III-2001. Fat intake on week 0 was categorized as sufficient, however it was increased on week IV and VIII more than recommended. SAFA intake on week 0, IV and VIII was increasing and categorized as over, MUFA intake on week 0, IV and VIII was categorized as low, although there was an increase on week VIII. PUFA intake on week 0 was also less than recommended, but on week IV and VIII it had increased to sufficient. Fiber intake on week 0, IV and VIII was categorized as low. Average cholesterol intake on week 0 and IV was already as recommended, but it had slightly increased on week VIII, isoflavon intake had also increased on week 0, IV and VIII.

Nutrients intake that tends to increase on week IV and VIII compared to week 0, shows that the nutrients contained in soy milk powder increase the subjects daily intake.

SUGGESTIONS

1. Further study using gold standard design i.e., Randomized Controlled Trial (RCT) by using this study result as advance data, using LDL cholesterol criterion as an accepting criterion, control group, double blind, and using placebo for a control group needs to be conducted.
2. The composition of isoflavone in supplement used in future studies also in Indonesia food sources need to be further analyzed, by using cromathography method.
3. Soy beans and their products needs to be consumed regularly, because of their good nutrients content and bioactive components that are useful for health, as well as for reducing blood cholesterol levels.

4. Women who have entered menopausal period control the balance of daily food intake as recommended by NCEP ATP III-2001 or PERKENDI 2005, and consume more foods from plants such as soy and its products. They also do routine aerobics to prevent hypercholesterolemia.



DAFTAR PUSTAKA

1. Mathai K. Nutrition in the adult years. Dalam: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. Krause's Food Nutrition and Diet Therapy. 11th ed. USA: Saunders, 2004. hal 302-317.
2. Klein NA. Endocrine changes of the perimenopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1998; 41, 912-920.
3. Data Statistik Indonesia. "Angka Harapan Hidup". Diakses tanggal 3 Februari 2007 (<http://www.datastatistik-indonesia.com>)
4. Marks DB, Marks AD, Smith CM. Biokimia Kedokteran Dasar: Metabolisme kolesterol dan lipoprotein darah. Jakarta: EGC, 2000. hal. 512-544.
5. Sugano M. Nutritional implications of soy. Dalam: Sugano M, editor. Soy in Health and Disease Prevention. New York: Taylor & Francis Group, 2006. hal 1-16.
6. Gultekin E dan Yildiz F. Introduction to Phytoestrogens. Dalam: Yildiz F editor. Phytoestrogen in Functional Foods. New York: Taylor & Francis Group, 2006. hal 3-18.
7. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J of Clin Nutr* 2001; 73(2): 225-231
8. Hermansen K, Sondergaard M, Hoeie L, Carstensen M, Brock B. Beneficial effects of a soy based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetes subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 228-233
9. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-etherton PM. Dietary linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2004; 134: 2991-2997
10. Lo GS dan Cole TG. Soy cotyledon fiber products reduces plasma lipids. *Atherosclerosis* 1990; 82: 59-67
11. Mezei O. The effects of soy isoflavone on the PPAR α and PPAR γ pathways. Indiana: University of Notre Dame, 2004. Dissertation

12. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-2093.
13. Owen A, Roach PD, Abbey M. Regulation of low density lipoprotein receptor activity by estrogens and phytoestrogens in a hepG2 cell model. *Ann Nutr Metab* 2004; 48: 269-275.
14. Mullen E, Brown RM, Osborne TF, Shay NF. Soy isoflavone affects sterol regulatory element binding protein (SREBPs) and SREBP-regulated genes in hepG2 cells. *J Nutr* 2004; 134: 2942-2947.
15. Lovati MR, Manzoni C, Corsini A, Granata A, Frattini R, Fumagalli R, Sirtori CR. Low density lipoprotein receptor activity is modulated by soybean globulins in cell culture. *J Nutr* 1992; 122: 1971-1978.
16. Torres N, Villalvazo IT, Tovar AR. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in disease mediated by lipid disorders. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2006; 17; 6: 365-373.
17. Mangelsdorf DJ dan Zhang Y. Luxuries of lipid homeostasis: the unity of nuclear hormone receptors, transcription regulation, and cholesterol sensing. *Molecular interventions* 2002; 2: 78-84.
18. Fernandez ML dan West KL. Mechanism by dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J. Nutr* 2005; 135: 2075-2078.
19. Fava SL dan Micherone D. Regulation of apo A-I gene expression: mechanism of action estrogen and genistein. *J Lipid Res* 2004; 45: 106-112.
20. Schlenker ED. Carbohydrates. Dalam: Schlenker ED & Long S, editors. *Essentials of nutrition & diet therapy* 9th ed. Missouri: MOSBY Elsevier, 2007. hal: 29-45.
21. Dewell A, Hollenbeck CB, Bruce B. The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (1): 118 – 121.
22. Nikander E, Tiitinen A, Laitinen K, Tikkanen M, Ylirkorkala O. Effects of isolated isoflavonoids on lipids, lipoproteins, insulin sensitivity, and ghrelin

- in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (7): 3567 – 3572.
23. Thorp AA, Howe PRC, Mori TA, Coates AM, Buckley JD, Hodgson J, Mansour J, Meyer BJ. Soyfood consumption does not lower LDL cholesterol in either equol or nonequol producers. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (2): 298-304
 24. ENSA (The European Natural Soyfoods Manufacturers Association). All about soyfoods. Diunduh dari (<http://www.ensa-eu.org>). Diakses tanggal 14-8-2007
 25. Crouse JR, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitollins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2070-2076
 26. Owens D. The extended postprandial phase in diabetes. *Biochem. Soc. Trans* 2003; 31: 1085-1089
 27. Communication and Educational Technology Services (CETS). Soybean growth and development & management information for replant decisions. Diunduh dari: www.extension.umn.edu-distribution-cropsystems-images-5701f01.gif.mht. Diakses tanggal 6/10/2008
 28. Indonesian Development of Education and Permaculture (IDEP) Foundation. “Keterangan tentang *Genetically Modified Organism* atau transgenik”. Diunduh dari www.idepfoundation.org. Diakses tanggal 23/10/2008
 29. Department of agriculture-bureau of plant industry. Determination of the safety of Monsanto's soybean event 40-3-2 (glyphosate tolerant soybean) for direct use as food, feed and for processing. *DA administrative order* 2002; 8: 1-3
 30. Santosa DA. “Pangan transgenik”. Diunduh dari: www.gizi.net. Diakses tanggal 23/10/2008
 31. Velasquez MT dan Bhatena SJ. Role of dietary soy protein in obesity. *Int J Med Sci* 2007; 4: 72-82.

