

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. LIPID

1. DEFINISI LIPID

Sejumlah senyawa kimia eksogen dan endogen digolongkan dalam lipid. Lipid diangkut di dalam plasma sebagai Lipoprotein. Lipid plasma terdiri dari triasilgliserol (16%), fosfolipid (30%), kolesterol (14%), dan ester kolesteril (36 %) serta sedikit asam lemak rantai-panjang tak teresterifikasi (asam lemak bebas, FFA) (4%).

Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen, meliputi lemak, minyak, steroid, malam (wax), dan senyawa terkait, yang berkaitan lebih karena sifat fisiknya daripada sifat kimianya. Lipid memiliki sifat umum berupa relatif tidak larut dalam air dan larut dalam pelarut nonpolar misalnya eter dan kloroform. Lemak disimpan di jaringan adiposa. Kombinasi lipid dan protein (lipoprotein) adalah konstituen sel yang penting, yang terdapat baik di membran sel maupun di mitokondria, dan juga berfungsi sebagai alat pengangkut lipid dalam darah (Botham & Mayes, 2009).

2. KOMPONEN LIPID

a. Fosfolipid

1). Definisi Fosfolipid

Tipe utama dari fosfolipid tubuh adalah lesitin, sefalin, dan sfingomielin. Fosfolipid selalu mengandung satu atau lebih molekul asam lemak dan satu

larut dalam lemak, yang ditranspor dalam lipoprotein, dan dipakai di seluruh tubuh untuk berbagai tujuan struktural, seperti pada membran sel dan membran intrasel (Guyton & Hall, 2007).

2). Kegunaan Fosfolipid

Beberapa fungsi khusus fosfolipid adalah sebagai berikut: (1) Fosfolipid adalah unsur penting lipoprotein di dalam darah dan penting untuk pembentukan serta fungsi sebagian besar dari lipoprotein; bila fosfolipid tidak ada, dapat terjadi gangguan transpor kolesterol dan lipid lain yang serius. (2) Tromboplastin, yang diperlukan untuk memulai proses pembekuan, tersusun terutama dari salah satu sefalin. (3) Sejumlah besar sfingomielin terdapat dalam sistem saraf; zat ini bekerja sebagai insulator listrik dalam selubung mielin di sekeliling serabut saraf. (4) Fosfolipid merupakan donor radikal fosfat ketika radikal tersebut diperlukan untuk berbagai reaksi kimia di jaringan. (5) Mungkin fungsi terpenting dari semua fungsi fosfolipid adalah keikutsertaannya dalam pembentukan elemen struktural (terutama membran) di seluruh sel tubuh (Guyton & Hall, 2007).

b. Triglicerida

Triglicerida (Triasilgliserol) adalah senyawa yang terdiri dari tiga molekul asam lemak teresterifikasi menjadi gliserol, zat ini adalah lemak netral yang disintesis dari karbohidrat untuk disimpan dalam sel lemak hewan. Pada hidrolisis enzimatis, triglicerida melepaskan asam-asam lemak bebas ke dalam darah (Dorland, 2002). Jalur utama dalam pengangkutan triglicerida meliputi hidrolisis

pengangkutannya tergantung dari perpanjangan rantai panjang asam lemak (Striyer, 2000).

c. Kolesterol

1). Definisi Kolesterol

Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein plasma. Lipoprotein mengangkut kolesterol bebas dalam darah. Ester kolesterol yang banyak terdapat dalam jaringan tubuh merupakan bentuk simpanan kolesterol. Dalam jaringan tubuh LDL berperan sebagai perantara dalam pengambilan kolesterol dan ester kolesterol. Kolesterol bebas dikeluarkan dari jaringan oleh HDL untuk diangkut ke dalam hati dan diubah menjadi asam empedu (Price & Wilson, 2005).

2). Pengangkutan Kolesterol

Kisaran normal kadar kolesterol plasma total pada manusia adalah $< 5,2$ mmol/L dengan bagian terbesar berada dalam bentuk teresterifikasi. Di dalam plasma, kolesterol diangkut di dalam lipoprotein, dan pada manusia, proporsi tertinggi terdapat pada LDL. Kolesterol dari makanan mencapai keseimbangan dengan kolesterol plasma dalam beberapa hari dan dengan kolesterol jaringan dalam beberapa minggu. Ester kolesterol dalam makanan dihidrolisis menjadi kolesterol yang kemudian diserap oleh usus bersama dengan kolesterol tak teresterifikasi dan lipid lain dalam makanan. Bersama dengan kolesterol yang disintesis di usus, kolesterol ini kemudian dimasukkan ke dalam kilomikron. Dari kolesterol yang diserap, 80 – 90% mengalami esterifikasi dengan asam lemak

disalurkan ke hati dalam bentuk sisa kilomikron (*chylomicron remnants*), dan sebagian besar kolesterol yang disekresikan oleh hati dalam bentuk VLDL dipertahankan selama pembentukan IDL dan akhirnya LDL yang diserap oleh reseptor LDL di hati dan jaringan ekstrahepatik (Mayes, 2009).

