

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Survei Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) menyebutkan bahwa prevalensi perokok berusia ≥ 10 tahun di Indonesia terus meningkat dari 34,7% (2007) menjadi 36,3% (2013) sehingga menjadi negara perokok terbesar ketiga di dunia.¹ Data *Global Youth Tobacco Survey* (GYTS) 2014 menunjukkan bahwa 57,3% remaja Indonesia usia 13 -15 tahun terpapar asap rokok di lingkungan rumah dan 63,9% lainnya terpapar asap rokok di tempat umum.²

Penggunaan rokok menyebabkan beban kesehatan, sosial, ekonomi, dan lingkungan bagi perokok maupun bagi orang lain. 629.017 kasus terdaftar di rumah sakit seluruh Indonesia disebabkan penyakit akibat rokok, seperti PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronis), penyakit neoplasma tertentu, kelainan perinatal, serta berbagai sindrom aterosklerosis meliputi SKA (Sindrom Koronaria Akut), PJK (Penyakit Jantung Koroner), kematian mendadak, dan stroke.² Mortalitas perokok bahkan meningkat hingga 2-3x di Amerika dibanding orang yang tidak pernah merokok, dengan salah satu penyebab terbanyaknya yakni penyakit kardiovaskuler. Kematian akibat penyakit kardiovaskular di Indonesia sendiri telah mencapai lebih dari 3 juta untuk usia <60 tahun pada tahun 2008 dengan penyebab yang dapat dicegah melalui perubahan gaya hidup, salah satunya adalah perilaku merokok.^{3,4}

Rokok mengandung berbagai komponen beracun dalam asapnya. Namun, komponen yang terkait sepenuhnya dengan disfungsi kardiovaskular belum jelas diketahui, meski beberapa studi menunjukkan bahwa komponen CO (karbon monoksida) dan nikotin dalam asap rokok dapat memengaruhi semua fase aterosklerosis pada pembuluh darah makrovaskuler (arteri koronaria, arteri brachialis) maupun mikrovaskuler.⁵ Kandungan CO pada asap rokok menyebabkan peningkatan kadar CO-Hb (karbon monoksida-hemoglobin) sehingga menyebabkan terganggunya difusi oksigen ke mitokondria jantung. Nikotin menurunkan level NO (*Nitric Oxide*), sebuah vasodilator sehingga menyebabkan disfungsi vasomotor endotel. Penurunan level NO ini juga terkait dengan proses trombosis (peningkatan agregasi trombosit). Rokok meningkatkan berbagai sitokin proinflamasi dan ekspresi molekul adhesi yang memicu pengerahan dan interaksi leukosit endotelial. Hal ini dibuktikan dengan ditemukannya peningkatan ekspresi integrin CD (*Cluster of differentiation*) 11b/CD 18 pada sel monosit dan peningkatan ekspresi ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) pada HUVECs (*Human Umbilical Vein Endothelial Cells*). Rokok juga dapat memodifikasi lipid melalui berbagai cara.⁵ Nikotin memberikan efek hiperlipidemia terutama dengan meningkatkan sintesis dan sekresi lipoprotein kaya trigliserida. Ketika nikotin terinhalasi, nikotin mengaktifasi nAChRs (*nicotinic acetylcholine receptors*), salah satu *ligand-gated ion channel* protein transmembran yang ada di sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Aktivasi nAChRs di ganglia autonom menyebabkan aktivasi serabut saraf adrenergik dan kolinergik *post ganglion*, yang

menyebabkan pelepasan epinefrin lokal, sementara pengaktifan nAChRs di medulla adrenal dan jaringan kromafin jantung menyebabkan peningkatan level katekolamin. Selain secara langsung berefek meningkatkan tekanan darah dan denyut jantung sehingga kebutuhan oksigen miokardium meningkat, efek simpatis ini secara tidak langsung meningkatkan lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas plasma, serta menurunkan fraksi HDL (*High Density Lipoprotein*).^{5,6,7} Asam lemak bebas ini terutama akan diambil hati yang kemudian menyebabkan peningkatan sintesis VLDL (*very low density lipoproteins*).⁸ Rokok dapat memengaruhi berbagai enzim terkait metabolisme lipoprotein. Pada percobaan tikus yang diberi nikotin, aktivitas lipoprotein lipase (LL) pada jaringan ekstrahepatik dan aktivitas LCAT (*Lecithin Cholesterol Acyl Transferase*) secara signifikan lebih rendah.⁸ Dislipidemia akibat nikotin terkait dengan fungsi enzim HL (hepatik lipase) dan CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) ditandai dengan peningkatan trigliserida dan penurunan HDL kolesterol.⁷