32. Hoffman JR dan Falvo MJ. Protein-which is best? *Journal of sport science and medicine* 2004; 3: 118-130.
33. Great Smokies Diagnostic Lab. " Essential and metabolic fatty acids analysis ". Diunduh dari: (<http://www.gsdl.com>). Diakses tanggal 5/42008
34. Minich DM. Essential Fatty Acid Absorption and Metabolism. Netherlands: University of Groningen, 1999. Thesis
35. Lunn J dan Theobald HE. The health effects of dietary unsaturated fatty acids. *Nutr bulletin* 2006; 31: 178-224
36. Davis BC dan Etherton P. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr* 2003; 78 (Suppl): 640S – 6S
37. Rolfes SR, Pinna K, Whitney E. The Lipids: triglycerides, phospholipids, and sterol. Dalam: *Understanding normal and clinical nutrition*. 7th ed. USA: Thomson Wadsworth, 2006. hal. 140 – 179
38. Anderson JW, Smith BM, Washnock CS. Cardiovascular and renal benefits of dry and soybean intake. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(suppl): 464-474
39. Endress JG. Health and soy protein. Dalam: *Soy protein products characteristics, nutritional aspects, and utilization*. Illinois: AOCS Press, 2001. hal: 20-25
40. Wolf AS. "Phytoestrogen – value and significance during menopause". Diunduh dari: www.kup.at/cd-buch/8-inhalt.html. Diakses tanggal: 2/8/2007.
41. Ososki AL dan Kennelly EJ. Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytotherapy Research* 2003; 17 : 845-869
42. Shehadeh S. The effects of soy protein and isoflavone on lipid oxidation and blood lipid profile on humans participating in moderate physical activity. Virginia: Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, 1999. Thesis.
43. Cooke JP dan Lissin LW. Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1403-1410

44. Mazur W. Phytoestrogen: occurrence in foods, and metabolism of lignans in man and pigs. Helsinki: Medical Faculty of the University of Helsinki, 2000. Dissertation
45. Heinonen S. Identification of isoflavonoid metabolites in humans. Helsinki: Faculty of Science of the University of Helsinki, 2006. Dissertation
46. Bhathena SJ dan Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1191-1201
47. Karahalil B. Benefits and risks of phytoestrogens. Dalam: Yildiz F editor. *Phytoestrogens in functional foods*. New York: Taylor & Francis Groups, 2006. hal. 209-239
48. Whitten PL dan Patisaul HB. Cross-Species and interassay comparisons of phytoestrogen action. *Perspect* 2001; suppl 1: 5-20
49. Rishi RK. Phytoestrogens in health and illness. *Indian Journal of Pharmacology* 2002; 34: 311-320
50. COT Working Group on Phytoestrogen. "Phytoestrogen". Diunduh dari: www.foodstandards.gov.uk. Diakses tanggal 23/3/2008
51. Mdidea Extracts Professional. "The secret of soy, what is soy isoflavones?...function of natural genistein?". Diunduh dari: www.MDidea.com. Diakses tanggal 24/01/2008
52. Grundy SM. Nutrition in the management of disorder of serum lipids and lipoprotein. Dalam: *Modern nutrition in health and disease* 10th ed. Baltimore: Lippincot William & Wilkin, 2006. hal 1076-1094
53. National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001. "Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult (Adult Treatment Panel III)". Diunduh dari: www.nhlbi.nih.gov. Diakses tanggal 31 Maret 2007.
54. Mahley RW. *Principle and Practice of Endocrine and Metabolism: Lipid Metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. hal 1369-1383.
55. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. *Lipids*. Dalam: *Advanced nutrition and human metabolism*. 4th ed. USA: Thomson Wadsworth, 2005. hal 128-167.

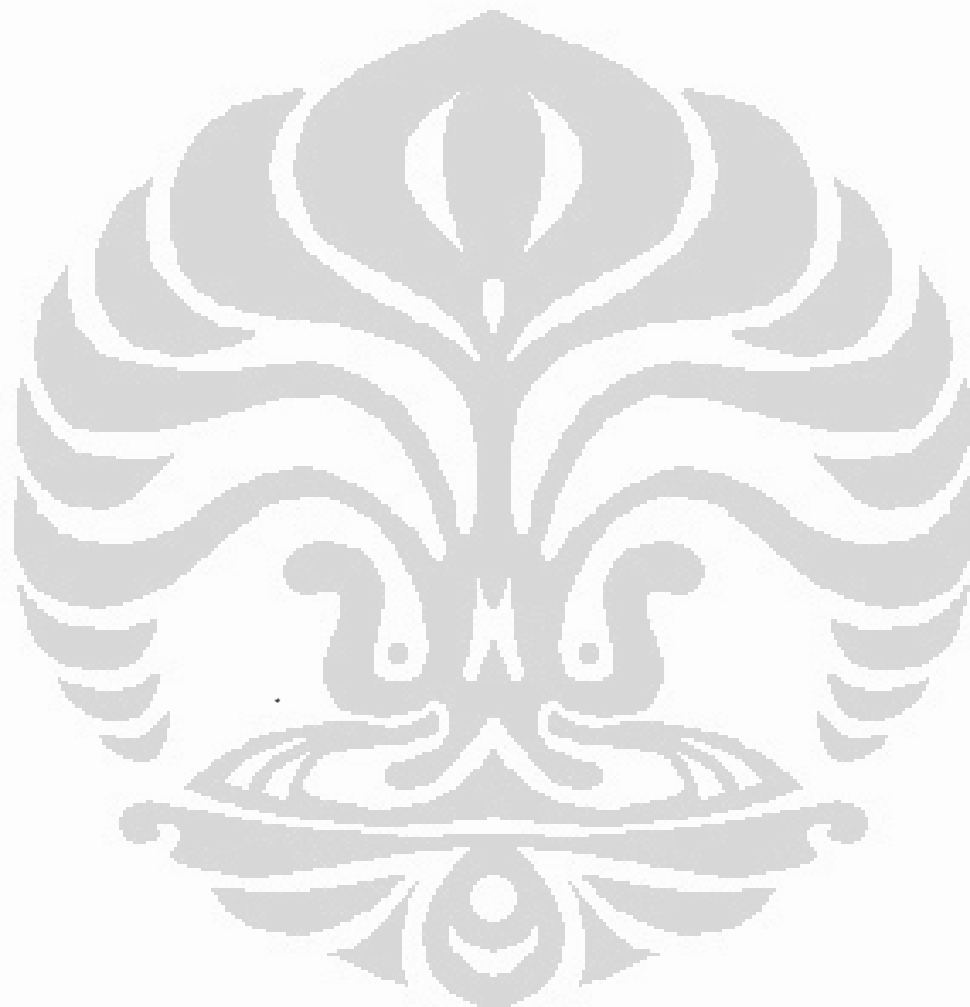
56. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Productions and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346: 5: 340-352.
57. Li Cong, Briggs MR, Ahlborn TE, Kraemer FB, Liu J. Requirement of Sp1 and estrogen receptor α interaction in 17β -estradiol-mediated transcriptional activation of the low density lipoprotein receptor gene expression. *Endocrinology* 2001; 142: 4: 1546-1553.
58. Walsh B dan Schiff I. Principle and Practice of Endocrine and Metabolism: Menopause. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. hal 982-990
59. Soares CN dan Cohen LS. The Perimenopause, depressive, disorders, and hormonal variability. *Sao Paulo Med J* 2001;119: 1-17.
60. Adam healthcare center. "Cholesterol". Diunduh dari: www.about.com. Diakses tanggal 21/1/2008
61. Alan RT. Exercise to reduce cardiovascular risk-how much is enough?. *N Engl J Med* 2002; 347 (19): 1522-1524
62. Hardman AE. Interaction of physical activity and diet: implications for lipoprotein metabolism. *Public health nutrition* 1999; 2(3a), 369-376.
63. Reda A. "HDL-cholesterol metabolism". Diunduh dari: www.cardiolipid.com. Diakses tanggal 27/10/2008
64. Miles B. "Review of Lipoproteins". Diunduh dari: www.tamu.edu. Diakses tanggal 27/10/2008
65. Sung JH, Lee S, Park KH, Moon TW. Isoflavones inhibit 3-hidroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vitro. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004; 68: 2: 428-432.
66. ADA Reports. Position of the american dietetics association: health implications of dietary fiber 2002; 102: 993-1000
67. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, Ed 2. Jakarta : Sagung Seto, 2006.
68. PERKENI. Penatalaksanaan dislipidemia. Dalam: Buku petunjuk praktis penatalaksanaan dislipidemia. Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2005. hal. 5-14

