

Isoflavon Kedelai Diperkaya dengan Zn sebagai Suplemen Antiarterosklerosis Wanita Premenopause

Soy Isoflavone Enriched by Zn as an Antiatherosclerosis Supplement in Premenopausal Women

Hery Winarsi

Fak. Biologi UNSOED Purwokerto Jl. Suparno Karangwangkal Purwokerto 53122
Telp: (0281)638794, Fax: (0281)631700, E-mail: winarsi@yahoo.com

Abstract

This research was conducted to observe the effect of soy isoflavone and Zn on total cholesterol, LDL, TG and HDL levels of premenopausal women. Thirty-three premenopausal women in Purwokerto were given supplement containing soy isoflavone and Zn during 2 months. In the control group (SO), 11 women were given placebo; in the group SI, 11 women were given the supplement containing soy isoflavone; and in the group SIZ, 11 women were given the supplement containing soy isoflavone and Zn. Blood samples were taken 3 times, i.e. baseline, 1 and 2 month after intervention. One ml of blood was taken by venoject-heparin, intravenously. Blood plasma was used to determine total cholesterol, LDL, HDL, and TG levels using spectrophotometer. Data obtained were analysed by ANOVA. The total cholesterol, LDL, and TG plasma levels decreased, from 189,27 to 151,63 mg/dl ($p=0,02$); from 138,97 to 93,93 mg/dl ($p=0,004$); and from 208,81 to 121,09 mg/dl ($p=0,012$) respectively. On the contrary HDL level increased, from 48,38 to 67,27 mg/dl ($p=1,72E-05$) after 2 months of intervention. Soy isoflavone and Zn (SIZ) have potential as antiatherosclerosis supplement.

Key words: Cholesterol total, LDL, TG, HDL, soy isoflavone & Zn, premenopausal women

Diterima: 03 Januari 2007, disetujui: 18 Mei 2007

Pendahuluan

Arterosklerosis adalah kondisi patologis yang disebabkan oleh adanya pengerasan pembuluh darah arteri, hilangnya elastisitas, dan penyempitan lumen. Kondisi seperti ini merupakan faktor risiko timbulnya penyakit jantung koroner. Menurut Priyana (2004) arterosklerosis diawali dengan kerusakan endotel dan tingginya kadar kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*). Kolesterol LDL merupakan jenis kolesterol "jahat", yang menumpuk di lapisan dalam (tunika intima) dan teroksidasi (LDLox). Kerusakan endotel juga memungkinkan LDL melakukan penetrasi ke bagian dalam pembuluh darah arteri, sehingga terjadi penumpukan lipoprotein.

Penumpukan terutama LDLox memacu sel monosit melakukan fagosit. Seiring dengan meningkatnya aktivitas makrofag melalui reseptor *scavenger*, makin banyak pula terbentuknya LDLox, sehingga terjadi peningkatan kandungan kolesterol pada makrofag yang membentuk sel busa pada *fatty streak* (Shih *et al.*, 1995; Steinberg, 1997).

Bila kadar kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) tinggi, maka kolesterol LDL akan ditarik keluar oleh HDL (*High Density Lipoprotein*) dari sel busa makrofag, sehingga terbentuknya arterosklerosis dapat dihambat (Mackness *et al.*, 1993). Disamping itu, sel-sel otot polos pada tunika media berproliferasi dan memproduksi sejenis protein (matriks) yang melapisi arterosklerosis sehingga menebal

lapisan dalam pembuluh koroner. Sumbatan arterosklerosis bersifat rentan untuk pecah. Bila sumbatan pecah, akan terjadi reaksi pembekuan darah (trombosis) dan menambah tebal sumbatan, reaksi trombosis dapat mengakibatkan peningkatan derajat sumbatan. Pada sumbatan parsial akan terjadi *angina pectoris* yang tidak stabil, pada sumbatan total, sel otot jantung dapat mati.

Kondisi defisiensi estrogen ovarium pada wanita premenopause dapat memicu penyakit degeneratif. Rendahnya status antioksidan pada wanita premenopause di Purwokerto (Winarsi *et al.*, 2005) mempermudah seorang wanita terkena penyakit arterosklerosis.

