

## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Rokok

## 2.1.1 Pengertian

Rokok adalah salah satu zat adiktif yang bila digunakan mengakibatkan bahaya bagi kesehatan individu dan masyarakat. Kemudian ada juga yang menyebutkan bahwa rokok adalah hasil olahan tembakau terbungkus termasuk cerutu atau bahan lainnya yang dihasilkan dari tanamam *Nicotiana Tabacum*, *Nicotiana Rustica* dan spesies lainnya atau sintesisnya yang mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan (Hans Tendra, 2003).

## 2.1.2 Jenis rokok

Terdapat beberapa jenis rokok diindonesia salah satunya yaitu rokok kretek merupakan produksi yang unik dari Indonesia. Rokok kretek di Indonesia sangat populer karena memiliki kandungan tar dan nikotin cukup tinggi dibandingkan dengan produk rokok lainnya (Kurniawan dan TNR, 2003) Berdasarkan bahan dan ramuan, rokok digolongkan menjadi beberapa jenis yaitu rokok kretek, dikenal juga dengan nama *cigarettes* cengkeh, karena mengandung 40% cengkeh dan 60% tembakau. Sediaan ini sangat terkenal di Indonesia.

Berdasarkan cara pembuatannya rokok kretek dapat dibedakan menjadi :

- sigaret kretek tangan (SKT) yaitu rokok kretek yang dibuat menggunakan tangan (Susanto, 2001),
- sigaret kretek mesin (SKM) yang berawal ketika pabrik rokok Bentoel menggunakan mesin karena kekurangan tenaga pelinting (Susanto, 2001),

### 2.1.3 Zat kimia yang terdapat dalam rokok

Di dalam rokok terdapat tembakau yang merupakan tanaman yang dapat menimbulkan adiksi, karena mengandung nikotin dan juga zat-zat karsinogen serta zat-zat beracun lainnya. Setelah diolah menjadi suatu produk apakah rokok atau produk lain, zat-zat kimia yang ditambahkan berpotensi untuk menimbulkan kerusakan jaringan tubuh serta kanker. Tembakau mengandung kurang lebih 4000 elemen – elemen dan setidaknya 200 diantaranya berbahaya bagi kesehatan. Racun utama pada tembakau adalah tar, nikotin, dan CO (BPOM RI, 2005).

#### 1. Nikotin

Nikotin yang terkandung dalam rokok adalah sebesar 0.5 – 3 nanogram, dan semuanya diserap sehingga di dalam cairan darah ada sekitar 40 – 50 nanogram nikotin setiap 1 mlnya. Nikotin bukan merupakan komponen karsinogenik. Hasil pembusukan panas dari nikotin seperti dibensakridin, dibensokarbasol, dan nitrosaminelah yang bersifat karsinogenik. Pada paru – paru, nikotin akan menghambat aktivitas silia. Selain itu, nikotin juga memiliki efek adiktif dan psikoaktif. Perokok akan merasakan kenikmatan kecemasan berkurang, toleransi dan keterikatan fisik. Hal inilah yang menyebabkan mengapa sekali merokok susah untuk berhenti. Efek nikotin menyebabkan perangsangan

terhadap hormone katekolamin (adrenalin) yang bersifat memacu jantung dan tekanan darah. Jantung tidak diberikan kesempatan istirahat dan tekanan darah akan semakin tinggi, yang mengakibatkan timbulnya hipertensi. Efek lain adalah merangsang berkelompoknya trombosit. Trombosit akan menggumpal dan akan menyumbat pembuluh darah yang sudah sempit akibat CO (Gondodiputro, 2007).

## 2. Tar

Tar adalah sejenis cairan kental berwarna coklat tua atau hitam yang merupakan substansi hidrokarbon yang bersifat lengket dan menempel pada paru – paru. Kadar tar dalam tembakau antara 0.5 – 35 mg/ batang. Tar merupakan suatu zat karsinogen yang dapat menimbulkan kanker pada jalan nafas dan paru – paru (Mulcahy, 2005).

### 2.2. Radikal bebas

Dalam kurun waktu 15 tahun terakhir banyak studi dilakukan untuk mengetahui peran radikal bebas dalam menimbulkan kerusakan sel dan terjadinya bermacam kelainan tubuh. Radikal bebas dapat didefinisikan sebagai suatu molekul, atom, atau beberapa atom yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya sehingga bersifat sangat reaktif. Suatu molekul bersifat stabil bila elektronnya berpasangan, tetapi bila tidak berpasangan (*single*) molekul tersebut menjadi tidak stabil dan memiliki potensi untuk merusak. Bila molekul tidak stabil ini mengambil satu elektron dari senyawa lain maka molekul tersebut menjadi stabil sedangkan molekul yang diambil elektronnya menjadi tidak stabil berubah menjadi radikal dan memicu reaksi pembentukan radikal bebas berikutnya (reaksi berantai) (Yuniastuti 2008).