69. WHO WPRO 2000. The Asia Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment. Diunduh dari: <http://www.diabetes.com>. Diakses tanggal 25/11/ 2007
70. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of arteriosclerotic disease. *Ann Int Med* 1979; 90: 85-91
71. Sukardji K. Penatalaksanaan gizi pada diabetes mellitus. Dalam: Penatalaksanaan diabetes mellitus terpadu. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007. hal.52
72. Welty FK. Cardiovascular disease and dyslipidemia in women. *Arch Intern Med* 2001; 16: 514-522
73. Bassan R. Cardiovascular changes and cardiac morbidity of menopause. Effect of hormone replacement therapy. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72: 92-98
74. Juwani. Pengaruh suplementasi formula tempe terhadap kadar malondialdehid dan F2-isoprostan pada penderita hiperkolesterolemia. Jakarta: Tesis. Program sesudah sarjana universitas indonesia. Program studi ilmu gizi klinik, 2000
75. Yayasan Jantung Indonesia. Obesitas. id.inaheart.or.id. diakses tanggal 3/11/2008
76. Leverage XM. Integration of metabolism 1: energy. Dalam: Gibney MJ, Macdonald I, Roche HM eds. Nutrition and metabolism 1st ed. Iowa: Blackwell 2003; hal 30-42
77. Schlenker ED. Carbohydrates. Dalam: Schlenker ED, Long S eds. William's essentials of nutrition and diet therapy 9th ed. Philadelphia: MOSBY elsevier 2007; hal 29-45
78. Riccardi G, Rivellese A, Williams C. The cardiovascular system. Dalam: Gibney MJ, Macdonald I, Roche HM eds. Nutrition and metabolism 1st ed. Iowa: Blackwell 2003; hal 224-246
79. Schlenker ED. Proteins. Dalam: Schlenker ED, Long S eds. William's essentials of nutrition and diet therapy 9th ed. Philadelphia: MOSBY elsevier 2007; hal 64-84
80. Dewell A, Hollenbeck P, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the

- control of plasma cholesterol concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 772-780
81. Erdman JW. Soy protein and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the AHA. *Circulation* 2000; 102: 2555-2559
 82. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CA, Willet WC. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (6): 1001-1008
 83. Scafer EJ. Lipoproteins, nutrients, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 191-212
 84. Raghu B dan Venkatesh P. Effect of n-3 fatty acid supplementation on blood glucose, lipid profile and cytokines in humans: a pilot study. *Indian Journal of clinical Biochemistry* 2008; 23 (1): 85-88.
 85. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels S, Deckelbaum LJ, Erdman JW, Kris-Etherthon P, Goldberg IJ, Kotchen T, Lichtstein A. AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-2299
 86. Lichtstein A, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch AH, Franklin B, Kris-Etherthon P, Harris W, Howard B. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from American Heart Association nutrition committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96
 87. Mann J dan Chisholm A. Cardiovascular disease. Dalam: Mann J dan Truswell AS eds. *Essentials of human nutrition* 3rd ed. New York: Oxford university press 2007; 282-312
 88. Lichtstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Ordovas JM, Scafer EJ. Hypercholesterolemic effect of dietary cholesterol in diets enriched in polyunsaturated and saturated fat. Dietary cholesterol, fat saturation, and plasma lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 168-175
 89. Willet W. Food frequency methods. Dalam: *Nutritional epidemiology* 2nd ed. New York: Oxford university press 1998; 75-91

90. Soyfoods associations of North America. Soy flour.

www.soyfoods.org. Diakses tanggal 6 November 2008



LAMPIRAN 1



UNIVERSITAS INDONESIA

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 8 Jakarta Pusat

Pos Box 1565 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930373, 31930373, 3927977, 3927980, 3912477, 3153236, Fax. : 31930373, 3157208, e-mail : office@fdi.ui.ac.id

No : 32 / PT02.FK/ETIK/2007

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK ETHICAL CLEARANCE

Panitia Tetap Penilai Etik Peneliti, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

The Committee of The Medical Research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

"PENGARUH PEMBERIAN SUSU KEDELAI TERHADAP KADAR PROFIL LIPID DAN HDA PADA KELOMPOK WANITA USIA 45-55 TAHUN DENGAN HIPERKOLESTEROLEMIA"

Nama peneliti utama : dr. SRI SUKMANIAH, MSc, SpGK
Name of the principal investigator

Nama institusi : ILMU GIZI FKUI/RSCM
Name of institution

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
and approved the above mentioned proposal.



30 Oktober 2007

Ketua
Chairman

LAMPIRAN 2

FORMULIR INSTRUMEN PENGAMBILAN DATA

- LEMBAR INFORMASI PENELITIAN
- FORMULIR PERSETUJUAN
- FORMULIR SELEKSI
- IDENTITAS RESPONDEN
- *FOOD RECALL* 1 X 24 JAM
- FFQ SEMIKUANTITATIF
- PEMERIKSAAN FISIK
- PEMERIKSAAN ANTROPOMETRI
- LABORATORIUM
- KEPATUHAN
- CARA MENGOLAH SUSU BUBUK KEDELAI
- KOMPOSISI BAHAN PERLAKUAN

Lembar Informasi Penelitian

Yth. Ibu/Saudari

Dengan ini kami jelaskan bahwa pada wanita usia 45-55 tahun akan terjadi masa transisi dari siklus haid yang teratur menjadi tidak teratur (masa perimenopause). Pada masa ini, terjadi penurunan produksi hormon estrogen (hormon kewanitaan), sehingga dapat terjadi gejala-gejala antara lain gangguan pada tulang, peningkatan kadar kolesterol darah, dan lain-lain. Peningkatan kadar kolesterol darah perlu diwaspadai karena dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner (PJK).

Untuk itu kami akan mengadakan penelitian pada wanita berusia 45-55 tahun, mengenai upaya pencegahan PJK. Apabila Ibu/Saudari bersedia mengikuti penelitian ini, maka akan dilakukan:

1. Pengambilan darah sebanyak 5 cc atau 1 satu sendok teh pada saat awal, pertengahan dan akhir penelitian, yang didahului dengan puasa selama 12 jam.
2. Pemeriksaan kesehatan fisik sekali selama penelitian
3. Diberi minum 2 (dua) gelas susu setiap hari selama 8 minggu (2 bulan)
4. Wawancara mengenai kebiasaan makannya pada saat minggu kesatu, minggu ketiga, minggu kelima, minggu ketujuh dan akhir penelitian.
5. Pengukuran berat badan dan tinggi badan pada saat awal, minggu ketiga, minggu kelima, minggu ketujuh dan akhir penelitian

Akibat pengambilan darah mungkin Ibu/Saudari akan merasakan sedikit ketidaknyamanan, namun hal ini dapat diatasi dengan pengambilan darah yang dilakukan oleh tenaga yang sudah ahli dan terlatih.