Di sisi lain banyak peneliti yang melaporkan bahwa isoflavon kedelai bersifat antioksidatif, estrogenik, antikarsinogenik, dan antiosteoporositik (Cassidy *et al.*, 1994; Barnes, 1995; Winarsi *et al.*, 2004). Oleh karena itu, isoflavon mampu menangkap radikal bebas dan mengubahnya menjadi senyawa yang relatif stabil sehingga mencegah kerusakan komponen biologis.

Selain oleh peran antioksidan isoflavon, integritas sel juga dapat dipertahankan oleh status Zn tubuh (Cakman *et al.*, 1996; Wresdiyati *et al.*, 2004). Winarsi *et al.*, (2005) menyatakan bahwa defisiensi Zn sering menyertai kehidupan wanita usia lanjut, seperti pada wanita premenopause.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian isoflavon kedelai dan Zn terhadap kadar kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida plasma wanita premenopause.

Metode Penelitian

Dalam penelitian ini melibatkan 33 wanita premenopause, berumur 43-52 tahun, dan bertempat tinggal di wilayah kota Purwokerto. Intervensi dilakukan selama 2 bulan. Responden dibagi dalam 3 kelompok, setiap kelompok terdiri atas 11 responden. Kelompok kontrol (SO) diintervensi dengan plasebo (tanpa isoflavon kedelai & Zn), kelompok SI diintervensi dengan minuman yang mengandung isoflavon kedelai, dan kelompok SIZ diintervensi dengan minuman

yang mengandung isoflavon kedelai & Zn. Pengambilan sampel darah dilakukan 3 kali, yaitu saat *baseline*, serta 1 bulan dan 2 bulan setelah intervensi, intravena. Penentuan kadar kolesterol total secara enzimatik menggunakan metode CHOD-PAP (Richmond, 1973), kadar HDL ditentukan secara enzimatik dengan metode CHOD-PAP (Lopes-Virella *et al.*, 1977). Trigliserida ditentukan secara enzimatik dengan metode GOP-PAP (McGowan *et al.*, 1983). Bila kadar trigliserida < 400 mg/dl, maka LDL ditentukan dengan rumus Friedwald, yaitu: $LDL = K - HDL - (TG/5)$. Data dianalisis dengan sidik ragam, dan bila ada pengambilan yang nyata dilanjutkan uji Duncan.

Hasil dan Pembahasan

Kolesterol Total

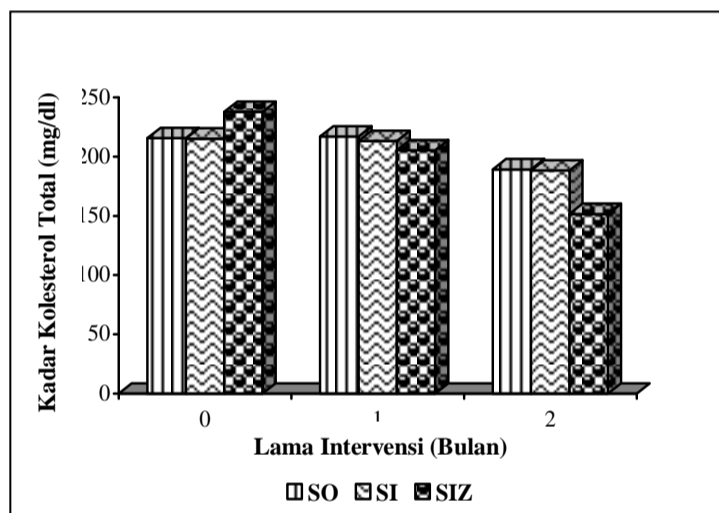
Hasil analisis sidik ragam antarkelompok tidak menunjukkan perbedaan kadar kolesterol total pada *baseline* dan 1 bulan setelah intervensi, akan tetapi setelah 2 bulan intervensi, terjadi penurunan secara nyata pada kelompok SIZ (Gambar 1), yaitu dari 189,27 mg/dl menjadi 151,63 mg/dl ($p= 0,02$). Kelompok SIZ berbeda dengan kelompok SI, sedangkan kelompok SI tidak berbeda dengan kelompok kontrol. Menurunnya kolesterol total bukan karena suplementasi isoflavon tunggal melainkan karena interaksi isoflavon dan Zn. Hasil ini mendukung temuan Anderson & Wolf (1995) yang memberikan 47 g/hari protein kedelai pada 38 orang, ternyata protein kedelai dapat menurunkan kolesterol serum sebesar 9%. Teixeira (1998) juga menyatakan bahwa protein kedelai yang mengandung isoflavon, secara nyata menurunkan kadar kolesterol total pada pria hiperkolesterolemi sedang.