Pada kondisi stres oksidatif, radikal bebas akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel dan merusak organisasi membran sel. Membran sel ini sangat penting bagi fungsi reseptor dan fungsi enzim, sehingga terjadinya peroksidasi lipid membran sel oleh radikal bebas dapat mengakibatkan hilangnya fungsi seluler secara total (Evans, 2000).

### 2.2.1 Sumber radikal bebas

Radikal bebas yang ada ditubuh manusia berasal dari 2 sumber

- a. Endogen
- b. Eksogen

#### a. Sumber endogen

##### 1. Autoksidasi :

Merupakan produk dari proses metabolisme aerobik. Molekul yang mengalami autoksidasi berasal dari katekolamin, hemoglobin, mioglobin, sitokrom C yang tereduksi, dan thiol. Autoksidasi dari molekul di atas menghasilkan reduksi dari oksigen diradikal dan pembentukan kelompok reaktif oksigen. Superoksida merupakan bentukan awal radikal. Ion ferrous (Fe II) juga dapat kehilangan elektronnya melalui oksigen untuk membuat superoksida dan Fe III melalui proses autoksidasi (Muchtadi, 2009).

##### 2. Oksidasi enzimatik

Beberapa jenis sistem enzim mampu menghasilkan radikal bebas dalam jumlah yang cukup bermakna, meliputi *xanthine oxidase (activated in ischemiareperfusion)*, *prostaglandin synthase*, *lipoxygenase*, *aldehyde oxidase*, dan *amino acid oxidase*. Enzim *myeloperoxidase* hasil aktifasi

netrofil, memanfaatkan hidrogen peroksida untuk oksidasi ion klorida menjadi suatu oksidan yang kuat asam hipoklor (Muchtadi, 2009).

### 3. Respiratory burst

Merupakan terminologi yang digunakan untuk menggambarkan proses dimana sel fagositik menggunakan oksigen dalam jumlah yang besar selama fagositosis. Lebih kurang 70-90 % penggunaan oksigen tersebut dapat diperhitungkan dalam produksi superoksida. Fagositik sel tersebut memiliki sistem membran bound flavoprotein cytochrome-b-245 NADPH oxidase. Enzim membran sel seperti NADPH-oxidase keluar dalam bentuk inaktif. Paparan terhadap bakteri yang diselimuti imunoglobulin, kompleks imun, komplemen 5a, atau leukotrien dapat mengaktifkan enzim NADPH-oxidase. Aktifasi tersebut mengawali respiratory burst pada membran sel untuk memproduksi superoksida. Kemudian  $H_2O_2$  dibentuk dari superoksida dengan cara dismutasi bersama generasi berikutnya dari OH dan HOCl oleh bakteri (Muchtadi, 2009).

#### b. Sumber eksogen

##### 1. Obat-obatan :

Beberapa macam obat dapat meningkatkan produksi radikal bebas dalam bentuk peningkatan tekanan oksigen. Bahan-bahan tersebut bereaksi bersama hiperoksia dapat mempercepat tingkat kerusakan. Termasuk didalamnya antibiotika kelompok quinoid atau berikatan logam untuk aktifitasnya (nitrofurantoin), obat kanker seperti bleomycin, anthracyclines (adriamycin), dan methotrexate, yang memiliki aktifitas pro-oksidan. Selain itu, radikal juga berasal dari fenilbutason, beberapa asam fenamat dan komponen aminosalisilat dari sulfasalasin dapat menginaktifasi

protease, dan penggunaan asam askorbat dalam jumlah banyak mempercepat peroksidasi lemak (Muchtadi, 2009).

## 2. Radiasi

Radioterapi memungkinkan terjadinya kerusakan jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas. Radiasi elektromagnetik (sinar X, sinar gamma) dan radiasi partikel (partikel elektron, photon, neutron, alfa, dan beta) menghasilkan radikal primer dengan cara memindahkan energinya pada komponen seluler seperti air. Radikal primer tersebut dapat mengalami reaksi sekunder bersama oksigen yang terurai atau bersama cairan seluler (Muchtadi, 2009).

## 3. Asap rokok

Oksidan dalam rokok mempunyai jumlah yang cukup untuk memainkan peranan yang besar terjadinya kerusakan saluran napas. Telah diketahui bahwa oksidan asap tembakau menghabiskan antioksidan intraseluler dalam sel paru (in vivo) melalui mekanisme yang dikaitkan terhadap tekanan oksidan. Diperkirakan bahwa tiap hisapan rokok mempunyai bahan oksidan dalam jumlah yang sangat besar, meliputi aldehida, epoxida, peroxida, dan radikal bebas lain yang mungkin cukup berumur panjang dan bertahan hingga menyebabkan kerusakan alveoli. Bahan lain seperti nitrit oksida, radikal peroksil, dan radikal yang mengandung karbon ada dalam fase gas. Juga mengandung radikal lain yang relatif stabil dalam fase tar. Contoh radikal dalam fase tar meliputi *semiquinone moieties* dihasilkan dari bermacam-macam *quinone* dan *hydroquinone*. Perdarahan kecil berulang merupakan penyebab yang sangat mungkin dari desposisi besi dalam jaringan paru perokok. Besi dalam bentuk

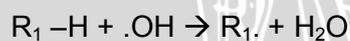
tersebut menyebabkan pembentukan radikal hidroksil yang mematikan dari hidrogen peroksida. Juga ditemukan bahwa perokok mengalami peningkatan netrofil dalam saluran napas bawah yang mempunyai kontribusi pada peningkatan lebih lanjut konsentrasi radikal bebas (Muchtadi, 2009).