Keikutsertaan Ibu/Saudari dalam penelitian ini bersifat sukarela dan Ibu/Saudari dapat menolak atau mengundurkan diri selama proses penelitian berlangsung. Keuntungan bagi Ibu/Saudari apabila ikut serta dalam penelitian ini adalah dapat mengetahui keadaan kesehatan dan gizi Ibu/Saudari. Penelitian ini juga diharapkan dapat meningkatkan keadaan kesehatan dan gizi Ibu/Saudari. Semua data pada penelitian ini bersifat rahasia.

Apabila Ibu/Saudari bersedia ikut dalam penelitian ini, maka kami akan memohon kesediaannya untuk dapat menandatangani surat persetujuan bahwa Ibu/Saudari menjadi peserta penelitian.

EFEK PEMBERIAN SUSU KEDELAI TERHADAP PERUBAHAN KADAR KOLESTEROL LDL DAN HDL PADA WANITA PERIMENOPAUSE DENGAN HIPERKOLESTEROLEMIA

Hal-hal yang belum jelas dalam penelitian ini dapat ditanyakan secara langsung atau melalui telepon pada dr. Retno Kuntarti (08123251032);

Atas kesediaan Ibu/Saudari, kami ucapkan terima kasih.

Form A2

FORMULIR PERSETUJUAN**Efek Pemberian Susu Kedelai terhadap Perubahan Kadar Kolesterol LDL dan HDL pada Wanita Perimenopasue dengan Hiperkolesterolemia**

Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
 Jl. Salemba Raya 6, Jakarta. Tel (021) 31930208

Setelah mendengar dan membaca penjelasan mengenai tujuan dan manfaat dari penelitian diatas, maka yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :
 Umur :
 Pendidikan :
 Pekerjaan :
 Alamat :

Menyatakan bahwa saya

- Bersedia untuk mengikuti penelitian ini selama 8 (delapan) minggu
- Bersedia untuk diwawancarai mengenai asupan makanan sehari-hari
- Bersedia untuk diukur berat badan, tinggi badan
- Bersedia diperiksa darah untuk mengetahui kadar kolesterol LDL dan HDL

Saya dan keluarga mengerti bahwa jika masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapatkan jawaban dari peneliti dr. Retno Kuntarti
 Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju ikut dalam penelitian ini.

Jakarta, November 2007

Mengetahui
 Penanggung Jawab,

Menyetujui
 Peserta Penelitian,

(Dr. Retno Kuntarti)

(.....)

Form A3

Kode

--	--

FORMULIR SELEKSI

Nama : _____

No. Telepon

: _____

Tgl lahir : _____

Alamat rumah

: _____

No.	Kriteria	Ya (✓)	Tidak (✓)
A.	Kriteria Penerimaan		
1	Datang bulan sudah tidak teratur atau tidak datang bulan lagi selama kurang dari atau sama dengan satu tahun		
2	Umur 45-55 tahun		
3	IMT 18,5-29,9 kg/m ² (BB ₁ :.....kg; BB ₂ :.....kg; BBrata ² :.....kg TB ₁ :.....cm; TB ₂ :.....cm; TBrata ² :.....cm; IMT:.....kg/m ²)		
4	Tidak merokok		
5	Tidak sedang mendapat terapi hormonal		
6	Bersedia minum susu kedelai 2 kali sehari selama 8 minggu		
7	Bersedia berhenti minum susu yang dikonsumsi saat ini		
8	Bersedia berhenti mengonsumsi suplemen/herbal/vitamin/mineral yang dikonsumsi saat ini		
9	Telah mendapatkan penjelasan tentang program susu kedelai		
10	Menyetujui <i>Informed Consent</i>		
11	Kolesterol total 200-239 mg/dL (.....mg/Dl)		
B.	Kriteria penolakan		
1	Sedang mengonsumsi obat yang mempengaruhi metabolisme lemak		
2	Pernah menderita penyakit darah tinggi		
3	Pernah menderita penyakit jantung		
4	Pernah menderita penyakit stroke		
5	Pernah menderita penyakit hati		
6	Pernah menderita penyakit ginjal		
7	Pernah menderita penyakit kencing manis		
8	Pernah menderita penyakit kanker		
9	SGOT/SGPT normal (SGOT/SGPT.....)		
10	Ureum Kreatinin normal (U/C.....)		
11.	Gula Darah Puasa		
12	Berpartisipasi dalam program kesehatan/gizi lain		
Memenuhi kriteria sebagai partisipan program susu kedelai			

Pemeriksa :

Tanggal Periksa :

Form A4

Kode

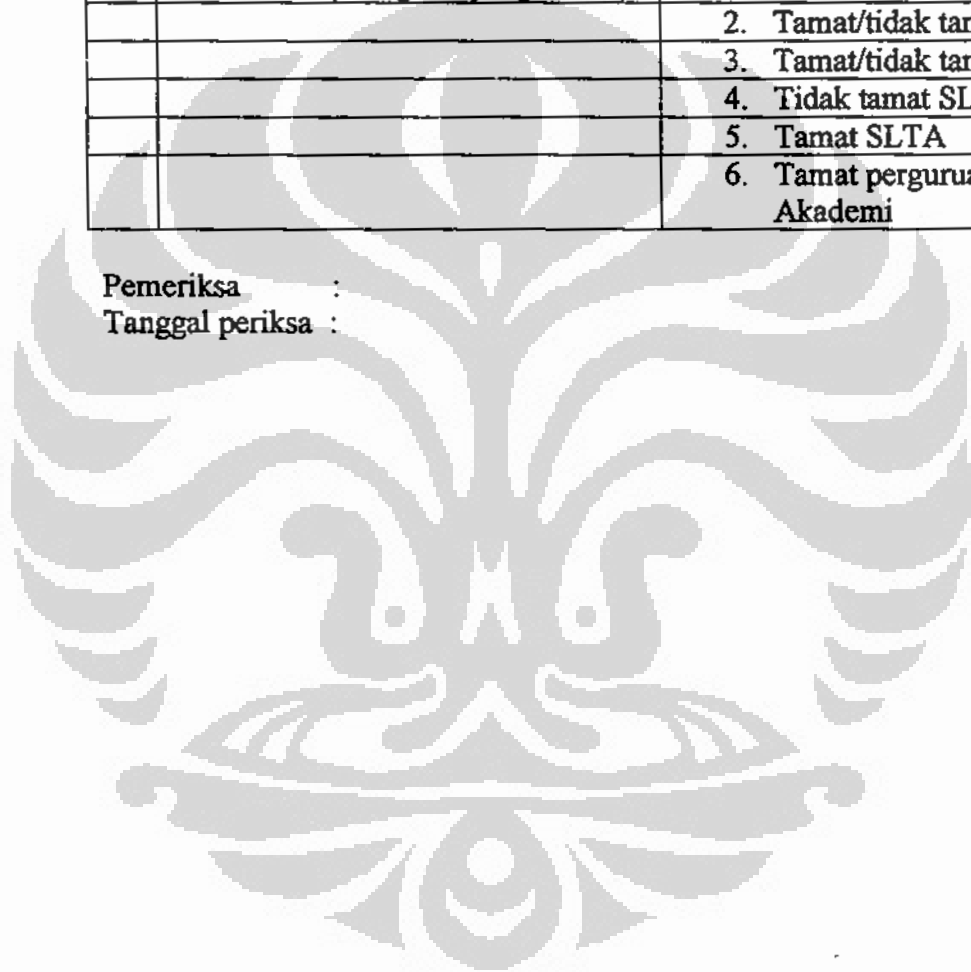
--	--

IDENTITAS RESPONDEN

1.	Nama	
2.	Tanggal Lahir	
3.	Usia	
4.	Pendidikan (* lingkari yang sesuai)	1. Buta huruf
		2. Tamat/tidak tamat SD
		3. Tamat/tidak tamat SLTP
		4. Tidak tamat SLTA
		5. Tamat SLTA
		6. Tamat perguruan tinggi atau Akademi

Pemeriksa :

Tanggal periksa :



Form B1.