Isoflavon kedelai menunjukkan potensinya ketika senyawa tersebut terikat dengan protein. Potter (1996) menyatakan bahwa peran protein kedelai dalam menurunkan kadar kolesterol darah, melalui peningkatan ekskresi asam empedu pada tikus percobaan. Hal yang sama juga terjadi pada manusia, melalui ekskresi steroid netral dalam feses dan asam empedu, sehingga kadar kolesterol darah menurun (Fumagalli *et al.*,

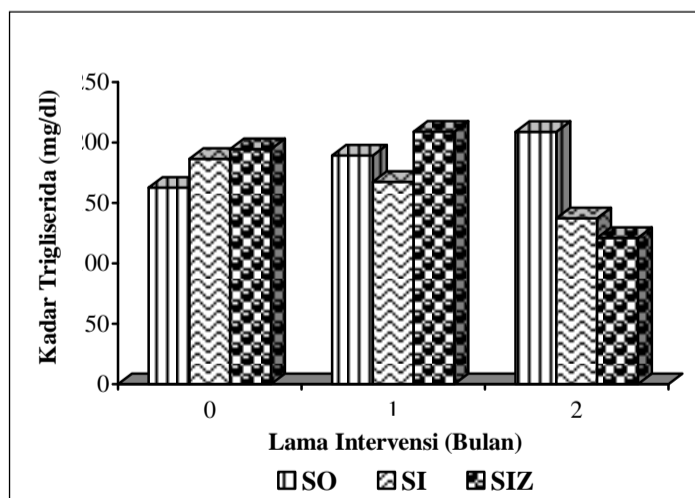
1982). Diduga isoflavon kedelai mirip dengan flavonoid teh yang mampu menghambat β -hidroksi- β -metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) (Chan *et al.*, 1999). HMG-CoA merupakan enzim utama dalam sintesis kolesterol dan asil-CoA intestinal. Enzim tersebut berperan dalam esterifikasi kolesterol, sebelum kolesterol diserap dan diubah menjadi kilomikron dalam usus. Selain itu, isoflavon juga menurunkan kelarutan misel, absorpsi kolesterol dan asam empedu dalam usus. Penurunan kadar kolesterol, berkaitan dengan lambatnya absorpsi asam amino non esensial dalam tepung isoflavon kedelai (Song *et al.*,

1998), sehingga ketersediaan asetil CoA untuk sintesis kolesterol juga rendah.

Anderson & Wolf (1995) berpendapat bahwa kandungan serat dan fitat dalam tepung isoflavon kedelai dapat mengganggu metabolisme kolesterol, sehingga menyebabkan kadar kolesterol darah menurun. Mineral Zn berperan sebagai antioksidan, yaitu dengan cara menginduksi aktivitas enzim SOD (Winarsi *et al.*, 2005; Wresdiyati *et al.*, 2004), sehingga reaktivitas radikal bebas dapat dihambat. Diduga pemberian 100 mg isoflavon kedelai dan 8 mg mineral Zn kepada wanita premenopause, bekerja secara sinergis menekan kadar kolesterol darah.



