

**POTENSI SARI BIJI KEDELAI (*Glycine max*), RIMPANG JAHE (*Zingiber officinale*)
DAN KOMBINASINYA TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA SERUM DAN
KETEBALAN DINDING AORTA PADA TIKUS MODEL DIABETES**

Teguh Santoso, Helmin Elyani, Yudi Purnomo
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
E mail: Teguhgaul@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa plasma dan berkontribusi terhadap timbulnya komplikasi makroangiopati. Biji kedelai (*Glycine max*) dan rimpang jahe (*Zingiber officinale*) digunakan sebagai alternatif pengobatan DM dan komplikasinya, tetapi penelitian tentang kombinasi keduanya masih jarang dilakukan. Penelitian ini bertujuan membuktikan efek biji kedelai, rimpang jahe, dan kombinasinya terhadap kadar malondialdehida serum dan ketebalan dinding aorta pada tikus DM.

Metode: Penelitian ini menggunakan tikus *sprague dawley* jantan usia 12 minggu, berat badan 180-200 gram dibagi menjadi 2 kelompok kontrol yakni kontrol perlakuan (KP), dan kontrol normal (KN) dan 4 kelompok perlakuan yakni kelompok kedelai, jahe, kombinasi kedelai jahe (delja) 1 dan delja 2 (n=5 ekor). Hewan coba diinduksi dengan diet tinggi lemak fruktosa (DTLF) dan streptozotocine 25 mg/kgBB *intraperitoneal* (i.p) *multiple dose*. Sari biji kedelai 5000 mg/kgBB, sari rimpang jahe 500 mg/kgBB, kombinasi kedelai jahe 1 (delja 1) 2500 : 250 mg/kgBB dan kombinasi delja 2 5000 : 500 mg/kgBB diberikan per oral selama 30 hari. Kadar MDA serum diukur dengan MDA Rat Kit dan ketebalan dinding aorta diukur dengan mikrometer. Analisis data menggunakan uji LSD dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Hasil: Pemberian sari biji kedelai, rimpang jahe, kombinasi delja 1 dan 2 menurunkan kadar malondialdehida serum berturut-turut sekitar 20%, 30%, 20% dan 30% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Penebalan dinding aorta dapat dihambat sekitar 15%, 10%, 10% dan 15% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Sementara itu efek pemberian induksi DM pada kelompok kontrol positif meningkatkan kadar malondialdehida serum dan penebalan dinding aorta berturut-turut sekitar 50% dan 30% dibandingkan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Pemberian sari biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya mampu menurunkan kadar malondialdehida serum dan menghambat penebalan dinding aorta tikus model DM.

Kata Kunci: Kedelai, jahe, kombinasi, MDA serum, ketebalan dinding aorta, diabetes.

**POTENCY OF SOYBEAN (*Glycine max*) SEED EXTRACT, GINGER (*Zingiber officinale*) RHIZOME AND ITS COMBINATION ON MALONDIALDEHIDA SERUM
LEVELS AND THICKNESS OF THE AORTA WALL DIABETIC RAT**

Teguh Santoso, Helmin Elyani, Yudi Purnomo
Faculty of Medicine, University of Islam Malang
E mail: Teguhgaul@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by increased plasma glucose levels and contributes to the onset of makroangiopati complications. Soybean seeds (*Glycine max*) and ginger rhizomes (*Zingiber officinale*) are used as an alternative to DM treatment and its complications, but research on the combination of both is still rare. This study to prove the effect of soybean seeds, ginger rhizomes, and their combinations on Malondialdehida serum levels and thickness of the aorta wall in DM rat.

Methods: This study used *sprague dawley* male rats aged 4 weeks, weight 180-200 grams divided into 2 control groups namely normal control group and treatment control and 4 treatment groups namely soybean, ginger, combination *delja* 1 and 2 (n = 5 tails). The rats were induced with a high-fat-fructose diet and streptozotocin 25 mg/kgBB *intraperitoneal* (i.p) *multiple dose*. Soybean seed extract 5000 mg/kgBB, ginger rhizome extract 500 mg/kgBB, combination *delja* 1 2500 : 250 mg/kgBB and combination *delja* 2 5000 : 500 mg/kgBB given orally for 30 days. Malondialdehida serum levels measured by MDA rat kits and thickness of the aorta wall measured micrometers. Data was analyzed using LSD test with significance $p < 0.05$.

Results: The administration of soybean seed extract, ginger rhizome, combination *delja* 1 and 2 decreased malondialdehida serum levels by approximately 20%, 30%, 20% and 30% compared to the positive group ($p < 0.05$). While thickness of the aorta wall can be inhibited around 15%, 10%, 10% and 15% compared to the positive group ($p < 0.05$). Meanwhile the effect of DM induction on the positive control group increased malondialdehida serum levels and thickness of the aorta wall 50% and 30% compared to the normal control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The administration of soybean seed extract, ginger rhizome and its combination can reduce malondialdehida serum levels and inhibit thickness of the aorta wall in DM models.

Keywords: Soybean, ginger, combination, MDA serum, thick of the aortic wall, diabetes

PENDAHULUAN

Komplikasi makroangiopati pada diabetes melitus (DM) masih menjadi permasalahan kesehatan di Indonesia. Makroangiopati diabetik adalah abnormalitas dari sel endotel pembuluh darah besar seperti aorta dan arteri koroner akibat tingginya kadar glukosa darah¹. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan tahun 2017, Penyakit jantung koroner (PJK) adalah salah satu komplikasi makroangiopati dengan prevalensi kejadian sebesar 1,5 % pada pasien DM di Indonesia. Komplikasi makroangiopati merupakan penyebab kematian utama pada pasien diabetes melitus dengan angka kematian sebesar 7,4 juta per tahun². Oleh sebab itu, perlu mengetahui patofisiologi terjadinya makroangiopati diabetik.