4. radikal bebas juga diperoleh dari bermacam-macam sumber antara lain polutan, makanan dan minuman, radiasi, ozon dan pestisida. Radikal bebas diproduksi di dalam sel oleh mitokondria, lisosom, peroksisom, endoplasmic reticulum dan inti sel (Muchtadi, 2009).

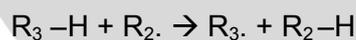
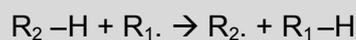
### 2.2.2 Proses terbentuknya radikal bebas

Secara umum, tahapan reaksi pembentukan radikal bebas melalui tiga tahapan reaksi sebagai berikut :

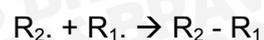
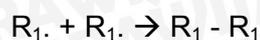
a. Tahapan inisiasi, yaitu tahapan pembentukan radikal bebas.



b. Tahapan propagasi, yaitu pemanjangan rantai radikal.



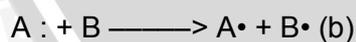
c. Tahapan terminasi, yaitu bereaksinya senyawa radikal dengan radikal lain atau dengan penangkapan radikal, sehingga potensi propagasinya rendah.





Radikal bebas diproduksi dalam sel yang secara umum melalui reaksi pemindahan elektron, menggunakan mediator enzimatik atau non-enzimatik. Produksi radikal bebas dalam sel dapat terjadi secara rutin maupun sebagai reaksi terhadap rangsangan. Secara rutin adalah superoksida yang dihasilkan melalui aktivasi fagosit dan reaksi katalisa seperti ribonukleotida reduktase. Sedang pembentukan melalui rangsangan adalah kebocoran superoksida, hidrogen peroksida dan kelompok oksigen reaktif (ROS) lainnya pada saat bertemunya bakteri dengan fagosit teraktifasi. Pada keadaan normal sumber utama radikal bebas adalah kebocoran elektron yang terjadi dari rantai transport elektron, misalnya yang ada dalam mitokondria dan endoplasma retikulum dan molekul oksigen yang menghasilkan superoksida (Winarsi, 2011).

Dalam kondisi yang tidak lazim seperti radiasi ion, sinar ultraviolet, dan paparan energy tinggi lainnya, dihasilkan radikal bebas yang sangat berlebihan. Secara umum, radikal bebas dapat terbentuk melalui salah satu cara sebagai berikut : (i) melalui absorpsi radiasi (ionisasi, uv, radiasi sinar tampak, radiasi panas), atau (ii) melalui reaksi redoks, dengan mekanisme reaksi fisi ikatan homolitik (a) atau pemindahan elektron (b):



Pengaruh radiasi ionisasi terhadap materi biologik akan menghasilkan bermacam-macam radikal bebas yang kompleks, terutama radikal hidrogen (H), hidroksil (OH), dan elektron, yang siap berinteraksi dengan biomolekul-biomolekul lain yang berdekatan. Energi panas juga dapat menghasilkan radikal bebas. Secara umum, suhu tinggi dibutuhkan untuk memecahkan ikatan kovalen,

tetapi beberapa ikatan yang relatif tidak stabil dapat dipecahkan secara homolitik pada suhu 30° – 50°C. Senyawa-senyawa demikian sebagian besar merupakan pencetus (*initiator*) (Winarsi, 2011).

Reaksi pembentukan radikal bebas, zat-zat organik ataupun *xenobiotik* yang terpapar suhu tinggi, misalnya polutan, sampah organik yang dibakar, rokok yang terbakar, menghasilkan campuran berbagai radikal bebas yang kompleks. Beberapa reaksi redoks penghasil radikal bebas membutuhkan katalisator, biasanya logam transisi atau suatu enzim (metaloenzim atau flavoprotein). Berbagai proses metabolisme normal dalam tubuh dapat menghasilkan radikal bebas dalam jumlah kecil sebagai produk antara. Didalam sel hidup radikal bebas terbentuk pada membrane plasma dan organel-organel seperti mitokondria, peroksisom, retikulum endoplasmik dan sitosol melalui reaksi-reaksi enzimatik fisiologik yang berlangsung dalam proses metabolisme. Proses fagositosis oleh sel-sel fagositik termasuk netrofil, monosit, makrofag dan eosinofil, juga menghasilkan radikal bebas, yaitu superoksida ( $O_2^-$ ) (Winarsi, 2011).