Gambar 1. Pengaruh lama intervensi terhadap penurunan kadar kolesterol total wanita premenopause



Gambar 2. Pengaruh lama intervensi terhadap penurunan kadar trigliserid darah wanita premenopause

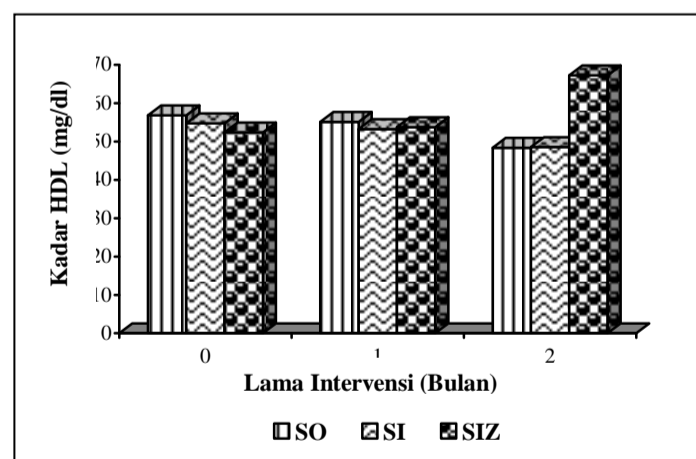
Trigliserida darah

Pada saat *baseline* dan 1 bulan setelah intervensi, hasil analisis sidik ragam antarkelompok tidak menunjukkan adanya perbedaan kadar trigliserida darah. Setelah 2 bulan intervensi, terjadi penurunan secara nyata pada kelompok SIZ (Gambar 2), yaitu dari 208,81 mg/dl menjadi 121,09 mg/dl ($p=0,012$). Dalam penelitian ini kelompok SIZ tidak berbeda dengan kelompok SI. Penurunan trigliserida dapat disebabkan oleh isoflavon tunggal, maupun interaksinya dengan mineral Zn.

Peran isoflavon dalam menurunkan resiko arterosklerosis, diketahui melalui perbaikan kadar lipid dan lipoprotein plasma. Menurut Viana *et al.*, (1996) isoflavon kedelai mampu menekan pembentukan agregasi platelet, menghambat proliferasi dan adesi sel dalam arteri. Sementara itu Kim *et al.*, (1998) menyatakan bahwa isoflavon melindungi dinding pembuluh darah arteri coronaria supaya tidak mudah dilekati ateroma, dengan cara (a) menghambat proliferasi sel-sel otot polos, (b) meningkatkan fungsi sel endotel, dan (c) mencegah terjadinya inflamasi. Anthony (2000) menyatakan bahwa isoflavon kedelai sangat bermanfaat bagi fungsi vaskuler dan sel endotel, aktivasi dan agregasi platelet, LDLox, proliferasi dan migrasi sel otot polos, namun mekanisme kerjanya belum diketahui dengan pasti.

Kolesterol HDL

Hasil analisis sidik ragam antar kelompok menunjukkan peningkatan kadar kolesterol HDL secara nyata. Setelah 2 bulan intervensi pada kelompok SIZ (Gambar 3), yaitu dari 48,38 menjadi 67,27 mg/dl ($p=1,72E-05$). Kelompok SIZ berbeda dengan kelompok SI. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kolesterol HDL bukan karena suplementasi isoflavon tunggal, tetapi karena interaksi isoflavon dan Zn. Temuan ini agak berseberangan dengan pendapat Teixeira (1998) yang menyatakan bahwa isoflavon protein kedelai, mempertahankan kadar HDL pada pria hiperkolesterolemi sedang. Mackness *et al.*, (1993) berpendapat bahwa tingginya HDL dapat menghambat pembentukan peroksida lipid dalam LDL hingga 90%. Sementara itu, Zn merupakan komponen antioksidan berperan melindungi sel-sel tubuh dari serangan radikal bebas. Oleh sebab itu pengkayaan Zn ke dalam isoflavon kedelai dapat memperbaiki struktur sel sehingga dapat berfungsi secara normal (Rink & Kirchner, 2000). Hal ini sesuai dengan pernyataan Meydani (2000) bahwa dengan mengkonsumsi antioksidan dalam jumlah tertentu dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler, yaitu dengan meningkatkan kolesterol HDL.