Salah satu yang berperan terhadap patofisiologi makroangiopati diabetik adalah stres oksidatif. Hiperqlikemia pada DM dapat meningkatkan produksi radikal bebas melalui jalur *Protein Kinase C* (PKC), *Advanced Glycation End Products* (AGEs), *Polyol pathway* dan *Hexosamine pathway*³. Peningkatan produksi radikal bebas memicu antioksidan mengkatalisis radikal anion superoksida⁴. Namun, bila jumlah radikal bebas melebihi antioksidan maka akan terbentuk radikal hidroksil yang memicu peroksidasi lemak dan menghasilkan produk malondialdehida (MDA)⁴.

Peningkatan produksi MDA serum tanpa diimbangi antioksidan menimbulkan stres oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan pada endotel vaskular. Kerusakan endotel akibat kondisi stres oksidatif memicu perubahan nitrit oxide (NO) menjadi peroksinitrit. Penurunan kadar NO dapat mengaktifasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan bereaksi dengan VEGFR-2 yaitu *reseptor fetal liver kinase 1* (FLK-1) atau *kinase insert domain reseptor* (KDR) sehingga menstimulasi proliferasi, migrasi, ketahanan, dan permeabilisasi sel endotel sehingga menyebabkan penebalan dinding aorta⁵.

Sari jahe (*Zingiber officinale*) dan biji kedelai (*Glycine max*) memiliki bahan aktif yang berkhasiat untuk pengobatan. Berdasarkan data empirik, sari jahe dipercaya dapat menghilangkan batuk, perut kembung, dan mengurangi rasa sakit⁶. Sedangkan susu kedelai sering digunakan untuk menurunkan kolesterol, anti kanker dan mengurangi gejala menopause⁷. Hasil uji pre klinik menunjukkan senyawa gingerol dan shogaol dalam sari jahe dapat meningkatkan sekresi insulin melalui mekanisme antioksidan⁸. Sedangkan susu kedelai mengandung antioksidan flavonoid golongan isoflavon yang berfungsi untuk menurunkan resistensi insulin⁹.

Kombinasi herbal sering digunakan pengobatan tradisional dengan tujuan menurunkan efek samping dan mengoptimalkan efektivitas pengobatan. Penelitian tentang kombinasi sari biji kedelai dan rimpang jahe untuk mengendalikan diabetes dan komplikasinya masih belum pernah dilakukan. Berdasarkan latar belakang diatas perlu

dilakukan pengujian sari jahe, biji kedelai dan kombinasinya untuk menghambat makroangiopati diabetik dengan mengamati kadar malondialdehida serum dan ketebalan dinding aorta.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *in vivo* dengan desain *control group test only*. Penelitian ini dilakukan di laboratorium Biosains Universitas Brawijaya, laboratorium Patologi Anatomi Universitas Brawijaya, dan laboratorium terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik universitas brawijaya malang dengan sertifikat etik No.823-KEP-UB tahun 2017.

Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan adalah tikus *Sprague Dawley* jantan berusia 3 bulan dengan berat antara 180-200 gram. Tikus ditempatkan di kandang individual dengan kondisi tidak lembab, ventilasi yang cukup dan penyiangan yang cukup (14 jam terang dan 10 jam gelap). Pada penelitian ini, tikus dibedakan menjadi 6 kelompok yang terdiri dari 2 kelompok kontrol yakni kelompok kontrol normal (KN) dan kelompok kontrol perlakuan (KP), dan 4 kelompok perlakuan yakni kelompok kedelai, jahe, kombinasi kedelai jahe (delja) I dan delja II.

Pembuatan Tikus Model Diabetes

Tikus diberikan Diet Tinggi Lemak Fruktosa (DTLF) dengan komposisi susu pap (60%), kuning telur (5%), lemak sapi (25%) dan lemak kambing (10%) dalam pakan 25 gram/ekor/hari¹⁰. Fruktosa 20% dicampur dalam air minum sebanyak 50 ml/ekor/hari¹¹. Setelah 9 minggu pemberian DTLF dilakukan injeksi Streptozotocine (STZ) 25 mg/kgBB *multiple dose* intraperitoneal¹². Kadar gula darah puasa diukur 3 hari setelah induksi STZ dan dinyatakan DM apabila kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl¹³.

Pembuatan Ekstrak Biji Kedelai, Rimpang Jahe dan Kombinasinya

Penelitian ini menggunakan biji kedelai (*Glycine max*) varietas argo mulyo dengan surat keterangan determinasi nomer 074/241/102.102.7/2017, serbuk jahe (*Zingiber officinale*) dengan surat keterangan determinasi nomer 074/211/102.7/2017 dan telah dideterminasi oleh Balai Materi Medika, Batu, Jawa Timur. Dosis sari biji kedelai yang diberikan untuk hewan coba adalah 5000 mg/kgBB¹⁴. Pembuatan sari biji kedelai dilakukan dengan metode digesti dengan cara biji kedelai 80 gram dipanaskan selama 15 menit dan rendam selama 12 jam sampai kulit ari lepas. Biji kedelai kemudian diblender dengan menambahkan 80 ml air. Sari biji kedelai yang telah diperoleh lalu ditambahkan air hingga 100 ml dan dipanaskan pada suhu 50⁰C. Dosis sari rimpang

jahe yang diberikan adalah 500 mg/kgBB¹⁵. Sari jahe dibuat secara infudasi dengan cara memanaskan 15 ml air hingga suhu 90⁰C kemudian ditambahkan 1500 mg serbuk jahe dan dibiarkan selama 15 menit hingga dingin. Bentuk kombinasi didapatkan melalui pencampuran sari biji kedelai dan rimpang jahe dengan 2 kombinasi dosis yaitu kombinasi 1 2500 : 250mg/kgBB dan kombinasi 2 5000 : 500 mg/kgBB kemudian dihangatkan pada suhu 50⁰C^{16,17}.