Tabel 1. Kadar Lipid Serum Normal. Klasifikasi kolesterol total, Kolesterol LDL, dan trigliserid menurut National *Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)*.

Kolesterol Total	
< 200	Optimal
200 – 239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
Kolesterol LDL	
< 100	Optimal
100 – 129	Mendekati Optimal
130 – 159	Diinginkan
160 – 189	Tinggi
≥ 190	Sangat Tinggi
Kolesterol HDL	
< 40 mg/dl	Rendah
≥ 60 mg/dl	Tinggi
Trigliserid	
< 150 mg/dl	Optimal
150-199 mg/dl	Diinginkan
200 – 499 mg/dl	Tinggi
≥ 500 mg/dl	Sangat Tinggi

Sumber: National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (2002).

3. LIPOPROTEIN

a. Pembentukan dan Fungsi Lipoprotein

Hampir semua lipoprotein dibentuk di hati, yang juga merupakan tempat sebagian besar kolesterol plasma, fosfolipid, dan trigliserida disintesis. Fungsi

lipoprotein adalah mengangkut komponen lipidnya di dalam darah

Lipoprotein yang berdensitas sangat rendah mengangkut trigliserida yang disintesis di dalam hati terutama ke jaringan adiposa, sedangkan lipoprotein lainnya terutama penting dalam berbagai tahap transport fosfolipid dan kolesterol dari hati ke jaringan perifer atau dari jaringan perifer kembali ke hati (Guyton & Hall, 2007).

Lipid murni mempunyai densitas yang lebih rendah daripada air sehingga semakin tinggi proporsi lipid terhadap protein, di dalam lipoprotein semakin menurun densitasnya. Densitas lipoprotein tersebut menggambarkan kesatuan fisiologik yang ada dalam darah. Lipoprotein utama dalam darah adalah kilomikron, *Very LowDensity Lipoproteins* (VLDL), *Intermediate Density Lipoproteins* (IDL), *Low Density Lipoproteins* (LDL), dan *High Density Lipoproteins* (HDL), dan lipoprotein a (Mayes, 2009).

b. Apolipoprotein

Gugus protein pada lipoprotein dikenal sebagai apolipoprotein atau apoprotein, yang membentuk hampir 70% dari sebagian HDL dan hanya 1% kilomikron. Distribusi Apolipoprotein menentukan karakteristik lipoprotein. Di setiap lipoprotein terdapat satu atau lebih apolipoprotein (protein atau polipeptida). Apolipoprotein utama pada HDL disebut A apolipoprotein. Apolipoprotein utama pada LDL adalah apolipoprotein B (B-100) yang juga ditemukan pada VLDL. Kilomikron mengandung bentuk apo B yang terpotong (B-48) yang disintesis di usus, sementara B-100 disintesis di hati. Apo B-100 adalah salah satu rantai polipeptida tunggal yang diketahui paling panjang, dan

VLDL, HDL, kilomikron, dan sisa kilomikron; pada orang normal, apo-E membentuk 5-10% apolipoprotein VLDL total (Mayes, 2009).

Apolipoprotein melakukan beberapa peran: (1) dapat membentuk sebagian struktur lipoprotein, misalnya apo B; (2) kofaktor enzim, misalnya C-II untuk lipoprotein lipase, A-I untuk lesitin kolesterol asiltransferase, atau inhibitor enzim, misalnya apo A-II dan apo C-III untuk lipoprotein lipase, apo C-I untuk protein pengangkut ester kolesterol; dan (3) berfungsi sebagai ligan untuk interaksi dengan reseptor lipoprotein di jaringan, misalnya apo B-100 dan apo E untuk reseptor LDL, apo E untuk protein terkait-reseptor LDL (LDL receptor-related protein, LRP) yang diidentifikasi sebagai reseptor sisa, dan apo A-I untuk reseptor HDL (Mayes, 2009).

c. Metabolisme Lipoprotein

Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserid, sedang jalur *reverse cholesterol transport* khusus mengenai metabolisme kolesterol-HDL.

1). Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen.

Trigliserid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit

mukosa usus halus. Triglisericid akan diserap sebagai asam lemak bebas sedangkan kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan di ubah lagi menjadi triglisericid, sedang kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron (Adam, 2006).

Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Triglisericid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA) = *non-esterified fatty acid* (NEFA)). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai triglisericid kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan triglisericid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar triglisericid akan menjadi kilomikron *remnant* yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Adam, 2006).

2). Jalur Metabolisme Endogen

Triglisericid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, triglisericid di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol

Sebagian dari kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (foam cell). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Beberapa keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti:

- Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (small dense LDL) seperti pada sindrom metabolik dan diabetes mellitus.
- Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol-HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL (Adam, 2006).

3). Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterolyang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E; dan disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *transcent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette*

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh suatu enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil 2 jalur. Jalur pertama adalah ke hati dan ditangkap oleh scavenger receptor class B type 1 (SR-B1). Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan oleh trigliserid dari VLDL dan IDL dengan *bantuan cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag mempunyai 2 jalur, yaitu langsung ke hati, dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam, 2006).