Gambar 3. Pengaruh lama intervensi terhadap peningkatan kadar HDL wanita premenopause

Mackness *et al.*, (1993) berpendapat bahwa HDL merupakan antioksidan yang sangat kuat dan inhibitor LDL-ox, yang berperan penting dalam mencegah arterosklerosis. HDL adalah lipoprotein pengangkut kolesterol dari ekstra hepatic ke hepar. Peningkatan HDL sangat berkaitan dengan menurunnya trigliserida. Salah satu fungsi HDL adalah mensintesis reseptor LDL (Adiwijono & Asdic, 1993). Peningkatan HDL mengakibatkan sintesis reseptor LDL meningkat pula. Semua bentuk kolesterol yang akan dibuang harus melewati hepar, kemudian disekresi dalam empedu baik sebagai kolesterol maupun asam kolat dalam garam empedu.

Isoflavon kedelai mengatur homeostasis sterol selular. Menurut Mullen *et al.*, (2004) isoflavon berperan dalam maturasi protein yang mengekspresikan gen pengatur sterol sebagai pengendali metabolisme lipid. Mekanisme isoflavon dalam menurunkan kolesterol belum diketahui secara pasti. Anthony *et al.*, (1997) menyatakan bahwa asam amino arginin dan glisin yang banyak terkandung dalam tepung isoflavon kedelai mampu menurunkan kolesterol. Tidak seperti halnya protein hewani yang miskin asam-asam amino tersebut, tetapi kaya lisin justru meningkatkan sintesis kolesterol dalam hepar.

Struktur isoflavon kedelai mirip estrogen. Oleh sebab itu isoflavon secara agonis dapat binding dengan reseptor estrogen, dan merestorasi hormon tersebut secara cepat pada wanita postmenopause (Herrington *et al.*, 1994). Estrogen berperan memperbaiki metabolisme lipid (Sirtori *et al.*, 1984) sehingga berkembangnya arterosklerosis dapat dicegah.

Para peneliti meyakini bahwa isoflavon bersifat antioksidan. Kanazawa *et al.*, (1993) melaporkan isoflavon kedelai mengurangi kadar LDL, dan melindungi dari oksidasi. Secara *in vivo* isoflavon mampu mencegah oksidasi LDL sehingga tidak terbentuk ateroma pada dinding arteri. Isoflavon menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos (Shimokado *et al.*, 1995), yang berperan dalam promosi dan progresi arterosklerosis. Isoflavon juga menekan pembentukan trombus dengan cara mencegah terjadinya aktivasi platelet (Kuruwilla *et al.*, 1993), agregasi platelet

(McNicol, 1993) dan ambilan serotonin platelet (Helmeste & Tang, 1995). Wilcox & Blumenthal (1995) menyatakan bahwa isoflavon berpengaruh pada reaktivitas vaskuler (Gould *et al.*, 1995), yang berefek negatif pada arterosklerosis. Anthony *et al.*, (1998) meneliti reaktivitas vaskuler pada monyet yang diberi pakan rendah isoflavon, diameter lumennya konstiksi 6%. Sebaliknya monyet yang diberi pakan tinggi isoflavon diameter lumennya mengalami dilatasi. Honore *et al.*, (1997) menuturkan bahwa penggunaan isoflavon secara injeksi, mampu merestorasi vasodilatasi dalam hewan percobaan yang sebelumnya mengalami konstiksi.