### 2.2.3 Efek radikal bebas

Berbagai kemungkinan dapat terjadi sebagai akibat kerja radikal bebas. Misal, gangguan fungsi sel, kerusakan struktur sel, molekul termodifikasi yang tidak dapat dikenali oleh sistem imun, dan bahkan mutasi. Semua bentuk gangguan tersebut dapat memicu munculnya berbagai penyakit. Serangan radikal bebas terhadap molekul sekelilingnya akan menyebabkan terjadinya reaksi berantai, yang kemudian menghasilkan senyawa radikal bebas bermacam-macam, mulai dari kerusakan sel atau jaringan, penyakit autoimun,

penyakit degeneratif, hingga kanker. Senyawa radikal bebas di dalam tubuh dapat merusak asam lemak tak jenuh ganda pada membran sel. Akibatnya, dinding sel menjadi rapuh. Senyawa oksigen reaktif ini juga mampu merusak bagian dalam pembuluh darah sehingga meningkatkan pengendapan kolesterol dan menimbulkan aterosklerosis. Senyawa radikal bebas ini juga berpotensi merusak senyawa lipid, lipoprotein, protein, karbohidrat, *rybonucleic acid* (RNA), maupun *deoxyribonucleic acid* (DNA) sehingga mengacaukan sistem info genetika, dan berlanjut pada pemebentukan sel kanker. Jaringan lipid juga akan dirusak oleh senyawa radikal bebas sehingga terbentuk peroksida yang memicu munculnya penyakit degeneratif (Winarsi, 2007).

### 2.3 Metabolisme kolesterol

#### 1. Jalur Eksogen

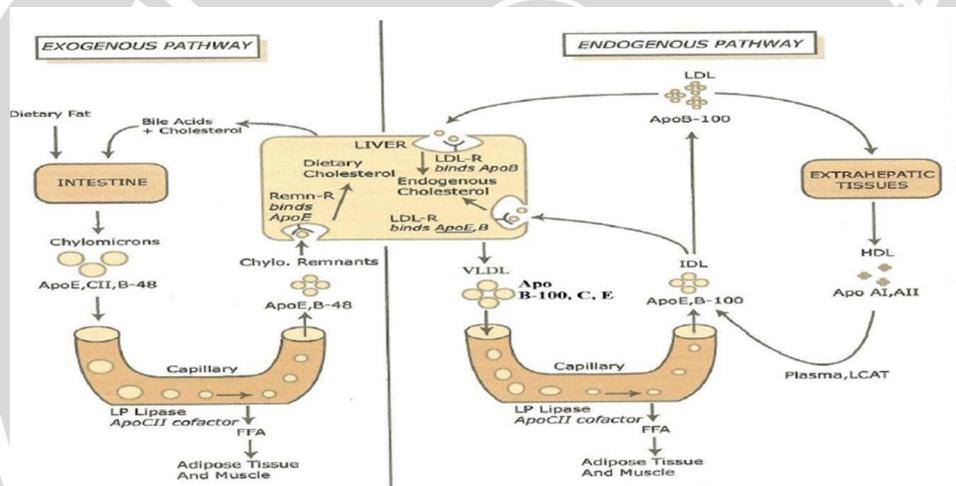
Kolesterol makanan diabsorpsi dari usus dalam bentuk paket ikatan gliserol-ester dengan 3 cincin asam lemak yang dinamakan kilomikron. Pada kapiler, jaringan lemak dan otot polos, ikatan trigliserid ini dipecah oleh enzim lipoprotein lipase sehingga membebaskan asam lemak, dan sisanya adalah partikel kaya kolesterol dan bila sampai hepar, akan diikat oleh reseptor khusus dan diambil masuk ke dalam sel (Koolman, 2000).

#### 2 .Jalur Endogen

Pada jalur endogen kolesterol yang telah disintesis di hati diangkut ke jaringan oleh VLDL dan LDL. Sehingga LDL disebut lipoprotein jahat. HDL akan mengangkut kolesterol dari jaringan ke hati (Koolman, 2000).

### 3. Transfer Reverse Cholesterol Transport

Adalah jalur yang digunakan untuk menggambarkan transport kolesterol dari jaringan ekstra hepatic ke liver, ataupun pendaur ulangan atau untuk eliminasi dari tubuh. Jalur ini memfasilitasi dan meregulasi dengan beberapa faktor pengoperasi dalam plasma. Beberapa dari faktor-faktor tersebut adalah target potensial untuk terapi yang di rancang untuk pencegahan artherosklerosis (Christopher J, 2005).



Gambar 2.1 Metabolisme kolesterol (Lees.,RS, 2005)

## 2.4 LDL kolesterol

### 2.4.1 Definisi LDL kolesterol

Low Density Lipoprotein, Lipoprotein densitas rendah (LDL) merupakan salah satu bentuk lipoprotein (alat angkut lipid). LDL terutama terdiri atas kolesterol bersirkulasi dalam tubuh dan dibawa ke sel-sel otot, lemak, dan sel-sel lain (Almatsier, 2003).