4. LOW DENSITY LIPOPROTEIN (LDL)

a. Definisi *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Low Density Lipoproteins (LDL) merupakan golongan lipoprotein dengan densitas 1,019-1,063 gram/ml dan diameter 18-25 nm. Apolipoprotein utama LDL adalah apolipoprotein B-100 dan inti lipid yang dominan adalah kolesterol ester dan fosfolipid. LDL bertanggung jawab untuk transport kolesterol ke jaringan ekstrahepatik. LDL dibentuk dalam sirkulasi darah. LDL dimetabolisme melalui reseptor LDL (Mayes, 2009).

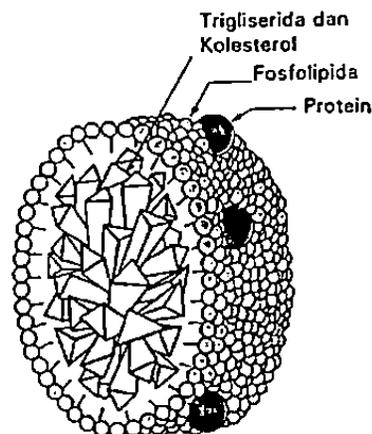
b. Komposisi LDL

Partikel LDL dalam manusia berbentuk bola seperti terlihat pada Gambar 1 dengan diameter sekitar 22 nm dan rata-rata berat molekul sekitar 2.500.000 serta densitas sekitar 1,020 – 1,050 g/ml. Setiap partikel LDL tersusun dari 20 –

trigliserid, dan 21-26% protein. Kolesterol ester dan trigliserida sebagai lemak netral membentuk bagian pusat yang hidrofobik yang dilapisi oleh lapisan tunggal yang tersusun dari kolesterol dan fosfolipida. Pada lapisan inilah terdapat sebuah protein yang disebut apolipoprotein B dengan berat molekul sekitar 500.000 (Raharjo, 2009).

Jumlah molekul asam lemak di dalam partikel LDL secara tidak langsung bisa dihitung berdasarkan jumlah molekul fosfolipida, kolesterol ester dan trigliserida. Analisa asam lemak didasarkan pada total berat kering atau total kandungan kolesterol. Esterbauer et al. (1990) menggunakan faktor konversi dalam menghitung jumlah partikel LDL ($\text{LDL mg/ml} = 3,16 \times \text{total kolesterol mg/ml}$) (Raharjo, 2009).

Bila dihitung dalam basis molar maka antioksidan terbanyak dalam LDL adalah α tokoferol, yaitu rata-rata sekitar $1,03 \mu\text{g/ml}$ LDL. Senyawa antioksidan lain yang telah terdeteksi (misal: gama-tokofero, β -karoten dan likopen) dalam partikel LDL jumlahnya amat sedikit (Raharjo, 2009).



c. Pengaturan Reseptor LDL (*Low Density Lipoprotein*)

Reseptor LDL (apo B-100, E) terdapat pada permukaan sel di cekung-cekungan yang diselubungi di sisi sistolik membran sel oleh suatu protein yang disebut klatrin (*clathrin*). Reseptor glikoprotein menembus membran dengan region pengikat B-100 yang terletak di ujung terminal amino yang terpajan. Setelah terjadi pengikatan, LDL diserap secara utuh melalui proses endositosis. Apoprotein dan ester kolesteril kemudian dihidrolisis di lisosom, dan kolesterol dipindahkan ke dalam sel. Dengan cara ini, aktivitas reseptor LDL di permukaan sel diatur oleh kebutuhan kolesterol untuk membentuk membran, hormone steroid, atau asam empedu (Mayes, 2009).

B. ROKOK

1. DEFINISI ROKOK

Rokok (*tobacco*) adalah daun-daun kering yang diolah dari genus *Nicotiana*; daun-daun kering ini mengandung berbagai alkaloid, dengan yang utama adalah nikotin, memiliki sifat sedatif narkotik sekaligus emetik dan diuretik, serta merupakan depresan jantung dan antispasmodik (Dorland, 2002).

Rokok adalah silinder dari kertas yang berisi daun-daun tembakau yang telah diacah, berukuran panjang antara 70 milimeter hingga 120 milimeter, dan mempunyai diameter sekitar 10 milimeter (ukuran ini bervariasi tergantung negara). Rokok dibakar pada salah satu ujungnya, dan dibiarkan membara agar

2. KANDUNGAN ROKOK

Bahan utama rokok adalah tembakau, dan setelah dibakar, asap rokok mengandung lebih dari 4000 zat-zat yang membahayakan kesehatan. Kandungan utama pada tembakau adalah tar, nikotin, dan CO. Selain itu, dalam sebatang rokok juga mengandung bahan-bahan kimia lain yang juga sangat beracun (Fauci et al, 2008). Zat-zat beracun yang terdapat di dalam rokok antara lain:

1) Nikotin

Komponen ini terdapat di dalam asap rokok dan juga di dalam tembakau yang tidak dibakar. Nikotin bersifat toksik terhadap jaringan saraf, juga menyebabkan tekanan darah sistolik dan diastolik mengalami peningkatan. Denyut jantung bertambah, kontraksi otot jantung seperti dipaksa, pemakaian oksigen bertambah, aliran darah pada pembuluh koroner bertambah, dan vasokonstriksi pembuluh darah perifer. Nikotin meningkatkan kadar gula darah, kadar asam lemak bebas, kolesterol LDL, dan meningkatkan agregasi sel pembekuan darah. Nikotin memegang peran penting dalam ketagihan merokok (Sitepoe, 2000).