Rokok memperburuk stres emosi negatif. Respon terhadap stres fisik / psikologis memicu HPA (Hipotalamus-Pituitari-Adrenal) Axis, yang kemudian memacu peningkatan produksi hormon ACTH (*Adrenocorticotropic hormone*) oleh pituitari anterior yang selanjutnya memacu kelenjar adrenal untuk memproduksi hormon kortisol.⁷ Peningkatan level kortisol memiliki banyak efek dalam berbagai proses biologis, salah satunya profil lipid dan adipositas sentral.⁸ Paparan asap rokok, terutama oleh karena komponen nikotin di dalamnya, berasosisasi dengan peningkatan signifikan level kolesterol total,

lipoprotein kaya trigliserida, dan BMI (*Body Mass Index*) pada perokok serta berbanding terbalik dengan level HDL kolesterol plasma pada diet normal.^{8,9,10} Kesimpulan ini didukung oleh penelitian *cross sectional* dari Hallit, dkk. yang menunjukkan asosiasi bermakna penggunaan maupun riwayat penggunaan rokok dengan peningkatan LDL kolesterol dan level kolesterol total yang berasosiasi bermakna pula dengan frekuensi dan lama merokok.¹¹ Perubahan profil lipid tersebut dikaitkan dengan aterogenesis (kecepatan aterogenesis), yang dapat diperiksa dengan proporsi relatif kolesterol dalam lipoprotein berdensitas tinggi/rendah (HDL/*High Density Lipoprotein* dan LDL /*Low Density Lipoprotein*).¹²

Kebanyakan perokok telah mengetahui berbagai dampak buruk merokok, namun jumlah perokok terus meningkat tiap tahunnya. Berbagai upaya telah dilakukan, seperti peringatan bergambar dalam kemasan rokok, kebijakan Kawasan Tanpa Rokok (KTR), instalasi khusus, peningkatan harga rokok, serta berbagai iklan pemerintah, namun tampaknya masih sulit menghilangkan kebiasaan merokok.^{13,14} Alternatif pemecahan masalah untuk mengurangi efek negatif asap rokok yang murah, nyaman dikonsumsi, dan minim efek samping tentu sangat penting. Infus bunga rosella mempunyai banyak kandungan aktif dengan berbagai khasiat menjanjikan, seperti antioksidan dan antikolesterol. Dengan demikian, didapatkan bahan alami yang enak, inovatif, dan aman untuk mencegah penyakit kronis akibat asap rokok.

Rosella merupakan tanaman semak asal India yang multiguna. Sejak jaman dahulu, rosella terkenal dimanfaatkan sebagai bahan minuman berupa teh

karena rasanya yang kecut dan nikmat. Dari banyak kandungan kelopak bunga rosella, efek utama didapatkan dari antosianin, pektin, PCA, dan *hibiscus acid*. Penghambatan enzim CETP mengakibatkan peningkatan *clearance* kolesterol dari perifer yang kemudian dibawa ke hepar dan dibuang melalui sekresi asam empedu sehingga kadar kolesterol total menurun. Efek dari antosianin ini bersinergi dengan kandungan pektin (serat) yang bertindak sebagai absorban di saluran cerna sehingga asam empedu di saluran cerna dicegah untuk diabsorpsi oleh usus dan tidak kembali lagi ke hepar melalui siklus enterohepatik. Hepar akan memerlukan kolesterol sebagai bahan baku untuk sintesis asam empedu sehingga kadar kolesterol total darah akan menurun. Di samping itu, pektin juga memiliki efek inhibisi terhadap enzim HMG KoA reduktase (3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A) yang terlibat dalam metabolisme lipid.¹⁵ Selain itu komponen *hibiscus acid* dalam bunga rosella dapat memiliki efek hipotrigliseridemik melalui kemampuannya menginhibisi enzim *citrate lyase*, enzim utama pembuat asetil KoA sitosol di berbagai jaringan.^{16,17}

Teori yang telah disebutkan sejalan dengan penelitian Dinayanti, dkk. yakni pemberian seduhan kelopak kering bunga rosella dapat menurunkan kadar kolesterol total serum tikus hiperkolesterolemia secara bermakna sesuai dengan peningkatan dosisnya. Seduhan *Hibiscus sabdariffa* yang dibuat baru mengandung pektin, β -sitosterol, dan antosianin yang dapat menurunkan kadar kolesterol serum lebih baik bila dibanding ekstrak *Hibiscus sabdariffa*. Hal ini dikarenakan proses ekstraksi membutuhkan penyaringan berulang, pengeringan, dan penyimpanan sehingga memungkinkan senyawa potensial

Hibiscus sabdariffa terbuang atau rusak.¹⁵ Penelitian ini sejalan dengan penelitian dari Octavia, S.K.dkk. yang menyatakan bahwa pemberian infus kelopak kering bunga rosella dapat menurunkan kadar kolesterol total serum darah tikus hiperkolesterolemia dengan dosis terbaik adalah 500 mg/kgBB.¹⁸