Preparasi Sampel Serum

Setelah hewan coba dikorbankan dengan cara dislokasi leher, dilakukan pengambilan darah dari aorta abdominal dan intracardiac dengan spuit 3 ml. Darah yang didapat dimasukkan ke dalam vacutainer non EDTA dan didiamkan selama 30 menit pada suhu ruang (16-25⁰C) kemudian dicentrifuge selama 10-15 menit dalam 3000 rpm untuk mendapatkan supernatan.

Preparasi Sampel Jaringan Histopatologi Organ

Jaringan aorta diiris dan dimasukkan dalam botol flakon. Jaringan tersebut kemudian difiksasi dengan formalin 10% selama 24 jam lalu dehidrasi dengan alkohol selama 30 menit. Jaringan aorta ditetesi Xylol murni 30 menit dan ditetesi parafin selama 24 jam lalu masukan dalam oven dengan suhu 60⁰C. Ganti parafin murni selama 1 jam sampai mengeras di dalam oven, kemudian jaringan diiris dan direkatkan pada *object glass* serta dilakukan pewarnaan menggunakan *Hematoxylin-Eosin* (HE)¹⁸.

Pemeriksaan Kadar Malondialdehida Serum

Pengukuran MDA serum menggunakan MDA ELISA *rat kit* (elabscience). Larutan standar atau

sampel sebanyak 50 µL dimasukan kedalam *well* kemudian ditambahkan *Biotinylated Detection Ab* sebanyak 50 µL, campuran diinkubasi pada suhu 37⁰C selama 45 menit kemudian diaspirasi. Larutan *wash buffer* ditambahkan sebanyak 350 µL dan dicuci 3 kali. Setelah itu, *HRP Conjugate Working Solution* 100 µL ditambahkan dan diinkubasi pada suhu 37⁰C selama 30 menit, diaspirasi dan dicuci 5 kali. Selanjutnya, *substrat reagent* ditambahkan sebanyak 90 µL dan diinkubasi pada suhu 37⁰C selama 15 menit. Setelah diaspirasi, *stop solution* ditambahkan sebanyak 50 µL. Nilai absorbansi sampel diukur menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 450 nm dengan satuan ng/dl dan hasil didapat melalui regresi non linier.

Pemeriksaan Ketebalan Dinding Aorta

Setelah dilakukan preparasi organ aorta dan pembuatan preparat histologi kemudian dilakukan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (H-E). Preparat aorta diamati dari tunika intima sampai tunika adventitia yang dilihat menggunakan mikroskop trinokuler dan diukur menggunakan mikrometer dengan perbesaran 400X pada 4 arah mata jam (12.00, 15.00, 18.00, dan 21.00) kemudian dihitung rata-ratanya dan dinyatakan dengan satuan µm^{18,19}.

Teknik Analisa Data

Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu kemudian setelah dinyatakan terdistribusi normal dilakukan uji beda menggunakan *one way ANOVA*. Selanjutnya dilakukan uji *least significance different* (LSD) untuk mengetahui perbandingan antar perlakuan. Hasil dinyatakan bermakna apabila nilai $p < 0,05$. Analisa data dilakukan dengan memakai *software* statistik SPSS versi 22.

HASIL DAN ANALISA DATA

Karakteristik hewan coba yang digunakan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel

n = 5	KN	KP	Kedelai 5000 mg/kgBB	Jahe 500 mg/kgBB	Delja I 2500:250 mg/kgBB	Delja II 5000:500 mg/kgBB
BB-awal (g)	285.4±18.6	246.5±26.5	217.2±19.9	224.3±19.0	254.6±20.7	233±19.3
BB pre-treat (g)	352.7±29.7	300.5±31.0	244.8±17.7	225±36.0	300.5±19.6	297.3±30.5
BB post treat (g)	336.6±29.7 ^a	335.3±38.7 ^a	253.2±33.1 ^b	282.5±45.3 ^c	312±24.5 ^d	317.5±31.8 ^d
ΔBB (g)	51.2±24.15	88.8±32.6	36±26.5	58.2±32.15	57.4±22.6	84.5±25.55
Asupan Pakan (%)	74.7±8.0	68.3±13	89±8	87±11	72±27	78.5±27
KGD P awal (mg/dL)	92.6±5.9	83.0±0.8	85.0±8.5	80.5±5.1	87.75±	82.3±5.7
KGD P pre-treat (mg/dL)	105.4±7.5	201.3±35	182.6±43.1	168.5±35.8	205.8±56.5	163.5±11.5
KGD P post-treat (mg/dL)	105.4±7.5 ^a	139.0±14.9 ^b	109.0±13.2 ^c	132.3±17.9 ^b	129.5±9.4 ^b	124.0±12.5 ^d