Kode **Lembar Food Recall 1x24 jam**Pemeriksaan *Food Recall* ke : 1 2 3 4 5

Hari/Tanggal :				
Nama Subyek :				
No.Kode Subyek :				
Pemeriksa :				
Waktu/Jam	Menu	Bahan Makanan	URT	Gram
Pagi				
Selingan				
Siang				
Selingan				
Malam				
Selingan				

Form B2

Kode

--	--

PENILAIAN ASUPAN MAKANAN FFQ SEMIKUANTITATIF

Tanggal :

Nama :

Pemeriksa :

Jenis Makanan	Harian	Mingguan	Bulanan	Tidak Pernah	Jumlah	
					URT	Gram
Sumber Kolesterol						
Babat (ptg sdg)						
Cumi-cumi (ekor kcl)						
Kepiting (gelas)						
Udang segar (ekor sdg)						
Daging sapi (ptg sdg)						
Ginjal sapi (ptg bsr)						
Hati sapi (ptg sdg)						
Otak (ptg bsr)						
Telur ayam (btr)						
Telur bebek asin (btr)						
Usus sapi (ptg bsr)						
Bebek (ptg sdg)						
Daging ayam dgn kulit (ptg sdg)						
Daging babi (ptg sdg)						
Ham (ptg kcl)						
Keju (ptg kcl)						
Lain-lain						
Sumber Isoflavon						
Kacang kedelai						
Miso						
Susu kedelai						
Tempe						
The						
Tahu						
Kecap						
Lain-lain						
Buah-buahan dan Sayuran						
Anggur (buah sdg)						
Apel merah (buah kcl)						
Apel malang (buah sdg)						
Arbei (buah bsr)						
Belimbing (ptg sdg)						

Jenis Makanan	Harian	Mingguan	Bulanan	Tidak Pernah	Jumlah	
					URT	Gram
Jambu air (buah bsr)						
Jeruk manis (buah sdg)						
Jeruk bali (ptg)						
Leci (buah)						
Mangga (buah bsr)						
Melon (ptg bsr)						
Pear (buah sdg)						
Nanas (buah sdg)						
Pepaya (ptg)						
Semangka (ptg sdg)						
Strawberry (buah bsr)						
Tomat (buah)						
Wortel						
Tauge						
Kacang hijau						
Kacang merah						
Kacang tanah						
Kacang mente						
Caisim						
Bayam						
Buncis						
Brokoli						
Sawi						
Kacang panjang						
Daun kemangi						
Daun katuk						
Daun pepaya						
Daun singkong						
Kangkung						
Bunga kol						
Lain-lain						
Minyak2an (PUFA)						
Minyak jagung						
Minyak kedelai						
Minyak biji bunga matahari						
Minyak ikan						
Minyak kanola						
Tambahan						
Beras merah						

Form C

Kode **PEMERIKSAAN FISIK**

Tanggal : _____ Petugas : _____
 Nama Subyek : _____ Usia : _____

Fisik	Kondisi: - normal (N) - abnormal (AN) - tidak diketahui (TK)	Bila abnormal (AN), beri keterangan/penjelasan
Mata		
Telinga, Hidung		
Tenggorokan		
Thorax/dada		
Abdomen (organomegaly)		
Kulit		
Tangan/Kaki		
Lain-lain, sebutkan.....		

Pemeriksa : _____
 Tanggal Periksa : _____

Form D.

Kode

--	--

PEMERIKSAAN ANTROPOMETRI

Nama :

Umur :

Pemeriksaan	Hasil I	Hasil II	Hasil III	Hasil IV	Hasil V
Berat Badan I (kg)					
Berat Badan II (kg)					
Berat Badan rata-rata (kg)					
Tinggi Badan I (cm)					
Tinggi Badan II (cm)					
Tinggi Badan rata-rata (cm)					
Indeks Masa Tubuh (kg/m ²)					

Pemeriksa :

Tanggal Periksa :

Form E.

Kode

--	--

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Nama :

Usia :

Pra Penelitian

Kolesterol Total =

Gula Darah Puasa =

SGOT =

SGPT =

Ureum =

Kreatinin =

Pemeriksaan	Hasil 1	Hasil 2	Hasil 3
Kolesterol LDL (mg/dl)			
Kolesterol HDL (mg/dl)			
Pemeriksa			
Tanggal Periksa			

Form F.

Kode

KEPATUHAN
(diisi oleh responden setiap hari)

Pemeriksaan ke 1 2 3 4

Nama :

Umur :

No	Hari/Tanggal	Minum Susu (beri tanda √)		Keluhan	
		Ya			Tidak
		Satu kali/hari	Dua kali/hari		
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					
13.					
14.					

Keluhan : a. Kembung b. Mual c. Muntah d. Diare
 e. Pusing f. Sesak g. Sembelit h. Lain-lain, sebutkan

Pemeriksa :
Tanggal Periksa :

LAMPIRAN 3**CARA MENGOLAH BUBUK SUSU KEDELAI**

1. Susu kedelai dikonsumsi kurang lebih 15 menit setelah makan
2. Susu kedelai dikonsumsi dua (2) kali sehari, setelah makan
3. Cara membuat:
Dua (2) sendok takar susu kedelai, tambahkan air hangat \pm 200 ml
Diminum dengan ampasnya
4. Isilah formulir kepatuhan yang dibagikan setelah anda mengkonsumsi susu kedelai
5. Simpan bungkus susu kedelai, pada saat mengambil susu kedelai berikutnya akan ditukar dengan bungkus kosong

LAMPIRAN 4

**PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN GIZI DAN MAKANAN
LABORATORIUM TEKNOLOGI MAKANAN DAN POTENSI GIZI
Jl. DR. Sumar No. 63, Bogor 16112; Telepon 0251-321763; Fax 0251-326348**

No. : 424/LL/TMPG/2006	HASIL ANALISIS	Halaman : 1 dari 1
------------------------	----------------	--------------------

Nama Perusahaan/Pelanggan : PD Mandala 525
 Alamat : Jl. Guntur Melati No. 30 Garut 44116
 Nomor Telepon/Fax : 0262-234424
 Tanggal Pengiriman : 12 Mei 2006
 Jenis Sampel / Kode : Kedelai Bubuk Instan

No.	Nama Sampel / Kode Sampel	Jenis Analisis	Metode	Hasil	Satuan
	Kedelai Bubuk Instan	Protein	Kjeldahl	36,5	g/100 g
		Lemak	Soxhlet	22,7	g/100 g
		Air	Gravimetri	5,5	g/100 g
		Abu	Gravimetri	3,7	g/100 g
		Karbohidrat	By difference	31,5	g/100 g
		Energi	Perhitungan	476	kkal
		Besi	Spektrofotometri	4,8	mg/100 g
		Kalsium	Titrimetri	410,4	mg/100 g

Bogor, 1 Juni 2006



Penerimaan Jawab Analisis

Drs. Almasyhuri, MSc

LAMPIRAN 5

Pemeriksaan kolesterol LDL (dengan alat Modular)

Prinsip:

Tahap pertama: Ketika reagen 1 dicampur dengan spesimen serum, deterjen 1 melarutkan struktur kilomokron, VLDL, dan HDL dan menyebabkan pelepasan kolesterol.