Efek antikolesterol bunga rosella juga diperkuat oleh penelitian Sarbini, dkk. yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak teh rosella mengandung antioksidan berupa PCA (*protocatechuic acid*), antosianin, dan asam askorbat sehingga dapat mencegah aktivasi NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of Activated B cells*) pada HUVEC yang terpapar Ox-LDL (*Oxidized Low Density Lipoprotein*) yang kemudian menghambat peningkatan ekspresi protein TNF- α (*Tumor Necrosis Factor Alpha*) dan molekul adhesi ICAM-1 yang menjadi mediator inflamasi pada proses aterosklerosis.¹⁹

Belum ada penelitian yang menghubungkan peran antikolesterol infus bunga rosella terhadap peningkatan kadar LDL kolesterol serum akibat paparan asap rokok. Jawaban atas permasalahan tersebut diwujudkan dalam penelitian mengenai pengaruh pemberian infus kelopak bunga rosella dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 1000 mg/kgBB terhadap kadar LDL kolesterol serum tikus *Sprague dawley* jantan yang terpapar asap dari 4 batang rokok selama 30 hari. Pemilihan dosis pemberian infus kelopak rosella ini berdasar pada penelitian Dinayanti, dkk. dan Octavia, S.K., dkk. yang menyatakan bahwa pemberian seduhan kelopak kering bunga rosella dosis 125, 250, dan 500 mg/kgBB/hari dapat menurunkan kadar kolesterol total serum tikus hiperkolesterolemia secara bermakna sesuai dengan peningkatan dosisnya.^{15,18} Durasi pemaparan asap

rokok yang dapat menginduksi peningkatan LDL didasarkan dari penelitian Iqbal, dkk. yang menyatakan bahwa pemaparan asap rokok selama 30 menit selama 4 minggu dapat meningkatkan kadar LDL kolesterol tikus BALB-C secara signifikan.²⁰ Hal ini diperkuat dengan penelitian dari Lapatta, dkk. yang menyatakan bahwa dosis batang rokok 4 batang selama 30 hari menunjukkan adanya sel busa pada tunika intima sampai tunika media dan mulai menonjol ke lumen pada proses aterosklerosis.²¹

1.2 Permasalahan Penelitian

Apakah pemberian infus bunga rosella dapat menurunkan kadar LDL kolesterol serum tikus *Sprague dawley* jantan yang diberi paparan asap rokok?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh infus bunga rosella dalam menurunkan kadar LDL kolesterol serum tikus *Sprague dawley* jantan yang terpapar asap rokok.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis kadar LDL kolesterol serum tikus *Sprague dawley* jantan yang terpapar asap rokok.
- 2) Menganalisis kadar LDL kolesterol serum tikus *Sprague dawley* jantan yang tidak terpapar asap rokok.

- 3) Menganalisis kadar LDL kolesterol serum tikus *Sprague dawley* jantan yang terpapar asap rokok dan diberi infus bunga rosella dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kg BB, dan 1000 mg/kg BB.
- 4) Menganalisis perbedaan kadar LDL kolesterol serum tikus *Sprague dawley* jantan yang terpapar asap rokok dengan yang tidak terpapar asap rokok.
- 5) Menganalisis perbedaan kadar LDL kolesterol serum pleksus retroorbita tikus *Sprague dawley* jantan yang terpapar asap rokok dengan yang terpapar asap rokok dan infus bunga rosella berbagai dosis.

1.4 Manfaat Penelitian

1) Bagi Masyarakat

Memberi pengetahuan tentang pemanfaatan infus bunga rosella dalam menurunkan kadar LDL kolesterol serum pada perokok ataupun orang yang terpapar asap rokok.

2) Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan sumbangan pengetahuan terkait efektivitas infus bunga rosella untuk menurunkan kadar LDL kolesterol serum tikus *Sprague dawley* yang terpapar asap rokok dan dapat dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya.

1.5 Keaslian Penelitian

Penulis telah melakukan upaya penelusuran pustaka dan menemukan beberapa penelitian serupa yaitu sebagai berikut :

Tabel 1. Keaslian penelitian

No	Penulis, Tahun	Desain	Subyek, Variabel	Hasil
----	----------------	--------	------------------	-------