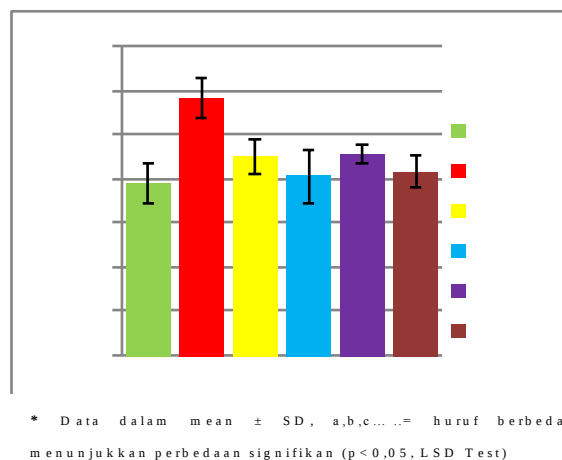
Keterangan:

Data dalam mean ± standar deviasi (SD). Uji statistik menggunakan *One Way Anova* dan *Post Hoc LSD*. BB: Berat Badan, ΔBB: selisih BB akhir dan awal, KGD P: Kadar Glukosa Darah Puasa, KN: Kontrol Negatif, KP: Kontrol Positif, Delja: pemberian kombinasi susu kedelai dan jahe. Notasi yang berbeda menunjukkan signifikansi ($p < 0,05$).

Berdasarkan tabel 1, terdapat penurunan berat badan (BB) pada kelompok kedelai, jahe, kombinasi delja 1 dan 2 dibandingkan kelompok kontrol perlakuan ($p < 0.05$). Kelompok kontrol normal tidak didapatkan perbedaan BB dibandingkan dengan kelompok kontrol perlakuan (KP). Asupan pakan pada semua kelompok perlakuan cenderung meningkat dibanding dengan kelompok kontrol perlakuan, tetapi pada kelompok kombinasi delja lebih rendah dibandingkan herbal tunggalnya. Kelompok kontrol perlakuan mengalami penurunan asupan pakan dibandingkan dengan kelompok normal. Kadar gula darah puasa (KGDP) pada kelompok kedelai dan kombinasi delja 2 mengalami penurunan ($p < 0.05$), sedangkan kelompok jahe dan kombinasi delja 1 tidak berbeda jika dibandingkan dengan kelompok kontrol perlakuan ($p > 0.05$). KGDP pada kelompok kontrol perlakuan mengalami peningkatan dibandingkan dengan kelompok normal ($p < 0.05$).

Kadar MDA Serum Tikus Model Diabetes Melitus yang Diberikan Sari Biji Kedelai, Rimpang Jahe dan Kombinasinya

Efek sari biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*), dan kombinasinya terhadap kadar MDA serum tikus model DM dapat dilihat pada gambar 1.



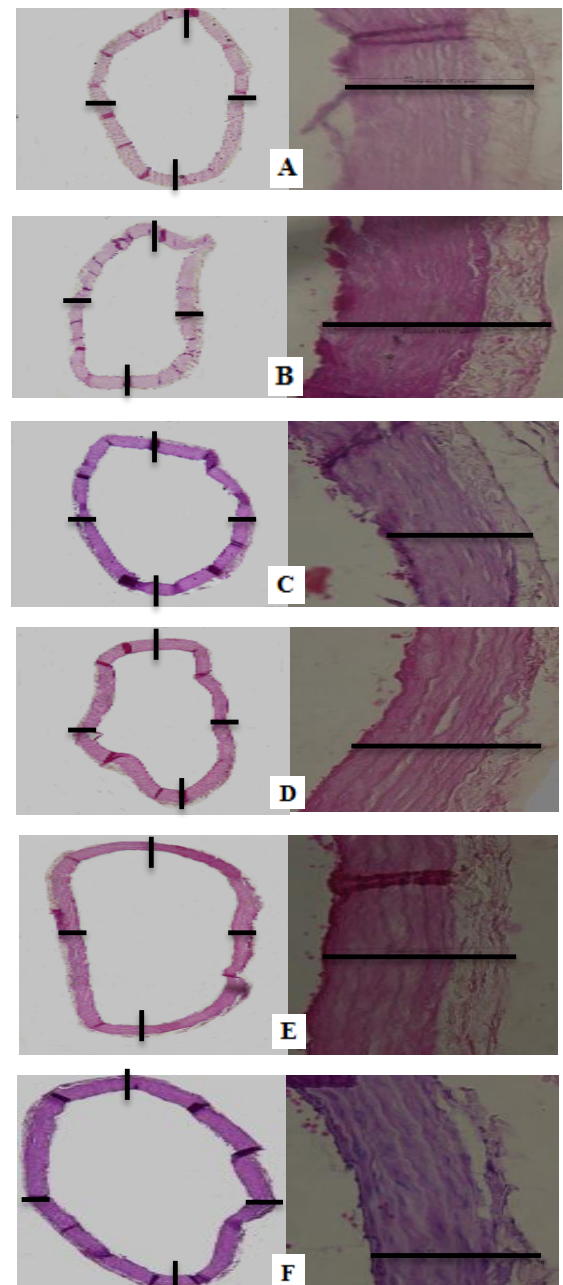
Gambar 1. Histogram kadar MDA serum tikus model diabetes yang telah diberikan sari biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) atau kombinasinya

Pemberian sari biji kedelai 5 gram/kgBB, rimpang jahe 500 mg/kgBB, kombinasi delja 1 dan delja 2 menurunkan kadar MDA serum berturut-turut sekitar 0,2 kali, 0,3 kali, 0,2 kali dan 0,3 kali dibandingkan dengan kelompok kontrol perlakuan ($p < 0.05$). Potensi sari rimpang jahe dan kombinasi delja 2 tidak berbeda ($p > 0.05$) serta lebih kuat menurunkan kadar MDA serum sekitar 10% dibanding kelompok perlakuan yang lain ($p < 0.05$). Demikian pula pada kelompok kedelai tidak berbeda dibandingkan kombinasi delja 1 dalam

menurunkan kadar MDA ($p > 0.05$). Pada kelompok kontrol perlakuan (KP) yang diinduksi DTLF dan STZ secara signifikan meningkatkan kadar MDA serum sekitar 50% dibandingkan dengan kelompok kontrol normal ($p < 0.05$).