Kolesterol bebas yang dibentuk oleh kolesterol esterase, bereaksi dengan kolesterol oksidase menghasilkan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida bereaksi dengan adanya 4-aminoantipyrine menghasilkan produk tidak warna. Tahap kedua : Ditambahkan reagen 2 yang mengandung deterjen 2 melepaskan kolesterol dari LDL yang tersisa dengan demikian memungkinkan dilanjutkan dengan reaksi enzimatik. Karena reagen 2 juga mengandung bahan pewarna, garam NN-bis-(4-sulfobuty) m-toluidine disodium (DSBmT), hidrogen yang dibentuk dengan reaksi enzimatik menghasilkan produk berwarna biru-ungu. Intensitas warna sebanding dengan konsentrasi kolesterol LDL.

Metode : Homogeneous

Sampel

1. Jenis : Serum, plasma EDTA/heparin
2. Jumlah : 300
3. Stabilitas : < 1 minggu pada 2 - 10°C

> 1 minggu pada -20°C

Hindari menggunakan sampel beku ulang

4. Catatan : Hasil pasien akan terpengaruh jika sampel mengandung ≥ 20 mg/dL. Bilirubin ≥ 500 mg/dL Hb, atau

Kekeruhan > 2500°.

Reagent : Jenis : R1 : Enzim solution (siap digunakan)

R2 : Coloring solution (siap digunakan)

Penyimpanan : Pada 2 - 10°C sampai batas kadaluarsa

Kalibrator

1. Jenis : Cholestest calibrator
2. Penanganan : - Larutkan 1 vial Cholestest N calibrator dengan 2.0 ml
Aquadest dicampur sampai homogen, lalu dibiarkan selama 1 jam pada suhu kamar sebelum digunakan.
3. Penyimpanan : - Kalibrator tidak boleh disentrifuge
- Simpan pada suhu 2 - 10°C stabil sampai tanggal kadaluarsa.
- Kalibrator yang sudah dilarutkan stabil selama 1 Minggu pada 2 - 8°C atau 4 minggu pada -20°C
- Kalibrator yang sudah dibekukan tidak boleh Dibekukan lagi
4. Interbal kalibrasi: - Seminggu sekali
- Jika ada perubahan no. lot reagen

Kontrol

1. Jenis : Lyphocheck Unassayed Chemistry Control Levels 1 dan 2
2. Penanganan : Buka tutup botol hati-hati dan pipet dengan tepat aquabidest hingga tanda vial, diamkan selama 20 menit lalu campur perlahan.
Sebelum digunakan, kocok vial beberapa kali untuk memastikan homogenitasnya.
4. Penyimpanan : -2-8°C dalam bentuk liofilisat, stabil sampai dengan tanggal kadaluarsa.
Stabilitas kontrol setelah dilarutkan:
12 jam pada suhu 15-25°C
7 hari pada suhu 2-8°C

30 hari pada suhu (-10)-(-20)°C (tidak beku ulang)

5. Interval Kontrol : Kontrol dikerjakan sesuai prosedur QC

Alat : Modular

Langkah kerja:

1. Cara Kalibrasi

- Pipet 250 u kalibrator kesalam sampel cup
- Letakkan pada rak kalibrator alat Hitachi series/cobas mira/vitalab/modular
- Kerjakan seperti pada program kalibrasi alat (lihat IK alat terkait)

2. Melakukan Kontrol

- Kontrol dikerjakan sesudah hasil kalibrasi memenuhi syarat
- Cara mengerjakan kontrol
 - Pipet 250 u kontrol keslam sampel cup.
 - Letakkan pada rak kontrol alat Hitachi series/cobas mira/modular/vitalab
 - Kerjakan seperti pada program kontrol alat (lihat IK alat terkait)
- Pemeriksaan Sampel
 - Dilakukan sesudah hasil kalibrasi dan kontrol memenuhi syarat
 - Cara melakukan pemeriksaan sampel

1) Pipet 250 u sampel kedalam sampel cup

2) Letakkan pada rak sampel pada alat

3) Kerjakan seperti pada program sampel alat (lihat IK terkait)

Performance :

Sensitivitas : Reagen blank : <0.05

Sensitivitas : 0.18 – 0.28 Abs per 100 mg/dL LDL

Spesifisitas : 90 - 110%

Reproduksibilitas : CV < 5%

LAMPIRAN 6**Pemeriksaan kolesterol HDL (dengan alat Modular)**

Prinsip : Pada sistem pemeriksaan ini, hanya HDL yang dilarutkan dengan deterjen khusus, sedangkan lipoprotein lain seperti Low Density Lipoprotein (LDL), Very Low Density Lipoprotein (VLDL), dan Kilomikron (CM) tidak dilarutkan, setelah HDL secara selektif dilarutkan, HDL kolesterol diukur secara enzimatis.

HDL, LDL, VLDL, CM $\xrightarrow{\text{detergent}}$ HDL (Disrupted)

Disrupted HDL cholesterol $\xrightarrow[\text{Cholesterol oxidase}]{\text{Cholesterol esterase}}$

Δ Cholestenon + H₂O₂

H₂O₂ + 4-aminoantipyrine + DSBmT $\xrightarrow{\text{Peroxidase}}$

Reddish-purple compound

Metode : Homogeneous enzimatis

Sampel :

1. Jenis : Serum, plasma heparin atau EDTA
2. Jumlah : 300 μ l
3. Stabilitas : 1 minggu pada suhu 2-10°C
Lebih dari 1 minggu pada -20°C
4. Catatan : Hasil pasien akan terpengaruh jika sampel mengandung \geq
500 mg/dL Hb, \geq 50 mg/dL Vit C, \geq 50 mg/dL Bilirubin,
atau 5% intralipolis

Reagen

1. Jenis : R1 (Enzyme solution 1) : Siap digunakan
R2 (Enzyme solution 2) : Siap digunakan
2. Penyimpanan : Pada 2-10°C, stabil sampai tanggal kadaluarsa

Kalibrator

1. Jenis : Cholestest N Calibrator
2. Penanganan :
 - Larutkan 1 vial Cholestest N Calibrator dengan 2,0 ml aquadest dicampur sampai homogen, lalu dibiarkan selama 1 jam pada suhu kamar sebelum digunakan
 - Kalibrator tidak boleh disentrifuge
3. Penyimpanan :
 - Pada suhu 2-10°C stabil sampai tanggal kadaluarsa
 - Kalibrator yang telah dilarutkan stabil selama 1 minggu pada 2-8°C atau 4 minggu pada -20°C
4. Interval kalibrasi:
 - Seminggu sekali
 - Jika ada perubahan lot nomor reagen
 - Jika alat baru diservis atau bila terjadi pergantian sparepart