Kolesterol LDL

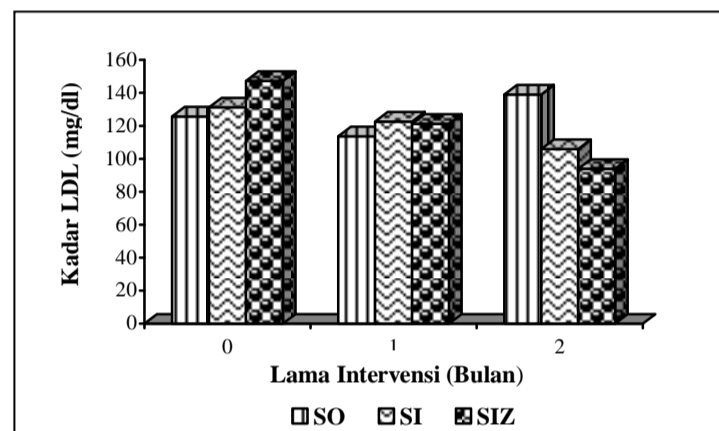
Hasil analisis sidik ragam antar kelompok tidak menunjukkan perbedaan kadar kolesterol LDL pada *baseline* dan 1 bulan setelah intervensi, akan tetapi setelah 2 bulan intervensi terjadi penurunan secara nyata pada kelompok SIZ (Gambar 4), yaitu dari 138,97 menjadi 93,93 mg/dl ($p= 0,004$). Kelompok SIZ tidak berbeda dengan kelompok SI, oleh sebab itu penurunan LDL dapat karena suplementasi isoflavon tunggal, maupun interaksinya dengan Zn.

LDL adalah lipoprotein dalam darah yang berfungsi untuk mengangkut kolesterol dari hepar ke jaringan. Selain itu diduga menurunnya LDL berkaitan dengan meningkatnya aktivitas reseptor LDL hepar (Potter, 1995). Penurunan LDL juga seiring dengan penurunan trigliserida.

Status Zn yang memadai mampu mengurangi plak arterosklerosis pada penderita penyakit jantung iskemik dan infark miokardial akut (Vlad *et al.*, 1994). Mekanisme fungsi proteksi Zn dalam arterosklerosis, termasuk dalam hal disfungsinya respon sel vaskuler dan inflamasi, belum diketahui secara pasti. Menurut Reiterer *et al.*, (2005) dan Wresdiyati *et al.*, (2004) bahwa Zn bersifat antioksidan dan antiinflamasi. Menurut Klotz *et al.*, (2003) Zn sebagai komponen protein struktural mampu menstabilkan gugus thiol, dan menjaga protein tidak mudah teroksidasi. De Nigris *et al.*, (2001) mengemukakan bahwa tekanan oksidatif dapat menyebabkan NF- κ B, faktor transkripsi proinflamasi memperantarai

teraktivasi sel endotel. Sifat antioksidan Zn juga penting untuk melindungi PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors*) α dan β dalam sel endotel. PPAR diketahui sebagai reseptor yang berperan dalam berbagai jalur metabolik, termasuk metabolisme lipid

(Reiterer *et al.*, 2004; Torra *et al.*, 2001). Sifat anti inflamasi Zn dapat melindungi serangan aktivasi sel endotel. Bukti klinis menunjukkan bahwa aktivasi PPAR mampu menekan kejadian penyakit kardiovaskuler (Torra *et al.*, 2001).



Gambar 4. Pengaruh lama intervensi terhadap penurunan kadar LDL wanita premenopause

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian suplementasi isoflavon kedelai yang diperkaya dengan Zn dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida, serta meningkatkan kolesterol HDL pada wanita premenopause. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa isoflavon kedelai yang diperkaya Zn berpotensi sebagai antiarterosklerosis.

Daftar Pustaka

- Adiwijono and Asdic, A.H. 1993. Dislipidemia pada diabetes melitus tipe II. Patofisiologi dan pendekatan terapi. *Berkala Ilmu Kedokteran* XXV (4): 189-201.
- Anderson, R.L. and Wolf, W.J. 1995. Compositional changes in trypsin inhibitors, phytic acid, saponins and isoflavones related to soybean processing. *J. Nutr* 125: 581S-588S.
- Anthony, M.S. 2000. Soy and cardiovascular disease: cholesterol lowering and beyond. *J. Nutr* 130: 662S-663S.