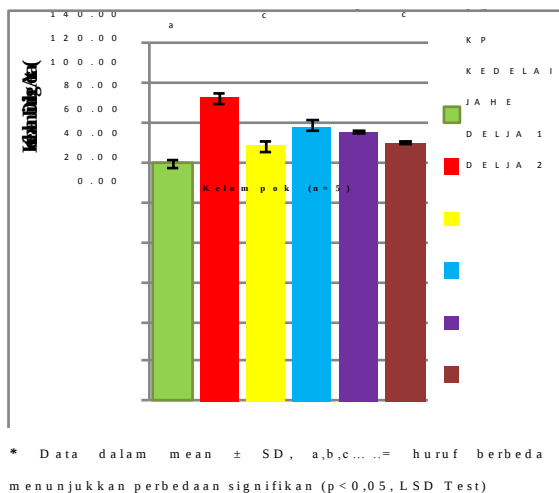
Ketebalan Dinding Aorta Tikus Model Diabetes Melitus yang Diberikan Sari Biji Kedelai, Rimpang Jahe dan Kombinasinya

Efek sari biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*), dan kombinasinya terhadap ketebalan dinding aorta tikus model diabetes melitus dapat dilihat pada gambar 2 dan 3.



Gambar 2. Ketebalan Dinding Aorta
Keterangan:

Garis hitam menunjukkan pengukuran ketebalan dinding aorta. Gambar kiri diukur dengan perbesaran 40X sedangkan gambar kanan diukur dengan perbesaran 400X.



Gambar 3. Histogram ketebalan dinding aorta tikus model diabetes Yang telah diberikan sari biji kedelai (*Glycine max*) dan sari rimpang jhe (*Zingiber officinale*) atau kombinasinya

Pemberian Sari biji kedelai 5 gram/kgBB, rimpang jahe 500 mg/kgBB, kombinasi delja 1 dan delja 2 menghambat penebalan dinding aorta tikus DM berturut-turut sekitar 15 %, 10 %, 10 % dan 15 % dibandingkan dengan kelompok kontrol perlakuan ($p < 0,05$). Potensi sari biji kedelai dan kombinasi delja 2 tidak berbeda ($p > 0,05$) serta lebih kuat menghambat penebalan dinding aorta sekitar 5% dibanding kelompok perlakuan yang lain ($p < 0,05$). Pemberian sari rimpang jahe paling lemah menghambat penebalan dinding aorta dibanding kelompok perlakuan yang lain ($p < 0,05$). Sementara kombinasi delja 2 lebih kuat menghambat penebalan dinding aorta dibandingkan delja 1 ($p < 0,05$). Pada kelompok kontrol perlakuan (KP) pemberian induksi DTLF dan STZ secara signifikan meningkatkan ketebalan dinding aorta sekitar 30% dibandingkan dengan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$).

Hubungan antara Berat Badan dengan Kadar MDA Serum

Hasil korelasi antara berat badan dengan MDA serum dapat dilihat pada table 2.

Tabel 2. Korelasi antara berat badan dengan kadar MDA serum

		BB	MDA
BB	Pearson Correlation	1	.246
	Sig. (2-tailed)		.638
	N	6	6
MDA	Pearson Correlation	.246	1
	Sig. (2-tailed)	.638	
	N	6	6

Hubungan antara berat badan dengan MDA serum tidak signifikan ($p > 0,05$) dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,246 sehingga memiliki hubungan lemah.

PEMBAHASAN

Efek Ekstrak Biji Kedelai, Rimpang Jahe dan Kombinasinya Terhadap Kadar MDA Serum

Pemberian ekstrak biji kedelai menurunkan kadar MDA serum pada tikus DM. Efek tersebut dikendalikan oleh zat aktif isoflavon yang berperan sebagai antioksidan dengan cara melawan radikal bebas sehingga menghambat peroksidasi lemak dan menurunkan produksi MDA²⁰. Sementara senyawa glisin menurunkan MDA serum secara tidak langsung melalui mekanisme anti-hiperglikemia. Glisin meningkatkan sekresi insulin sehingga dapat menghambat peningkatan kadar glukosa darah. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Wiwik (2018) bahwa pemberian sari kedelai 5000 mg/kgBB dapat menurunkan kadar gula darah puasa pada tikus model DM. Selain itu senyawa asam fitat dalam kedelai berperan sebagai anti-hiperglikemia dengan mekanisme inhibitor α -amilase. Penghambatan kondisi hiperglikemia akan menurunkan produksi radikal bebas dan mencegah peroksidasi lemak sehingga menurunkan kadar MDA serum²¹.