2) Tar

Tar hanya dijumpai pada rokok yang dibakar. Eugenol atau minyak cengkeh juga diklasifikasikan sebagai tar. Di dalam tar, dijumpai zat-zat karsinogen seperti polisiklik hidrokarbon aromatis, yang dapat menyebabkan terjadinya kanker paru-paru. Selain itu, dijumpai juga N nitrosamine di dalam

3) Karbon Monoksida

Gas ini bersifat toksik dan dapat menggeser gas oksigen dari transport hemoglobin. Dalam rokok, terdapat 2-6% gas karbon monoksida pada saat merokok, sedangkan gas karbon monoksida yang diisap perokok paling rendah 400 ppm (part per million) sudah dapat meningkatkan kadar karboksi-hemoglobin dalam darah sejumlah 2-16%. Kadar normal karboksi-hemoglobin hanya 1% pada bukan perokok. Seiring berjalannya waktu, terjadi polisitemia yang akan mempengaruhi saraf pusat (Sitepoe, 2000).

4) Timah Hitam

Timah hitam merupakan partikel asap rokok. Setiap satu batang rokok yang diisap mengandung 0,5 mikrogram timah hitam. Apabila seseorang mengisap 1 bungkus rokok perhari, 10 mikrogram timah hitam akan dihasilkan, sedangkan batas bahaya kadar timah hitam di dalam tubuh adalah 20 mikrogram/hari (Sitepoe, 2000).

3. PROSES BIOKIMIA ASAP ROKOK

Secara konvensional, asap rokok dibagi menjadi dua fase, yaitu fase tar dan fase gas. Tar atau fase partikel didefinisikan sebagai bahan yang terjebak ketika asap dilewatkan melalui saringan kaca serat Cambridge yang menyimpan 99,9% dari semua bahan partikulat dengan ukuran $>0,1 \mu\text{m}$. Fase gas adalah bahan yang melewati filter. Fase partikulat (tar) asap rokok mengandung $> 10^{17}$ radikal bebas / g, dan fase gas berisi $> 10^{15}$ radikal bebas / isapan. Radikal tersebut yang terkait dengan fase tar ini berjangka

panjang (tahun ke puluhan) sedangkan radikal yang terkait dengan fase gas memiliki

jangka yang lebih pendek (detik). Asap rokok yang dihisap melalui tembakau ke dalam mulut seorang perokok aktif dikenal sebagai asap *mainstream*. *Sidestream* (asap rokok sampingan) adalah asap yang dipancarkan dari pembakaran ujung rokok. *Mainstream* terdiri dari 8% dari tar dan 92% dari komponen gas. Asap tembakau yang ada di lingkungan (*Environmental tobacco smoke*) merupakan hasil kombinasi asap *sidestream* (85%) dan sebagian kecil dari *mainstream* (15%). *Sidestream* mengandung konsentrasi komponen gas beracun yang relatif lebih tinggi daripada *mainstream*. Dari semua komponen yang dikenal, Nikotin adalah suatu komponen dari fase tar yang merupakan zat adiktif asap rokok (Ambrose & Barua, 2004).

4. TIPE PEROKOK

Menurut Kollapan & Gopi (2002), secara umum tipe perokok ada dua jenis yaitu:

1. *Perokok aktif* ialah individu yang benar-benar memiliki kebiasaan merokok. Merokok sudah menjadi bagian hidupnya sehingga terasa tidak nyaman jika sehari saja tidak merokok. Oleh karena itu, ia akan berupaya untuk mendapatkannya.
2. *Perokok pasif* yaitu individu yang tidak memiliki kebiasaan merokok, namun terpaksa harus menghisap rokok yang dihembuskan orang lain yang ada di dekatnya. Dalam keseharian, mereka tidak berminat dan tidak mempunyai kebiasaan merokok.

Berdasarkan jumlah rokok yang dihisap, kategori perokok dapat dibedakan menjadi:

2. *Perokok Sedang*, disebut perokok sedang jika menghisap 10 – 20 batang per hari.

3. *Perokok Berat*, disebut perokok berat jika menghisap lebih dari 20 batang per hari.

Bila sebatang rokok dihabiskan dalam sepuluh kali hisapan asap rokok maka dalam tempo setahun bagi perokok sejumlah 20 batang (satu bungkus) per hari akan mengalami 70.000 hisapan asap rokok. Beberapa zat kimia dalam rokok yang berbahaya bagi kesehatan bersifat kumulatif (ditimbun), suatu saat dosis racunnya akan mencapai titik toksis sehingga akan mulai terlihat gejala yang ditimbulkan (Mangu, 1997).