- Anthony, M.S., Clarkson, T.B., Bullock, B.C. and Wagner, J.D. 1997. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet-induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 2524-31.
- Anthony, M.S., Clarkson, T.B. and Williams, J.K. 1998. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am J. Clin Nutr.* 68(suppl): 1390S-3S.
- Barnes, S. 1995. Effect of genistein on in vitro and in vivo models of cancer. *J. Nutr* 125: 777S-783S.
- Cakman, I., Rohwer, J., Schutz, R.M., Kirchner, H. and Rink, L. 1996. Dysregulation between TH-1 and TH-2 T-cell subpopulations in the elderly. *Mechan Ageing Dev* 87: 197-209.
- Cassidy, A., Bingham, S. and Setchell, K.D. 1994. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J. Clin Nutr* 60: 333-340.
- Chan, P.T., Fong, W.P., Cheung, Y.L., Huang, Y., Ho, W.K.K. and Chen, Z-Y. 1999. Jasmine green tea epicatechins are hypolipidemic in hamsters (*Mesocricetus auratus*) fed a high fat diet. *J. Nutr* 129: 1094-1101

Isoflavon Kedelai sebagai Antiarterosklerosis Wanita Premenopause

- De Nigris, F., Lerman, L.O., Condorelli, M., Lerman, A. and Napoli, C. 2001. Oxidation-sensitive transcription factors and molecular mechanisms in the arterial wall. *Antioxid. Redox Signal* 3: 1119-1130.
- Fumagalli, R., Soleri, L., Farina, R., Musanti, R., Mantero, O., Nosedà, G., Gatti, E. and Sirtori, C.R. 1982. Fecal cholesterol excretion studies in type II hypercholesterolemic patients treated with soybean protein diet. *Atherosclerosis* 43: 341-353.
- Gould, E.M., Rembold, C.M. and Murphy, R.A. 1995. Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, reduces Ca²⁺ mobilization in swine carotid media. *Am J. Physiol* 268: C1425-9.
- Helmeste, D.M. and Tang, S.W. 1995. Tyrosine kinase inhibitors regulate serotonin uptake in platelets. *Eur J. Pharmacol* 280: R5-7.
- Herrington, D.M., Braden, G.A., Williams, J.K. and Morgan, T.M. 1994. Estrogen modulates coronary vasomotor responses in postmenopausal women with early atherosclerosis. *Am J. Cardiol* 73: 951-952.
- Honore, E.K., Williams, J.K., Anthony, M.S. and Clarkson, T.B. 1997. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. *Fertil Steril* 67: 148-154.
- Kanazawa, T., Tanaka, M. and Uemura, T. 1993. Anti-atherogenicity of soybean protein. *Ann N Y Acad Sci* 676: 202-214.
- Kim, H.P., Mani, I., Iversen, L. and Ziboh, V.A. 1998. Effects of naturally occurring flavonoids and bioflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea pigs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 58: 17-24.
- Klotz, L.O., Kroncke, K.D., Buchczyk, D.P. and Sies, H. 2003. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J. Nutr* 133: 1448S-1451S.
- Kuruvilla, A., Putcha, G., Poulos, E. and Shearer, W.T. 1993. Tyrosine phosphorylation of phospholipase C concomitant with its activation by platelet-activating factor in a human B cell line. *J. Immunol* 151: 637-648.
- Lopes-Virella, M.F., Stone, P., Ellis, S. and Colwell, J.A. 1977. Cholesterol determination in High Density Lipoprotein separated by three different methods. *Clin Chem* 23: 882-884.
- Mackness, M.I., Abbott, C., Arrol, S. and Durrington, P.N. 1993. The role of high density lipoprotein and lipid soluble antioxidant vitamins in inhibiting low density lipoprotein oxidation. *Biochem J. London* 294 (3): 829-834.
- McGowan, M.W., Artiss, J.D., Strandbergh, D.R., Zak, B. 1983. A peroxidase-coupled methods for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 29: 538-542.
- McNicol, A. 1993. The effects of genistein on platelet function are due to thromboxane receptor antagonism rather than inhibition of tyrosine kinase. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 48: 379-384.
- Meydani, M. 2000. Effect of functional food ingredients: Vitamin E modulation of cardiovascular diseases and immune status in the elderly. *Am J. Clin Nutr* 71 (6 Suppl): 1665S.
- Mullen, E., Brown, R.M., Osborne, T.F. and Shay, N.F. 2004. Soy isoflavones affect Sterol Regulatory Element Binding Proteins (SREBPs) and SREBP-Regulated genes in HepG2 Cells. *J. Nutr* 134 (11): 2942-2947.
- Potter, S.M. 1995. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. *J. Nutr* 125: 606S-611S.
- Potter, S.M. 1996. Soy protein and serum lipids. *Curr Opin Lipidol* 7: 260-264.
- Priyana, A. 2004. Anggur Merah Baik untuk Jantung? <http://www.kompas.com/kompas-cetak/0404/14/ilpeng/969485.htm>. 16/6/2004.
- Reiterer, G., Toborek, M. and Hennig, B. 2004. Peroxisome proliferator activated receptors α and γ require zinc for their anti-inflammatory properties in porcine vascular endothelial cells. *J. Nutr* 134: 1711-1715.
- Reiterer, G., MacDonald, R., Browning, J.D., Morrow, J., Matveev, S.V., Daugherty, A., Smart, E., Toborek, M. and Hennig, B. 2005. Zinc Deficiency Increases Plasma Lipids and Atherosclerotic Markers in LDL-Receptor-Deficient Mice. *J. Nutr* 135: 2114-2118.
- Richmond, W. 1973. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 19: 1350-1354.
- Rink, L. and Kirchner, H. 2000. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J. Nutr* 130: 1407S-1411S.
- Shih, D.M., Welch, C. and Lusis, A.J. 1995. New Insights into atherosclerosis from Studies with Mouse Models. *Molecular Medicine Today* 1: 364-372.