Pemberian sari rimpang jahe menurunkan kadar MDA serum lebih kuat dibandingkan kelompok kedelai dan kombinasinya. Efek tersebut kemungkinan dikendalikan oleh kandungan zat aktif dalam jahe. Senyawa gingerol dan shogaol pada jahe berfungsi sebagai antioksidan dengan mekanisme penghambatan xantin oksidase sehingga radikal bebas tidak terbentuk. Penurunan radikal bebas menghambat peroksidasi lemak sehingga menurunkan kadar MDA serum²². Selain itu, senyawa gingerol dan shogaol pada jahe dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sekresi insulin sehingga produksi radikal bebas dapat diturunkan. Kondisi ini dapat mencegah peroksidasi lemak dan menurunkan kadar MDA serum²³. Hal ini diperkuat oleh penelitian yang dilakukan Kholilurohman dkk, 2018 (*Unpublished*) bahwa pemberian sari rimpang jahe dosis 500 mg/kgBB menghambat penurunan kadar SOD serum akibat kadar MDA serum yang rendah.

Kombinasi pada delja 2 menurunkan kadar MDA serum lebih kuat dibandingkan delja 1. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh pemberian dosis kombinasi delja 2 yang lebih tinggi dibandingkan kombinasi delja 1. Pemberian dosis yang lebih tinggi dapat meningkatkan aktivitas biologis zat aktif pada masing-masing herbal²⁴. Pemberian kombinasi delja 1 dan 2 mampu menurunkan kadar MDA serum tikus DM. Efek tersebut dikendalikan oleh masing-masing zat aktif yang terkandung dalam herbal dengan mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya.

Tikus yang diinduksi diet tinggi lemak fruktosa (DTLF) dan *streptozotocin* (STZ) mengalami peningkatan kadar MDA serum. Pemberian DTLF

meningkatkan sintesis trigliserida yang diangkut ke dalam sirkulasi darah dalam bentuk kilomikron, kemudian dihidrolisis oleh *lipoprotein lipase* (LPL) menjadi *free fatty acid* (FFA) dan monoasilgliserol. Peningkatan kadar FFA memicu peningkatan fosforilasi serin/treonin dan penurunan fosforilasi tirosin sehingga menimbulkan resistensi insulin dan kondisi hiperglikemia^{25,26}. Induksi STZ dapat menyebabkan kerusakan sel- β pankreas sehingga terjadi penurunan sekresi insulin dan terjadi hiperglikemia. Hal ini diperkuat oleh data bersama penelitian kelompok (2018) bahwa induksi DTLF dan STZ 25 mg/kgBB dapat meningkatkan kadar gula darah puasa (KGDP) tikus model DM. Kondisi hiperglikemia meningkatkan produksi radikal bebas sehingga memicu peroksidasi lemak membran sel dan meningkatkan pembentukan MDA serum²⁷.

MDA merupakan senyawa karbon genotoksik yang berasal dari peroksidasi lipid membran sel dari sejumlah besar PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acids*) dan produk dari metabolisme asam arakidonat yang disintesis oleh prostaglandin pada membran sel. Aktivitas yang berlebihan meningkatkan metabolisme didalam tubuh sehingga radikal bebas juga meningkat. MDA terbentuk akibat tingginya kadar radikal bebas didalam tubuh yang berikatan dengan PUFA. Ikatan tersebut dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid dan peningkatan kadar MDA serum. MDA merupakan bahan yang dibutuhkan oleh sel dalam melakukan apoptosis. Selain itu MDA juga berperan sebagai imunologi karena dapat merusak sel bakteri yang menyerang didalam tubuh, akan tetapi peningkatan MDA tanpa diimbangi antioksidan dapat menyebabkan kerusakan pada sel^{28,29}.

Efek Sari Biji Kedelai, Rimpang Jahe dan Kombinasinya Terhadap Ketebalan Dinding Aorta

Pemberian ekstrak biji kedelai menghambat penebalan dinding aorta lebih kuat dibandingkan kelompok jahe. Efek tersebut dikendalikan oleh kandungan isoflavon pada kedelai yang memiliki efek antioksidan untuk melawan radikal bebas. Mekanisme isoflavon pada kedelai dalam meredam radikal bebas dengan cara mendonorkan ion H dan sebagai *scavenger* radikal bebas secara langsung sehingga mencegah terjadinya stres oksidatif²⁰. Selain itu kedelai mempunyai kandungan lesitin yang berfungsi meregenerasi kerusakan sel β pankreas sehingga meningkatkan sekresi insulin dan menghambat hiperglikemia. Penghambatan hiperglikemia mencegah pembentukan radikal bebas dan stres oksidatif. Penghambatan stres oksidatif oleh senyawa isoflavon dan lesitin dapat menghambat kerusakan sel endotel sehingga produksi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dapat dipertahankan. Pelepasan senyawa *nitric oxide* (NO) menghambat aktivasi *vascular*

endothelial growth factor (VEGF). Inaktivasi VEGF mencegah proliferasi dan migrasi otot polos dari tunika media menuju tunika intima sehingga menghambat penebalan dinding aorta³⁰. Senyawa isoflavon pada kedelai juga memiliki efek anti-inflamasi dengan cara menghambat kerja *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Penurunan MCP-1 menurunkan adesi monosit pada endotel sehingga menghambat pembentukan makrofag dan sitokin pro-inflamasi. Penurunan jumlah sitokin dapat menghambat proliferasi sel otot polos dari tunika media menuju tunika intima pada endotel aorta sehingga menghambat penebalan dinding aorta³¹. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Ahsan dkk, 2018 (*Unpublished*) bahwa pemberian sari kedelai dosis 5000 mg/kgBB menghambat penurunan diameter lumen aorta tikus model DM.