5. HUBUNGAN ANTARA MEROKOK DENGAN LIPID

Merokok dapat mengakibatkan masalah kesehatan yang penting, dan merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler. Asap rokok merupakan predisposisi seseorang untuk terkena beberapa manifestasi klinis dari sindrom atherosclerotik, yang terdiri dari angina stabil, sindrom koroner akut, kematian mendadak, dan stroke. Merokok mempunyai efek pada semua stadium atherosclerosis dari disfungsi endotelial sampai menjadi thrombosis yang besar. Baik perokok aktif maupun perokok pasif mempunyai resiko untuk terkena penyakit kardiovaskuler. Komponen toksik dari rokok mempunyai hubungan langsung yang dapat meningkatkan inflamasi, thrombosis, dan oksidasi dari *Low Density Lipoprotein* (LDL) kolesterol. Paparan asap rokok dapat meningkatkan stress oksidatif, yang merupakan mekanisme potensial untuk terjadinya disfungsi kardiovaskuler. Studi epidemiologi menyatakan dengan kuat bahwa merokok baik

pada laki-laki maupun perempuan dapat meningkatkan kejadian Infark Miokard dan penyakit arteri koroner fatal (Ambrose & Barua, 2004).

Senyawa yang dihasilkan oleh asap rokok akan berinteraksi dengan radikal bebas di dalam tubuh. Oksidasi merupakan proses degeneratif yang dipacu oleh radikal bebas. Radikal bebas adalah atom atau senyawa yang kehilangan pasangan elektronnya. Elektron yang tidak berpasangan menyebabkan radikal bebas tidak stabil dan sangat reaktif, selalu berusaha untuk mencari pasangan baru, sehingga mudah bereaksi dengan zat lain (protein, lemak, maupun DNA) dalam tubuh (Raharjo, 2009).

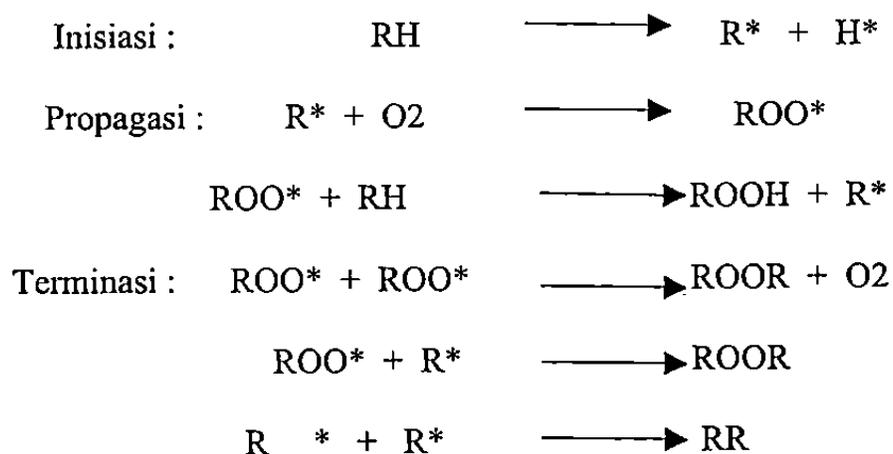
Radikal bebas sangat reaktif sehingga dapat merusak sel yang disebabkan oleh peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah reaksi berantai yang terus menerus menyediakan radikal bebas yang menentukan peroksidasi selanjutnya. Merokok dapat mempercepat terjadinya atherosclerosis, yang secara khusus mempunyai efek pada profil lipid. Merokok dapat meningkatkan modifikasi oksidatif dari LDL. Hasil sirkulasi lipid peroksidasi dan titer autoantibodi untuk oksidasi LDL meningkat pada perokok. Substansi dari paparan rokok juga dapat menurunkan aktivitas plasma dari *paraoxonase*, sebuah enzim yang bekerja sebagai pelindung dari terjadinya oksidasi LDL (Ambrose & Barua, 2004).

Proses autooksidasi lipida melalui tiga tahap reaksi yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi. Inisiasi melalui dengan terlepasnya atom hidrogen dari molekul asam lemak sehingga terbentuk radikal bebas alkil. Inisiasi dikatalis oleh adanya cahaya, panas atau ion logam. Pada tahap propagasi, radikal bebas alkil

terbentuk pada tahap inisiasi berakumulasi dengan oksigen atmosfer membentuk

radikal bebas peroksi yang terbentuk bereaksi dengan atom hidrogen yang terlepas dari asam lemak tidak jenuh yang lain membentuk hidroperoksida (ROOH) dan radikal bebas yang baru. Radikal bebas alkil yang baru akan bereaksi dengan oksigen atmosfer membentuk radikal bebas peroksi. Pada tahap terminasi terjadi penggabungan radikal-radikal bebas membentuk produk non radikal yang stabil.