- Shimokado, K., Umezawa, K. and Ogata, J. 1995. Tyrosine kinase inhibitors inhibit multiple steps of the cell cycle of vascular smooth muscle cells. *Exp Cell Res* 220: 266-273.
- Sirtori, C.R., Galli, G., Lovati, M.R., Carrara, P., Bosisio, E. and Kienle, M.G. 1984. Effect of dietary proteins on the regulation of liver lipoprotein receptors in rats. *J. Nutr* 114: 1493-500.
- Song, T., Barua, K., Buseman, G. and Murphy, P.A. 1998. Soy isoflavone analysis: quality control and a new internal standard. *Am J. Clin Nutr* 68: 1474S-1479S.
- Steinberg, D. 1997. Oxidative modification of low density lipoprotein and atherosclerosis. *Circulation* 95: 1062-1071.
- Teixeira, S. 1998. Dose dependent effects of soy protein in hypercholesterolemic men. *FASEB J.* 12: A237.
- Torra, I.P., Chinetti, G., Duval, C., Fruchart, J.C. and Staels, B. 2001. Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice. *Curr. Opin. Lipidol* 12: 245-254.
- Vlad, M., Caseanu, E., Uza, G. and Petrescu, M. 1994. Concentration of copper, zinc, chromium, iron and nickel in the abdominal aorta of patients deceased with coronary heart disease. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis* 8: 111-114.
- Wilcox, J.N. and Blumenthal, B.F. 1995. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. *J. Nutr* 125 (suppl): 631S-638S.
- Winarsi, H., Muchtadi, D., Zakaria, F.R. dan Purwantara, B. 2004. Respons hormonal-imunitas wanita premenopause yang diintervensi minuman fungsional berbasis susu skim yang disuplementasi dengan isoflavon kedelai dan Zn-sulfat. *J. Teknol & Industri Pangan* 15 (1): 28-34.
- Winarsi, H., Muchtadi, D., Zakaria, F.R. dan Purwanto, A. 2005. Kajian tentang wanita perimenopause di purwokerto dan beberapa permasalahan dalam sistem imunnya. *J. Obstetri & Ginekologi Indonesia* 29(3): 177-183.
- Wresdiyati, T., Adnyane, I.K.M., Prabandari, S.A., dan Sofiawati. 2004. Profil Imunohistokimia Antioksidan Copper, Zinc-Superoxide Dismutase (Cu, Zn-SOD) pada Ginjal Tikus Perinatal dan Neonatal. *Biota* 9 (3): 163-170.