Pemberian sari rimpang jahe menghambat penebalan dinding aorta tikus model DM. Senyawa oleoresin, gingerol dan gingerdion pada jahe berperan sebagai anti-inflamasi dengan mekanisme menghambat siklooksigenase-2 (COX-2). Penghambatan COX-2 menekan produksi mediator inflamasi seperti sitokin, prostaglandin dan TNF- α ³². Efek sitokin proinflamasi terhadap penebalan dinding aorta dengan mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya. Selain itu, senyawa gingerol dan shogaol dapat menurunkan kadar gula darah dengan cara meningkatkan sekresi insulin sehingga produksi radikal bebas diturunkan. Kondisi ini akan menghambat kerusakan endotel yang berfungsi mensintesa NO sehingga menghambat penebalan dinding aorta seperti pada penjelasan sebelumnya. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Purnomo (2018) bahwa sari rimpang jahe memiliki potensi mengendalikan peningkatan kadar glukosa darah paska induksi DM¹⁶.

Kombinasi pada delja 2 menghambat penebalan dinding aorta lebih kuat dibandingkan delja 1. Hal ini kemungkinan disebabkan pemberian dosis kombinasi delja 2 yang lebih tinggi dibandingkan kombinasi delja 1. Sehingga aktivitas biologisnya meningkat. Semakin tinggi dosis herbal, maka akan meningkatkan efek farmakologinya²⁴. Pemberian kombinasi delja 1 dan 2 menghambat penebalan dinding aorta. Efek tersebut dikendalikan oleh masing-masing zat aktif yang terkandung dalam herbal dengan mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya.

Induksi DTLF dan STZ akan meningkatkan kadar glukosa darah dan produksi radikal bebas seperti pada penjelasan sebelumnya. Peningkatan radikal bebas akan menyebabkan kerusakan sel endotel sehingga fungsinya untuk memproduksi NO menurun. Penurunan NO menyebabkan aktivasi VEGF dan memicu proliferasi serta migrasi sel otot polos. Kondisi tersebut menyebabkan penebalan

dinding aorta sehingga menurunkan lumen aorta yang dapat menimbulkan komplikasi vaskular³³.

Pada penelitian ini peneliti mengukur ketebalan dinding aorta menggunakan 4 arah mata jam (12.00, 15.00, 18.00 dan 21.00) dengan tujuan untuk mengurangi bias penelitian. Pemotongan aorta yang dilakukan oleh peneliti sekitar 0,5 cm pada daerah lengkung aorta dengan pertimbangan lengkung aorta merupakan bagian pembuluh darah yang paling beresiko mengalami kerusakan karena turbulensi aliran darah. Pada penelitian ini yang dapat memunculkan bias penelitian adalah lokasi pemotongan dan peletakan potongan organ aorta pada *slide* yang tidak baik.

Aorta merupakan pembuluh darah yang tersusun dari jaringan elastis dan otot polos. Dinding aorta terdiri dari 3 lapisan yaitu tunika intima, tunika media dan tunika adventitia. Aorta berperan penting dalam proses homeostasis dengan mendistribusikan darah kaya oksigen dari ventrikel kiri menuju keseluruh tubuh³⁴. Kondisi hiperglikemia kronis mampu menyebabkan peningkatan ROS. Tingginya radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan sel endotel, sehingga terjadi penurunan fungsi sel endotel untuk memproduksi NO. Penurunan ini dapat meningkatkan proliferasi dan migrasi otot polos sehingga penebalan dinding aorta meningkat³³.

KESIMPULAN

1. Pemberian sari biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya mampu menurunkan kadar MDA serum tikus model DM dengan efek paling kuat pada kelompok jahe dan kombinasi delja 2.
2. Pemberian sari biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya mampu menghambat penebalan dinding aorta tikus model DM dengan efek paling kuat pada kelompok kedelai dan kombinasi delja 2.

SARAN

Melakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode in-silico untuk mengetahui mekanisme kerja zat aktif yang terkandung di dalam herbal tersebut sehingga memberikan efek terapi yang lebih baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada IOM dan FK UNISMA yang telah mendanai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sepulveda, E., Poinhos, R., Constante, M., Ribeiro, J.P., Freitas, P., Carvalho, D.. Health-Related Quality of Life in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients in A Portuguese Central

Public Hospital. Dove Press Journal : Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2015. 219 –226 [Accessed 20 November 2015]. 2015.