Kontrol

1. Jenis : Lypocheck Unassayed Chemistry Control Levels 1 dan 2
2. Penanganan : Buka tutup botol hati-hati dan pipet dengan tepat aquabidest hingga tanda pada vial, diamkan selama 20 menit lalu campur perlahan
Sebelum digunakan, kocok vial beberapa kali untuk memastikan homogenitasnya
3. Penyimpanan : 2-8°C dalam bentuk liofilisat, stabil sampai dengan tanggal kadaluarsa

Stabilitas kontrol setelah dilarutkan :

12 jam pada suhu 15-25°C

7 hari pada suhu 2-8°C

30 hari pada suhu (-10)-(-20) °C (tidak beku ulang)

4. Interval Kontrol : Kontrol dikerjakan sesuai prosedur QC

Alat : Modular

Langkah Kerja :

1. Cara kalibrasi :

- Pipet 250 µl kalibrator ke dalam sampel cup
- Letakkan pada rak kalibrator alat terkait
- Kerjakan seperti pada program kalibrasi alat terkait

2. Melakukan kontrol

- Kontrol dikerjakan sesudah hasil kalibrasi memenuhi syarat
- Cara mengerjakan kontrol :

Pipet 250 µl kontrol ke dalam sampel cup

Letakkan pada rak kontrol alat terkait

Kerjakan seperti pada program kontrol alat terkait

3. Pemeriksaan sampel

- Dilakukan sesudah hasil kalibrasi dan kontrol memenuhi syarat
- Cara melakukan pemeriksaan sampel

Pipet 250 µl sampel ke dalam sampel cup

Performance reagen

1. Sensitifitas : reagen blank : < 0,05 Abs

Abs II – Abs I per 100 mg/dL kolesterol HDL =

0,07-0,17

2. Spesifisitas : 90-110%

3. Reprodusibilitas : CV < 5% (within run)

4. Batas deteksi : 1,5-150 mg/dL

LAMPIRAN 7**DAFTAR RIWAYAT HIDUP**

Nama : dr. Retno Kuntarti Heruyanto
Tempat/tanggal lahir : Tangerang, 25 November 1981
Agama : Islam
Status : Menikah
Nama Suami : Putut Tunggul Bawono, ST, MT
Nama Anak : Nayottama Tungga Bawonoputra
Riwayat pendidikan : Lulus Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
tahun 2005
Riwayat pekerjaan : -

MANUSCRIPT

The Effects of Soy Milk Powder on LDL and HDL Serum Cholesterol Levels in Hypercholesterolemic Perimenopausal Women

Retno Kuntarti, Sri Sukmaniah, Sri Widia A. Jusman

ABSTRACT

Background : Perimenopausal women are at risk of atherosclerosis as a result of the increase of LDL cholesterol and the decrease of HDL cholesterol levels. Soy milk powder consumption may help to protect against these risk factors.

Objective : To investigate the effects of 2x30 g/d soy milk powder, for eight weeks on serum cholesterol LDL and HDL levels in hypercholesterolemic perimenopausal women.

Method : The study was one group of pre-post test design, which was approved by The Ethical Clearance Research Committee of Faculty of Medicine University of Indonesia. The subjects received 2x30 g/d soy milk powder for eight weeks. LDL and HDL serum cholesterol levels were determined at the beginning (week 0), the middle (week 4), and the end of the study (early week 9). Dietary intakes were

assessed using 1x24 hours food recall. Statistical analysis was performed using dependent t tes for normal distribution and Wilcoxon test for not normal distribution data. The level of significance was 5% ($p < 0,05$)

Results : There were 19 subjects who completed the study. After eight weeks intervention, there was $8.59 \pm 17.31\%$ significant decreased in LDL cholesterol levels at the 4th week of the study and $7.81 \pm 11.32\%$ at the 8th week of the study ($p < 0,05$). HDL cholesterol levels decreased at the 4th and 8th weeks, but not significant ($p > 0,05$). The ratio of LDL to HDL was $7.03 \pm 16,82\%$, which was significant decreased at the 4th week ($p < 0,05$), while at the 8th week the decreament was not significant ($4.04 \pm 12.25\%$), $p > 0.05$.

Conclusion : Consuming soy milk powder 2 x 30 g/d during eight weeks, can reduce the LDL cholesterol level and LDL/HDL ratio significantly.

Key Words : Hypercholesterolemia, Soy milk powder, LDL, HDL

INTRODUCTION

Forty years old is the early age of perimenopause which is characterized by the decreament of estrogen levels. The decrement of estrogen can cause the increment of LDL cholesterol level, which is one of the risk factor of atherosclerosis.^{1, 2} A diet supplemented by soy milk, which contains protein, essential fatty acid, fiber and isoflavone has shown to reduce atherosclerosis risk in peri and postmenopausal women.^{3, 4}

Hermansen, 2001 who gave 50 g/d soy protein, 25 g/d soy cotyledon fiber and more than 165 mg/d to his subject for 12 weeks isoflavone showed significantly in lowering LDL cholesterol level, Zhao, 2004 who gave diet rich in essential fatty acid showed to reduce in the LDL cholesterol levels.^{5,6}

The purpose of the current study was to investigate the effects of 2 x 30 g/d soy milk powder, for eight weeks on LDL and HDL serum cholesterol levels in hypercholesterolemic perimenopausal women

SUBJECTS AND METHODS

Subjects and Study Design

Twenty one subjects, perimenopausal women with hypercholesterolemia were enrolled in this study. Subjects were screened on the following selection criteria: age 45-55, body mass index 18,5 – 22,9 kg/m², not taking hormonal therapy, irregular menstruation or stop menstruation less than one year, did not take any medicine that affect lipid metabolism and did not have chronic disease.

The study was one group pre post test design for eight weeks, assigned to investigate the effects of soy milk powder on the LDL and HDL cholesterol level of hypercholesterolemic perimenopausal women. The examinations were done at the Clinical Nutrition Department of Faculty of Medicine, University of Indonesia, from November 2007 to March 2008.

Intervention

Soy milk powder 2 x 30 g/d with the composition per 100 g as followed 476 Kkal energy, 31,5 g carbohydrate, 36,5 g protein, 22,7 g fat, and 99 mg isoflavone. Compliance was monitored by filling compliance form.

Study measurements

Venous blood samples were collected at the 0th week, 4th week and 8th week after a 12 hours overnight fasting. LDL and HDL cholesterol levels were measured using homogeneous methods.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with SPSS for windows 11.5 statistics program. Normal distribution of variables was evaluated by Shapiro Wilk test before further analyses. Data were expressed as the mean \pm SD for normal distribution ($p > 0.05$) and median (minimum-maximum) for abnormal distribution ($p < 0.05$). Mean percentage changes obtained at the 4th week and 8th week were compared with the 0th week, using two-tailed paired *t* test (for normal distribution) or Wilcoxon (for abnormal distribution). The result were considered statistically significant if P value was < 0.05 .

RESULT

A total of 19 subjects completed the study. The study preparations were well tolerated, with $> 70\%$ compliance. Baseline data on characteristics of the subjects

are presented in table 1. Two subjects withdrew from the study, because of unable to comply with study requirements.