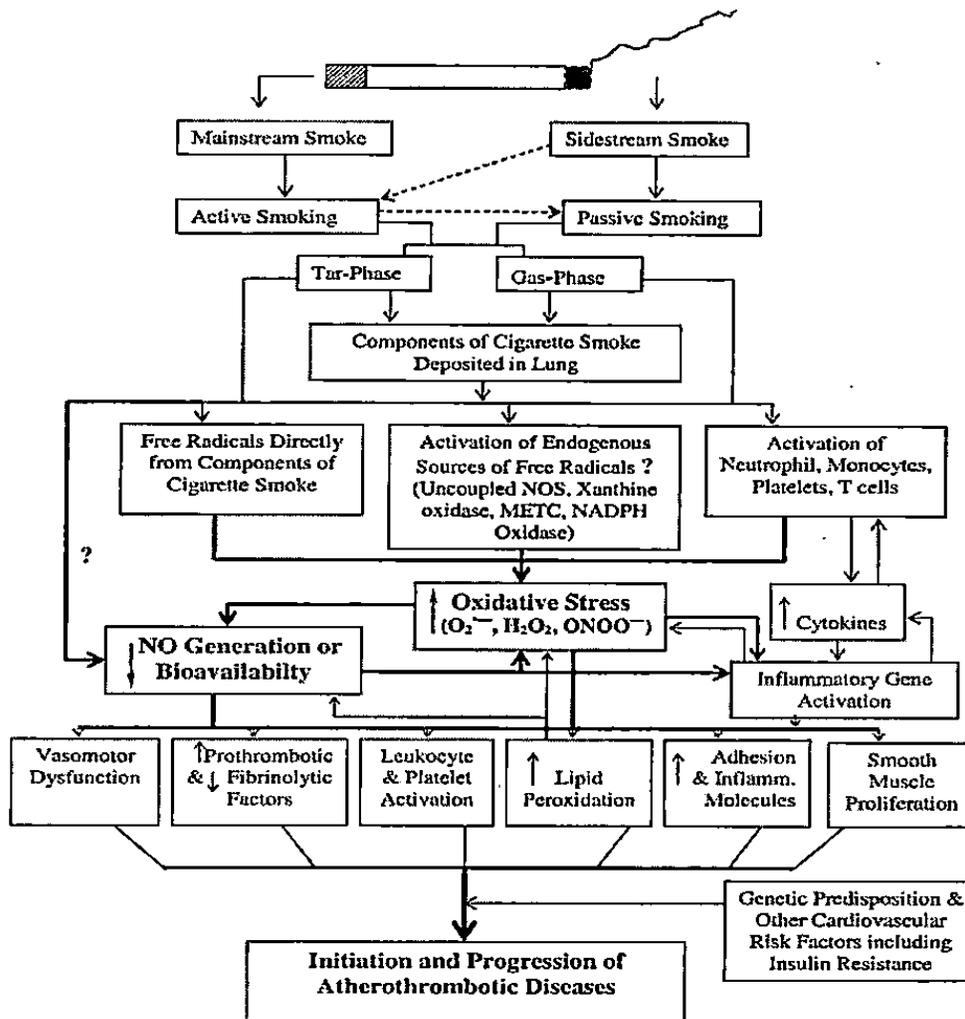
Menurut Tranggono (1999), mekanisme oksidasi lipida adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Mekanisme Oksidasi Lipida (Tranggono, 1999)

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa LDL bisa teroksidasi in vivo dan LDL yang teroksidasi diduga merupakan salah satu komponen yang menyebabkan terjadinya lesi awal yang mengarah terbentuknya aterosklerosis. Proses terjadinya aterosklerosis antara lain: (a) LDL yang teroksidasi memiliki property kemotaksis dan apabila LDL tersebut terdapat pada lapisan intima dari arteri maka akan menarik sel-sel monosit darah yang selanjutnya akan berkembang menjadi makrofag, (b) selanjutnya makrofag akan mengambil LDL yang teroksidasi secara tidak terkendali kemudian membentuk sel busa (foam cell)

menyebabkan kerusakan pada lapisan endotelial dan destruksi sel-sel otot polos (Raharjo, 2009).



Gambar 3. Jalur dan Mekanisme Rokok dapat berpengaruh pada disfungsi kardiovaskuler. Sumber: (Ambrose & Barua, 2004).

C. BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.)

1. DEFINISI BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.)

Rosella memiliki lebih dari 300 spesies yang tersebar pada daerah tropis dan non tropis. Kebanyakan tanaman Rosella dipergunakan sebagai tanaman hias dan beberapa diantaranya dipercaya memiliki khasiat medis, salah satu diantaranya adalah Rosella merah atau Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.). Rosella

merupakan tumbuhan semak umur satu tahun, tinggi tumbuhan mencapai 2,4 m. Batang berwarna merah, berbentuk bulat dan berbulu; daun berseling 3-5 helai dengan panjang 7,5-12,5 cm berwarna hijau, tulang daun kemerahan, tangkai daun pendek. Kelopak bunga berlekatan, tidak gugur, tetap mendukung buah, berbentuk bulat telur terbalik, warna kuning, kuning kemerahan; benang sari terletak pada suatu kolom pendukung benang sari, panjang kolom pendukung benang sari sampai 20 mm, kepala sari berwarna merah, panjang tangkai sari 1 mm; tangkai putik berada di dalam kolom pendukung benang sari, jumlah kepala putik 5 buah, warna merah (Data Ilmiah Rosella, 2010).

Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) merupakan tanaman semak herbal, yang sebagian besar dibudayakan bunganya, meskipun daun dan bijinya juga dapat digunakan untuk obat tradisional. Rosella mengandung protein, karbohidrat, flavonoid, mineral, dan vitamin. Tanaman ini dapat berguna sebagai antihipertensif, hepatoprotektif, antikanker, dan antioksidan (Mehedevan, 2000).

2. KLASIFIKASI ILMIAH

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Subkelas : Dilleniidae

Bangsa : Malvales

Suku : Malvaceae

Genus : Hibiscus

Species : Hibiscus sabdariffa Linn

(Wijayakusuma, 2008)

3. KANDUNGAN ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa L.*)

Rosella sangat potensial untuk dikembangkan sebagai bahan baku makanan dan minuman karena nilai nutrisi yang terkandung dalam rosella. Kandungan penting yang terdapat pada kelopak bunga rosella adalah pigmen antosianin yang membentuk flavonoid yang berperan sebagai antioksidan. Flavonoid rosella terdiri dari flavonols dan pigmen antosianin. Pigmen antosianin ini yang membentuk warna ungu kemerahan menarik di kelopak bunga maupun teh hasil seduhan rosella. Antosianin berfungsi sebagai antioksidan yang diyakini dapat menyembuhkan penyakit degeneratif. Antosianin pada rosella berada dalam bentuk glukosida yang terdiri dari *cyanidin-3-sambubioside*, *delphinidin-3-glucose*, dan *delphinidin-3-sambubioside*. Kandungan fisikokimia pada kelopak

Tabel 2. Konstituen fisikokimiawi pada kelopak dan daun segar bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*)

Konstituen	Kelopak Bunga (segar)	Daun (segar)
Air	9,2 gram	86,2%
Protein	1,145 gram	1,7 – 3,2 %
Lemak	2,61 gram	1,1 %
Fiber	12,0 gram	10 %
Abu	6,90 gram	1 %
Kalsium	12,63 mgram	0,18 %
Fosfor	273,2 mgram	0,04 %
Besi	8,98 mgram	0,0054 %
Karoten	0,029 mgram	-
Thiamine	0,117 mgram	-
Riboflavin	0,277 mgram	-
Niacin	3,765 mgram	-
Ascorbic Acid	6,7 mgram	-

g dan mg/100g. Sumber: (Mahadevan, 2009)

4. FARMAKOLOGI ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa L.*)

a. Antihiperlipidemik

Kandungan dari bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) mempunyai efek menghambat oksidasi *low density lipoprotein* (LDL) dan antihiperlipidemik fruktosa dan kolesterol. Hal ini menunjukkan bahwa kandungan yang terdapat dalam rosella dapat menurunkan kadar LDL dan rasio dari LDL-cholesterol ke HDL-cholesterol. Konsumsi seduhan kelopak bunga rosella kering dapat menurunkan profil lipid dan mempunyai efek antioksidan yang berguna dalam melindungi terjadinya oksidasi LDL. Ekstrak dari kelopak bunga rosella merah dan hijau telah terbukti mempunyai efek menurunkan total konsentrasi plasma,

b. Aktivitas Antioksidan

Efek antioksidan dan anti radikal bebas terdapat pada fraksi larut kloroform dan fraksi larut ethyl acetate dari kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) (Mahadevan, 2009).

Antioksidan merupakan senyawa penting dalam menjaga kesehatan tubuh karena berfungsi sebagai penangkap radikal bebas yang banyak terbentuk dalam tubuh. Fungsi antioksidan digunakan sebagai upaya untuk memperkecil terjadinya oksidasi dari lemak dan minyak. Lipid peroksidase merupakan salah satu faktor yang cukup berperan dalam kerusakan (Raharjo, 2005).

Untuk menangkal serangan radikal bebas, salah satunya adalah dengan mengkonsumsi antioksidan alami yang cukup setiap hari. Salah satu antioksidan alami yang banyak terdapat dalam bunga rosella adalah antosianin. Antioksidan penting dalam menjaga kesehatan tubuh karena berfungsi sebagai penangkal radikal bebas yang banyak terbentuk dalam tubuh (Raharjo, 2005).

c. Antihipertensif

Kelopak bunga Rosella memiliki efek antihipertensif dan kardioprotektif. Teh kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) menunjukkan efek 11,2% pada penurunan sistolik tekanan darah dan 10,7% menurunkan tekanan darah diastolik. Penelitian menunjukkan ekstraksi kelopak bunga rosella dapat menyebabkan vasodilatasi pada tikus yang hipertensif. Efek ini dimediasi oleh mekanisme *endothelium-derived nitric oxide-cGMP-relaxant* dan inhibisi dari influx kalsium (Mahadevan, 2009).