Kolesterol yang banyak dikandung oleh LDL ini terdapat diantara lemak yang mengalir di dalam aliran darah dan juga di seluruh sel tubuh kita. Penampakan zat yang ditakuti ini lembut dan bentuknya seperti lilin. Kebanyakan kolesterol di dalam tubuh dibuat di dalam organ hati dari makanan yang mengandung lemak jenuh yang kita makan sekitar 1000 mg sehari. Sebagian kolesterol juga berasal dari bahan makanan seperti telur, daging dan produk susu. Di dalam tubuh, kolesterol memainkan peran yang penting karena fungsinya untuk membentuk membran sel, membuat sebagian hormon tubuh dan lain-lain. Selain itu bila kadar kolesterol dalam darah berlebih, kelebihan itu dapat menumpuk di dalam pembuluh arteri, yang selanjutnya menyebabkan penyempitan arteri. Penumpukan kolesterol yang berlebih inilah yang dapat menyumbat aliran darah di dalam arteri (Sutama, 2008).

Sifat kolesterol di dalam tubuh perlu diwaspadai. Meskipun kadarnya tinggi, hal ini tidak memberikan *symptom* atau gejala pada tubuh. Sehingga banyak orang yang tidak mengetahui kalau kadar kolesterol mereka sebenarnya terlalu tinggi. Perlu diketahui mengenai jenis kolesterol di dalam tubuh. Kolesterol dan lemak tidak dapat larut dalam darah. Untuk dapat mengantarkan ke dalam dan keluar sel, kolesterol dan lemak ini perlu pembawa (*carrier*) khusus yang disebut lipoprotein. Carrier yang perlu diperhatikan adalah Low-Density Lipoprotein (LDL) dan High-Density Lipoprotein (HDL). LDL mengantarkan kolesterol ke dalam tubuh sementara HDL mengeluarkan kolesterol dari aliran darah. Oleh sebab itu bila kadar LDL di dalam darah terlalu tinggi akan berakibat buruk bagi tubuh sedangkan keberadaan HDL baik bagi tubuh. Keseimbangan nilai antara kedua jenis kolesterol ini menunjukkan arti kadar kolesterol. Bila tingginya kadar kolesterol total disebabkan oleh kadar LDL yang tinggi, akan

sangat beresiko menderita penyakit jantung atau stroke, tetapi bila total kadar kolesterol tinggi disebabkan oleh kadar HDL yang tinggi, resiko menderita penyakit jantung atau stroke tidaklah tinggi (Sutama, 2008).

#### **2.4.2 Metabolisme LDL**

LDL sisa metabolisme VLDL akan dibawa ke jaringan ekstrahepar khususnya makrofag berikatan dengan reseptor apoprotein B-100, E (reseptor LDL) yang ada di sana kemudian dengan cara kebalikan pinositosis dimasukkan ke dalam sel. Di dalam sel apoproteinnya dihidrolisa oleh enzim proteolitik lisosom, kolesterolnya bebas dan tertimbun atau dimanfaatkan oleh jaringan tersebut. Manfaat yang dapat diambil tergantung dari jenis jaringannya, misalnya di jaringan kortek adrenal untuk bahan sintesa hormon steroid, di kulit untuk bahan sintesa provitamin D (Supardan, 2001).

Jadi jelaslah bahwa kolesterol yang ada di dalam LDL pun tidak seluruhnya membawa bencana, tergantung ke jaringan mana kolesterol tersebut dibawa. Kalau kebetulan karena kadar LDLnya terlalu tinggi sehingga sebagian darinya membawa kolesterol ke endotel pembuluh kapiler memang ada kemungkinan akan menimbulkan sintesa kolesterol endogen oleh jaringan tersebut melalui hambatan enzim HMG-ko-A reduktase (Supardan, 2001).

#### **2.4.3 Oksidasi LDL**

Oksidasi lipoprotein merupakan suatu proses biologi yang diduga terlibat dalam mekanisme proses inisiasi dan akselerasi lesi arteri. Makrofag (neutrofil dan monosit aktif) merupakan mediator selular utama yang bertanggung jawab terhadap proses oksidasi lipoprotein in vivo. Oksidasi lipoprotein oleh neutrofil

dan monosit makrofag karena pengaruh sel-sel tersebut, baik in vivo maupun in vitro dan menghasilkan sejumlah besar Reaktif Oxygen Species (ROS) seperti anion superoksida ( $O_2^-$ ) yang dihasilkan melalui aktivitas flavoenzim Nicotinide Adenine Dinucleotide Phosphatase (NADPH) oksidase, radikal hidroksil (NO) yang pembentukannya dikatalisis oleh inducible Nitric Oxide (iNOS) dan mengepresikan berbagai mediator biokimia yang terlibat dalam oksidasi lipoprotein seperti, myeloperoksidase (MPO) dan 15-lipoksgenase (LO), Disamping sel-sel leukosit (fagosit), ROS dalam pembuluh darah yang mengalami lesi juga dapat berasal dari berbagai macam sumber (Sukandar, 2006).