Table 1. Baseline characteristics

Characteristics	Mean of Characteristics
Age (year)	49,16 ± 2,97
Body mass index (kg/m ²):	
Week 0	23,66 ± 3,58
Week 4	23,86 ± 3,61
Week 8	23,77 ± 3,63
LDL cholesterol level (mg/dL)	134,32 ± 23,70
HDL cholesterol level (mg/dL)	54,95 ± 9,88
The ratio of LDL to HDL	2,51 ± 0,60

Effects on LDL, HDL cholesterol levels and the ratio of LDL to HDL

The LDL cholesterol level on week 0 was 134,32 ± 23,70 mg/dL and there was a significant reduction by 13,53 ± 21,89 mg/dL (8,59 ± 17,31%) on week 4, with *p* value 0.01 and 11,63 ± 16,30 mg/dL (7,81 ± 11,32%) on week 8, with *p* value 0.00.

The HDL cholesterol level were decreased on week 4 and 8, eventhough the decreament were not significant (*p*<0.05).

The ratio of LDL to HDL cholesterol on week 4 showed significant decreased by 0,22 ± 0,42 mg/dL (7,03 ± 16,82%), with *p* value 0,03, while on week 8 showed insignificant decreased by 0,09 mg/dL, with minimum – maximum value by - 1,18–0,42 (4,04 ± 12,25%) and *p* value 0.15.

Table 2. LDL, HDL and the ratio of LDL to HDL measures at week 0, week 4, and week 8

Variabel	Periods			<i>p</i> value	
	Week 0 (n=19)	Week IV (n=19)	Week VIII (n=19)	<i>p</i> *	<i>p</i> **
LDL cholesterol level (mg/dL)	134,32 ± 23,70	120,79 ± 21,30	122,68 ± 20,96	0,01 (B)	0,00 (B)
Difference to week 0		- 13,53 ± 21,89	- 11,63 ± 16,30		
Percentage to week 0		- 8,59 ± 17,31	- 7,81 ± 11,32		
HDL cholesterol level (mg/dL)	54,95 ± 9,88	54,26 ± 11,45	52,95 ± 10,47	0,53 (TB)	0,11 (TB)
Difference to week 0		-0,68 ± 4,67	-2,00 ± 5,18		
Percentage to week 0		-1,49 ± 9,07	-3,44 ± 9,02		
The Ratio of LDL to HDL	2,51 ± 0,60	2,29 ± 0,47	2,39 ± 0,54	0,03 (B)	0,15 (TB)
Difference to week 0		- 0,22 ± 0,42	- 0,09 (- 1,18–0,42)		
Percentage to week 0		- 7,03 ± 16,82	- 4,04 ± 12,25		

DISCUSSION

This study showed that consuming soy milk powder 2 x 30 g/d can reduce LDL cholesterol levels significantly, while there was no effect on the HDL cholesterol levels. The ratio of LDL to HDL cholesterol was also reduced, even though on week 8, the decrement was not significant.

Soy milk powder contains protein, essential fatty acid, fiber and isoflavone, which have been known to have effects on reducing the LDL cholesterol levels. The mechanisms for soy protein and isoflavone in modulating cholesterol levels are by activating sterol regulatory element binding protein (SREBP) and by binding sterol response element (SRE), that finally trigger LDL receptor transcription. Besides that, isoflavone can act like estrogen.^{7, 8, 9, 10} Essential fatty acid and isoflavone act as peroxisome-proliferator activated receptor (PPAR) ligand, which upregulated the transcription of gene of Apolipoprotein (Apo) A1 and furthermore increase the HDL cholesterol levels.^{11, 12} Essential fatty acid can activate liver x receptor (LXR) as well and then the LXR make heterodimer with retinoid x receptor (RXR), which cause the transcription of gene of cholesterol 7 α -hydroxylase (Cyp7a1) enzyme and *ATP binding cassette* (ABCA 1 dan ABCG 1) transporters. Cyp7a1 enzyme make conversion cholesterol to bile acid in hepar, then excrete it via feces, so that, the excess of cholesterol in other tissues can reduce. The function of ABCA 1 transporter is to transport cholesterol out from macrophage and intestine, while ABCG 1 transporter is to transport cholesterol only from macrophage.^{11, 13} The mechanisms of fiber to reduce cholesterol level is to bind cholesterol and bile acid, so that can not be absorbed, and excreted them via feces.¹⁴

The nutrients and non nutrients components in soy milk powder, work together to make effect of the decrement of cholesterol levels.

CONCLUSIONS

Consuming soy milk powder 2 x 30 g/d for eight weeks, showed that a significant decrease of LDL cholesterol level and an insignificant decrease of HDL cholesterol levels, while the ratio of LDL to HDL significantly decreased on week 4, however on week 8 the decrement was not significant.

REFERENCES

1. Klein NA. Endocrine changes of the perimenopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1998; 41, 912-920
2. Mathai K. Nutrition in the adult years. Dalam: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's Food Nutrition and Diet Therapy*. 11th ed. USA: Saunders, 2004. hal 302-317.
3. Sugano M. Nutritional implications of soy. Dalam: Sugano M, editor. *Soy in Health and Disease Prevention*. New York: Taylor & Francis Group, 2006. hal 1-16.
4. Gultekin E dan Yildiz F. Introduction to Phytoestrogens. Dalam: Yildiz F editor. *Phytoestrogen in Functional Foods*. New York: Taylor & Francis Group, 2006. hal 3-18.

5. Hermansen K, Sondergaard M, Hojic L, Carstensen M, Brock B. Beneficial effects of a soy based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetes subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 228-233
6. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-etherton PM. Dietary linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2004; 134: 2991-2997
7. Owen A, Roach PD, Abbey M. Regulation of low density lipoprotein receptor activity by estrogens and phytoestrogens in a hepG2 cell model. *Ann Nutr Metab* 2004; 48: 269-275.
8. Mullen E, Brown RM, Osborne TF, Shay NF. Soy isoflavone affects sterol regulatory element binding protein (SREBPs) and SREBP-regulated genes in hepG2 cells. *J Nutr* 2004; 134: 2942-2947.
9. Lovati MR, Manzoni C, Corsini A, Granata A, Frattini R, Fumagalli R, Sirtori CR. Low density lipoprotein receptor activity is modulated by soybean globulins in cell culture. *J Nutr* 1992; 122: 1971-1978.
10. Torres N, Villalvazo IT, Tovar AR. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in disease mediated by lipid disorders. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2006; 17, 6: 365-373.
11. Fernandez ML dan West KL. Mechanism by dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J. Nutr* 2005; 135: 2075-2078.
12. Fava SL dan Micherone D. Regulation of apo A-1 gene expression: mechanism of action estrogen and genistein. *J Lipid Res* 2004; 45: 106-112.
13. Mangelsdorf DJ dan Zhang Y. Luxuries of lipid homeostasis: the unity of nuclear hormone receptors, transcription regulation, and cholesterol sensing. *Molecular interventions* 2002; 2: 78-84.
14. Schlenker ED. Carbohydrates. Dalam: Schlenker ED & Long S, editors. *Essentials of nutrition & diet therapy* 9th ed. Missouri: MOSBY Elsevier, 2007. hal: 29-45.