2. Kementerian Kesehatan RI. " Penyakit Jantung Penyebab Kematian Tertinggi, Kemenkes Ingatkan CERDIK ". Available: <http://www.depkes.go.id/article/view/17073100005/penyakit-jantung> penyebab kematian tertinggi kemenkes ingatkan cerdik .html. [Accessed: 28-Agustus-2017].2017.
3. Giacco, Ferdinando. Brownlee, Michael. Oxidative Stress and Diabetic Complication. Greenville Avenue, Dalla : American Heart Association.2010.
4. Mardiani, T. Helvi. Pengaruh Pemberian timbal (Pb) terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) plasma mencit. Medan: Sekolah Pascasarjana Universitas Sumatera Utara.2008.
5. Frisca, C.T. Sardjono., dan F. Sandra. Angiogenesis: Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. JKM Vol.8(2): 174-187. 2009.
6. Rukmana, R. Usaha Tani Jahe Dilengkapi dengan Pengolahan Jahe Segar, Seri Budi Daya. Penerbit Kanisius. Yogyakarta. 2004.
7. Koswara, S. Susu Kedelai Tak Kalah dengan Susu Sapi. Diakses : 15 Februari 2012. <http://www.ebookpangan.com>. 2006.
8. Mahmudati, N. Peran Seduhan Jahe (*Zingiber Officinale* Roscoe) Pada Signaling Insulin Dalam Mempengaruhi Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Model Diabetes Tipe 2. Proposal Pendanaan. FKIP-UMM. 2015.
9. Afandy, Suhartono, dan M. Thenawidjaja. Analisis Isoflavon dan Antioksidan Kedelai dan Tempe. Thesis. Atma Jaya Catholic University of Indonesia. Jakarta. 2007.
10. Handayani W, Lyrawati D, Andarini S, Rudjanto A. Pengaruh kombinasi susu kedelai dan jahe terhadap peningkatan sensitivitas insulin pada tikus model resistensi insulin (studi in silico dan in vivo). Disertasi. Program Doktor Ilmu Kedokteran. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 2018.
11. Wilson, R. and Islam, M. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes. Pharmacological Reports, 64(1), pp.129-139. 2012.
12. Xiang X, Wang Z, Zhu Y, Bian LYang Y. Dosage of streptozotocin in inducing rat model of type 2 diabetes mellitus. Institute for Nutrition and Food Safety, China CDC, Beijing. 2010.
13. Firdaus, Rim bawan, Marliyati SA, Roosita K. Model tikus diabetes yang diinduksi *streptozotocin* sukrosa untuk pendekatan penelitian diabetes melitus gestasional. MKMI. 12(1):29-34. 2016.
14. Bolla, kusuma. Soybean Consumption And Health Benefits. International Journal Of Scientific & Technology Research Vol. 4. 2015

15. Al-Amin Z.M., Thomson M, Al-Qattan KK, Peltonen-Shalaby R, Ali M. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (*Zingiber officinale*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br. J. Nutr.* 2006;96: 660-666
16. Purnomo, Y. Potensi Oral Glukosa Estrak Biji Kedelai, Rimpang Jahe Dan Kombinasinya Pada Tikus Model Diabetes. *Jurnal Kesehatan Islam*. 2018
17. Handayani W, Indra MR, Rudijanto A, Soybean milk reduces insulin resistant in *rattus norvegicus* of type 2 model diabetes mellitus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2009; 25(2).
18. Manohara, G.D.I. et al. Pengaruh pemberian sari taugé kacang hijau terhadap ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis pada tikus wistar jantan yang diberi stres fisik. Jember. Fakultas kedokteran universitas jember. 2015.
19. Souza, R.R., et al. Resistance training improves aortic structure in wistar rat. Brazil. Rua Afonso de Freitas 451 apt. 122 Paraiso, Sao Paulo, SP, Brazil. 2017.
20. Sinaga E. S. Pengaruh Isoflavon Kedelai Terhadap Jumlah Kecepatan dan Morfologi Spermatozoa Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*). *Tesis Program Studi Ilmu Biomedik UI*. 2012.
21. Tzi Bun. Soybean-Biochemistry, Chemistry, and Physiology. Croatia: InTech. 2011.
22. Dugasani, S., Pichika, M.R., Nadarajah, V.D., Balijepalli, M.K., Tandra, S., Korlakunta, J.N. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *Journal of ethnopharmacology*; 127(2):515-20. 2010.
23. Li, yiming. Van H. Tran, Colin C. Duke, and Basil D. Roufogalis. Preventive and Protective Properties of *Zingiber officinale* (Ginger) in Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, and Associated Lipid and Other Metabolic Disorders: A Brief Review. 2012
24. Brantley, S. J., Argikar, A. A., Lin, Y. S., Nagar, S., & Paine, M. F. Herb-Drug Interactions: Challenges and Opportunities for Improved Predictions. *Drug Metabolism and Disposition*, 42(3), 301–317. doi:10.1124/dmd.113.055236. 2013.
25. Murray, R. K., D. K. Granner, P. A. Mayes, and V. W. Rodwell. *Biokimia Harper*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 2014.
26. Rutledge A.C., Adeli K. Fructose and the Metabolic syndrome pathophysiology and Molecular Mechanism. *Nutr Rev* 2007; 65:S13-23. 2007.
27. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes, *Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism*. 2007.
28. Quijano, Silvia. Notario, Rafael. Quijano, Jairo. Theoretical Study of The Malondialdehyde-Adducts Formed by Reaction With DNA Bases. Columbia: Universidad de Antioquia. 2004.
29. Ayala A. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism and Signaling Mechanism Of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Spain: Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Pharmacy, University Of Seville. 2014.
30. Unus, S. *Tanaman Berkhasiat Sebagai Obat*. Jakarta : Papas Sinar Sinanti. 2002.
31. Nurhalida, Qori et al. Pengaruh Natto Kedelai Hitam terhadap Jumlah Foam Cell dan Ketebalan Dinding Aorta Mencit Model Aterosklerosis. Malang. Universitas Negeri Malang. 2014.
32. Li S, Tao Y, Yang J, Terry D, Oberley and Larry. The role of cellular glutathione peroxide redox regulation in suppression of tumor cell growth by manganese superoxide dismutase. *Cancer research* 60, 3927-3939. 2012.
33. Frisca, C.T. Sardjono., dan F. Sandra. Angiogenesis: Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. *JKM Vol.8(2)*: 174-187. 2009.
34. Guyton, A.C., & Hall, J.E. *Buku Jar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. Jakarta: EGC. 2008