d. Hepatoprotektif

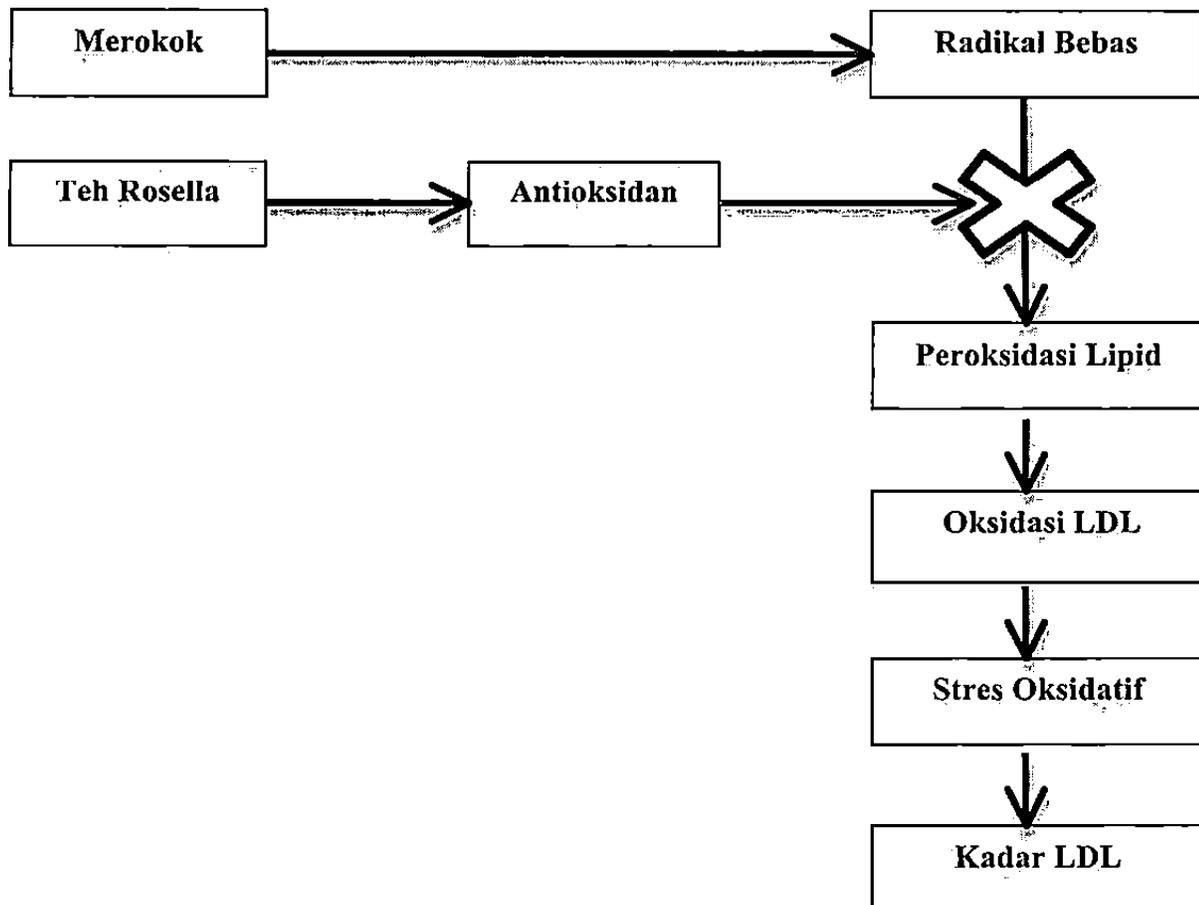
Efek protektif dari ekstraksi kelopak bunga rosella terhadap stress oksidatif telah diketahui. *Protocatechuic Acid*, sebuah substansi simple *phenolic* yang diperoleh dari bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) menunjukkan efek protektif terhadap sitotoksisitas dan genotoksisitas dari hepatosit yang diinduksi oleh t-BHP. Salah satu mekanismenya adalah dengan melawan radikal bebas. Ekstraksi kelopak bunga Rosella melindungi hepar terhadap cadmium, substansi yang menginduksi terjadinya lipoperoksidasi. Efek hepatoprotektif tersebut adalah dengan mempengaruhi kadar hasil lipid peroksidasi dan enzim penanda hepar. Hal ini dapat terjadi karena adanya substansi antioksidan pada bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) (Mahadevan, 2009).

5. HUBUNGAN ANTARA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa L.*) DENGAN LIPID

Teh rosella merah (*Hibiscus sabdariffa L.*) mengandung senyawa bioaktif yang berperan sebagai antioksidan, yaitu *protocatechuic acid* (PCA) dan *antocyanin* serta asam askorbat (Rahajoe, 2007).

Melihat patomekanisme aterosklerosis, Ox-LDL merupakan salah satu penyebab utama proses aterogenesis diantaranya menyebabkan aktifasi NF-KB melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). NF-KB merangsang banyak sekali protein/gen antara lain molekul adesi ICAM-1 dan sitokin TNF- α yang dapat memicu timbul dan berkembangnya aterosklerosis. Teh rosella merah

D. KERANGKA KONSEP



Gambar 5. Kerangka Konsep

E. HIPOTESIS

Teh kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) dapat menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein (LDL)* pada manusia aktif