## 2.5 Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang mampu menangkal atau meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut bisa dihambat (Winarsi, 2011). Antioksidan merupakan senyawa yang mempunyai struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya dengan cuma-cuma kepada molekul radikal bebas tanpa terganggu sama sekali fungsinya dan dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas. (Kumalaningsih, 2007). Antioksidan dalam kadar rendah mampu menghambat oksidasi molekul target sehingga dapat melawan atau menetralkan radikal bebas (Hillbom dalam Sulistyowati, 2006).

### 2.5.1 Jenis antioksidan

Antioksidan dikelompokkan menjadi dua, yaitu antioksidan primer dan antioksidan sekunder. Antioksidan primer adalah suatu zat yang dapat menghentikan reaksi berantai pembentukan radikal yang melepaskan hidrogen. Zat-zat yang termasuk golongan antioksidan primer dapat berasal dari alami maupun buatan. Antioksidan alami antara lain vitamin E, vitamin C, lesitin dan gosipol. Antioksidan sekunder adalah suatu zat yang dapat mencegah kerja prooksidan sehingga digolongkan sebagai sinergik (Winarno, 2002).

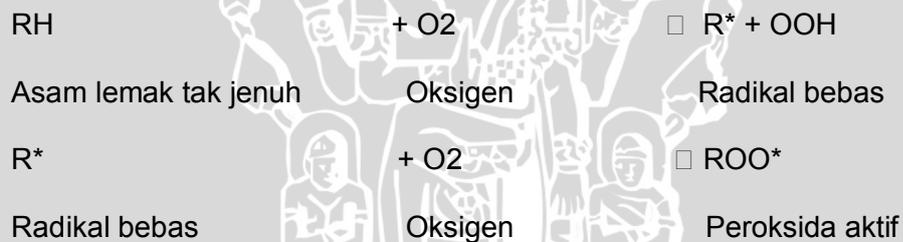
Beberapa asam organik tertentu, biasanya asam di- atau trikarboksilat, dapat mengikat logam-logam (*sequestram*). Sebagai contoh, satu molekul asam sitrat akan mengikat prooksidan Fe seperti sering dilakukan pada minyak kacang kedelai. Berdasarkan sifatnya, antioksidan ada 2, yakni bersifat enzimatis dan antioksidan non enzimatis yang dapat berupa senyawa nutrisi maupun non-nutrisi. Kedua kelompok antioksidan non-enzimatis ini disebut juga antioksidan sekunder karena dapat diperoleh dari asupan bahan makanan, seperti vitamin C, E, A, dan  $\beta$ -karoten. Glutation, asam urat, bilirubin, albumin, dan flavonoid juga termasuk dalam kelompok ini (Winarsi, 2007).

Senyawa-senyawa ini berfungsi menangkap senyawa oksidan serta mencegah terjadinya reaksi berantai. Komponen-komponen tersebut tidak kalah penting perannya dalam menginduksi status antioksidan tubuh. Misalnya isoflavon, salah satu komponen flavonoid yang banyak terdapat dalam kedelai dan produk olahannya. Senyawa ini telah banyak dilaporkan peranannya sebagai antioksidan. Antioksidan non-enzimatis banyak ditemukan dalam sayuran maupun buah-buahan, biji-bijian, serta kacang-kacangan (Winarsi, 2007).

## 2.5.2 Metabolisme Antioksidan

Mekanisme antioksidan dalam menghambat oksidasi atau menghentikan reaksi berantai pada radikal bebas dari lemak yang teroksidasi dapat disebabkan oleh empat macam mekanisme reaksi, yaitu: 1) Pelepasan hidrogen dari antioksidan, 2) Pelepasan elektron dari antioksidan, 3) Adisi lemak ke dalam cincin aromatik pada antioksidan, 4) Pembentukan senyawa kompleks antara lemak dan cincin aromatik dari antioksidan (Winarti, 2010).

Prinsip kerja dari antioksidan dalam menghambat ootoksidasi pada lemak dapat dilihat sebagai berikut, oksigen bebas di udara akan mengoksidasi ikatan rangkap pada asam lemak yang tidak jenuh, kemudian radikal bebas yang terbentuk akan beraksi dengan oksigen sehingga akan menghasilkan peroksida aktif.



Apabila dalam suatu asam lemak yang terdapat dalam minyak tidak mengandung antioksidan, maka peroksida aktif akan bereaksi dengan ikatan rangkap lemak .Apabila ditambah suatu antioksidan, maka peroksida aktif akan bereaksi dengan antioksidan tersebut. Sehingga pembentukan radikal bebas dapat dihentikan dengan penambahan suatu antioksidan (Winarti, 2010).