1.	<p>Dinayanti, T. Pengaruh Pemberian Seduhan Kelopak Kering Bunga Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa</i>) terhadap Kadar Kolesterol Total Serum Tikus Sprague-Dawley Hiperkolesterolemik, 2010¹⁵</p>	<p>Jenis: Eksperimental Desain: <i>Pretest-post test randomized controlled group design</i>;</p>	<p>a. Subyek : 24 ekor tikus <i>Sprague dawley</i> jantan hiperkolesterolemia terbagi 4 kelompok (1 kelompok kontrol, 3 kelompok perlakuan). b. Variabel bebas : seduhan kelopak kering bunga rosella berbagai dosis c. Variabel tergantungan : kadar kolesterol total serum tikus <i>Sprague dawley</i> hiperkolesterolemik</p>	<p>Pemberian seduhan kelopak kering bunga rosella (<i>Hibiscus sabdariffa</i>) selama 6 minggu dapat menurunkan kadar kolesterol total serum secara bermakna. Penurunan kadar kolesterol total akan semakin besar seiring peningkatan dosis seduhan <i>Hibiscus sabdariffa</i>.</p>
2.	<p>Octavia, S.K.dkk. Pengaruh Pemberian Infus Kelopak Kering Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa</i>) terhadap Kadar Kolesterol Total Serum Darah Tikus Hiperkolesterolemia, 2015¹⁸</p>	<p>Jenis: Eksperimental; Desain: <i>Pretest-post test randomized controlled group design</i>;</p>	<p>a. Subyek : 25 ekor tikus Wistar jantan hiperkolesterolemia terbagi 5 kelompok (1 kelompok kontrol, 1 kelompok pembanding, dan 3 kelompok perlakuan). b. Variabel bebas : infus kelopak kering bunga rosella c. Variabel terikat : kadar kolesterol total serum tikus <i>Sprague dawley</i> hiperkolesterolemik</p>	<p>Pemberian infus kelopak kering rosella semua dosis perlakuan selama 2 minggu dapat menurunkan kadar kolesterol total serum darah tikus hiperkolesterolemia dengan dosis terbaik adalah dosis 500 mg/ kgBB. Namun tidak ada hubungan signifikan antara peningkatan dosis infus kelopak rosella dengan penurunan kadar kolesterol total. Jika dibandingkan dengan simvastatin dosis 0,9 mg/kgBB, dosis infus kelopak rosella paling kecil (125 mg/kgBB) memberikan hasil yang baik dalam menurunkan kadar</p>

			kolesterol total (tidak ada beda antara pemberian infus rosella dosis 125 mg/kgBB dengan simvastatin 0,9 mg/kgBB).
			Tidak ada perbedaan bermakna pada setiap pasangan kelompok untuk semua kelompok kecuali antara K1 dan K5.
3.	Sholihah, M. Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Kombinasi Ekstrak Daun Jati Belanda (<i>Guazuma ulmifolia</i> Lamk.) dan Kelopak Bunga Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>), 2016 ²²	Jenis: Eksperimental Desain: <i>Pretest-post test with control group design</i> ;	a. Subyek : 25 ekor tikus jantan hiperkolesterolemia terbagi 5 kelompok (1 kelompok kontrol negatif, 1 kelompok kontrol positif, 3 kelompok perlakuan). b. Variabel bebas : kombinasi ekstrak jati belanda dan rosella berbagai perbandingan. c. Variabel terikat : kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan berat badan tikus.
			Kombinasi ekstrak daun jati belanda dan kelopak bunga rosella dengan perbandingan dosis 3:1, 1:3, dan 1:1 mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL, serta meningkatkan kadar HDL plasma. Hanya kelompok 1:1 yang memiliki peningkatan kadar HDL paling tinggi dan berbeda signifikan dengan semua kelompok.

Penelitian yang akan dilakukan berbeda dengan penelitian dari Dinayanti, T., Octavia SK, serta Sholihah, M. dalam hal desain penelitian, jumlah sampel, perlakuan kelompok, serta lama perlakuan. Dinayanti menggunakan 24 ekor tikus hiperkolesterolemia yang diinduksi dengan dengan pemberian pakan tinggi lemak selama 4 minggu dan pemberian seduhan kelopak kering bunga

rosella dosis 125, 250, 500 mg/kgBB selama 6 minggu dengan desain penelitian *pretest-post test randomized controlled group*. Octavia menggunakan 25 ekor tikus hiperkolesterolemia yang induksi dengan gabungan pakan tinggi lemak dan PTU 0,01% (menghambat pembentukan tiroid untuk menghambat metabolisme kolesterol) selama 14 hari serta pemberian infus kelopak kering rosella dosis 125,250, 500 mg/kgBB selama 2 minggu. Sholihah memberikan kombinasi ekstrak daun jati belanda dan kelopak bunga rosella 1:1,1:3, 3:1 pada tikus Wistar jantan yang terlebih dahulu diinduksi pakan tinggi lemak 60 hari selama 15 hari. Perbedaan variabel bebas dan terikat serta lama perlakuan yang diberikan memungkinkan perbedaan hasil studi sehingga penelitian Peneliti bersifat orisinal.