### 2.5.3 Keseimbangan antioksidan dan peroksidan

Keseimbangan oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan berfungsinya sistem imunitas tubuh. Sel imun memerlukan antioksidan dalam kadar tinggi dibandingkan dengan sel-sel lain. Defisiensi antioksidan yang berupa vitamin C, vitamin E, Selenium, seng dan glutathion dalam derajat ringan hingga berat sangat berpengaruh terhadap respons imun (Meydani *et al* 1995 diacu dalam Winarsi 2011).

Saat kondisi tidak stres, terdapat keseimbangan antara proses pembentukan dan pemusnahan senyawa oksigen reaktif. Sementara pada kondisi stres, pembentukan senyawa oksigen reaktif lebih tinggi dibandingkan dengan pemusnahannya. Akibatnya, sistem pertahanan tubuh terpacu untuk bekerja lebih keras untuk memusnahkan senyawa oksigen reaktif. Salah satu sistem pertahanan tubuh itu adalah sistem antioksidan enzimatis dan non-enzimatis, yang bekerja menekan senyawa oksigen reaktif yang berlebihan (Winarsi, 2007).

Keadaan stres oksidatif (*oxidative stress*) merupakan ketidakseimbangan antara radikal bebas (prooksidan) dan antioksidan yang dipacu oleh dua kondisi umum :

- Kurangnya antioksidan
- Kelebihan produksi radikal bebas

Keadaan stres oksidatif membawa pada kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh, menyebabkan terjadinya percepatan proses penuaan dan munculnya penyakit. Berbagai penyakit yang telah diteliti dan diduga kuat berkaitan dengan aktivitas radikal bebas mencakup lebih dari 50, di antaranya adalah stroke, asma, diabetes mellitus, berbagai penyakit

radang usus, penyumbatan kronis pembuluh darah di jantung, parkinson, hingga AIDS (Minarno, 2008).

## 2.6 Katekin

Katekin merupakan kerabat tanin terkondensasi yang juga sering disebut polifenol karena banyaknya gugus fungsi hidroksil yang dimilikinya. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Middleton dan Kandaswami, dikemukakan beberapa mekanisme kerja polifenol (terutama katekin) antara lain : katekin mencegah LDL dari kerusakan akibat oksidasi baik melalui kemampuannya mengkelat logam; menghambat radikal bebas; maupun dengan cara mendaur-ulang antioksidan lain seperti vitamin E (Anderson *et al.*, 2001).

Selain sebagai antioksidan, katekin juga dapat menurunkan kadar kolesterol, LDL, dan trigliserida. Mekanisme penurunan tersebut adalah dengan cara meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase, sehingga katabolisme lipoprotein kaya trigliserida seperti VLDL dan IDL meningkat. Kadar kolesterol HDL meningkat secara tidak langsung akibat menurunnya kadar trigliserida VLDL atau karena meningkatnya produksi apo AI dan apo AII.

## 2.7 Kopi

### 2.7.1 Pengertian kopi

Kopi merupakan minuman stimulan yang didapatkan dari biji yang dipanggang, pada umumnya disebut biji kopi. Saat ini, kopi merupakan minuman yang sangat populer di seluruh dunia (Villanueva *et al.*, 2006). Kopi juga mengandung *chlorogenic acid* yang merupakan senyawa polyphenol yang berfungsi sebagai antioksidan kuat (Johnston *et al.*, 2003). Antioksidan yang

terdapat di dalam kopi ini merupakan kandungan antioksidan terbanyak yaitu kurang lebih 200-550 mg/ cangkir dengan aktivitas 26% dibandingkan dengan *beta karoten* (0,1%), *alfa tokoferol* (0,3%), vitamin C (8,5%) serta antioksidan lainnya (Daglia et al.,2000; Sofillo et al.,2007; Xu Wen et al., 2004).

### 2.7.2 Kandungan kopi *Arabica*

Karakteristik dari kopi Arabika ini adalah aromanya yang nikmat struktur yang tidak besar serta memiliki keasaman yang pas. serta antioksidan lain Kopi merupakan golongan tanaman fitokimia disebut juga *plant phenols (Flavonoid polyphenolics)*. *Plant phenols* adalah senyawa kimia yang berasal dari tanaman dan mengandung antioksidan yaitu *cinnamic acids, benzoic acids, flavonoids, proanthocyanidins, stilbenes, coumarins, lignans, lignins* serta *chlorogenic acid*. Diantara senyawa tersebut yang paling banyak terdapat di dalam kopi adalah *chlorogenic acid*. Senyawa phenol mempunyai aktivitas biologi sebagai antioksidan yang poten secara *in vitro* sehingga mampu melindungi DNA, lipid dan protein dengan melawan radikal bebas yang merusak secara *in vivo*, sehingga mampu mengurangi risiko terjadinya penyakit kronik. Senyawa polyphenol merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan dari adaptasi tanaman terhadap kondisi stress lingkungan terhadap radiasi sinar ultra violet atau agresi pathogen. Senyawa polifenol terdapat pada buah-buahan, sayur-sayuran, sereal, *legume*, teh dan kopi. Senyawa ini bersifat protektif terhadap penyakit degenerative kronik. Senyawa polifenol dikelompokkan menurut struktur dasar kimia cincin fenol, dan subklas menurut struktur dasar yang terkait dengan bentuk karbohidrat dan polymerisasi (Lelyana, 2008).

Hasil penelitian di Norwegia pada tahun 2004 menunjukkan minum kopi dalam jumlah 480 ml perhari merupakan kontributor utama asupan antioksidan

total pada diet penduduk Norwegia. Pada studi aktivitas antioksidan total dari kandungan phenol dalam berbagai minuman, menunjukkan kopi merupakan kontributor utama antioksidan daripada minuman lain, seperti *cola*, *cocoa*, *beer*, teh hijau, teh hitam, atau teh herbal, jus buah, es *lemon tea*. Hal tersebut karena adanya *chlorogenic acid* di dalam kopi. Kopi sebagai sumber utama *phenolic acid* daripada teh hitam dan teh hijau, dimana kandungan *phenolic acid* dari kopi adalah 97 mg/100 sementara kandungan *phenolic acid* pada teh adalah 30-36mg/100g.30-32. Jadi aktivitas antioksidan kopi lebih besar dari pada minuman lainnya, karena *chlorogenic acid* sebagai senyawa intrinsik dan senyawa yang terbentuk selama *roasting* seperti melanoidins serta senyawa lain yang belum teridentifikasi.

Tabel 2.1. Beberapa kelas utama senyawa phenolik

Klas dan Subklas Contoh senyawa spesifik

A. Senyawa non flavonoid	Asam hydroxycinamic
1. Asam phenolik	Asam gallic
2. Asam benzoic ferulik	Asam koumarik, asam kafeik, asam Metairesinol secoisolariciresinol
3. Asam hidroxcinamic	
4. Lignan	
B. Senyawa Flavonoid	Chatechin, gallocatechin
1. Flavanol	
2. Isoflavon	

Kandungan Polyphenol yang terdapat dalam kopi dapat berfungsi sebagai penangkap radikal bebas gugus hidroksil sehingga tidak mengoksidasi lemak,

protein dan DNA dalam sel. Kandungan polyphenol sebagai senyawa antioksidan yang bermanfaat bagi kesehatan (Funder, 2004).

Tabel 2.2 Komposisi Kimia Biji Kopi Arabika

Komponen Senyawa	Arabika (%biji kopi)
Kahweol	0,70-1,10
Kafein	0,94-1,59
Asam Klorogenat	4,07-7,70
Trigonellin	0,97-1,15
Fruktosa	0,04
Sukrosa	4,60-8,60
Glukosa	1,20
Galaktosa	0,04
Total Asam Amino	0,40-2,40
Lemak	14-20
Kadar Air	11-13
Abu	4

Sumber : (Deva, 2009)

## 2.8 Kombucha

Kombucha merupakan Kumpulan bakteri dan kamir yang terdapat didalamnya merupakan hasil suatu simbiosis antara bakteri dan kamir. Kultur simbiosis ini biasa disebut SCOBY (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeasts*) atau starter kombucha. Kombucha merupakan agen penghasil senyawa biokimia. Mikroorganisme yang ada di dalam jamur kombucha akan mengubah kandungan gula di dalamnya menjadi berbagai jenis asam, vitamin dan alkohol berkhasiat.



Gambar 2.2 SCOBY Kombucha

## 2.9 *Kombucha coffee*

### 2.9.1 Pengertian *kombucha coffee*

*Kombucha coffee* merupakan hasil fermentasi dari cairan kopi manis oleh mikroorganisme dari kelompok bakteri dan jamur. *Kombucha* merupakan agen penghasil senyawa gula yang terkandung di dalam kopi menjadi berbagai jenis asam, vitamin dan alkohol berkhasiat. Selain dapat mencegah berbagai macam penyakit seperti rematik, kanker, peradangan sendi, meningkatkan stamina dan sistem kekebalan tubuh, *kombucha* juga dapat berfungsi sebagai penawar racun serta mengandung zat-zat antibiotik yang berperan penting dalam proses biokimia tubuh (Naland, 2004).

### 2.9.2 Kandungan *kombucha coffee*

Cairan kopi yang sudah diinokulasikan dengan kultur *kombucha* juga dapat di manfaatkan sebagai obat alternatif seperti halnya *kombucha tea* (Tuti Rahayu dan Titik Prapti Mulyani, 2003). Menurut hasil uji analisis kandungan *kombucha coffee* mengandung senyawa-senyawa kimia, yaitu vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, *asam asetat* dan *asam askorbat* kadar alkohol tertinggi

0,01317 %, kadar tanin tertinggi 0,0474675 %, dan nilai PH terendah 3,33 % (Anik Purborini , 2003)

Senyawa katekin dalam polyfenol yang dikandung *kombucha coffee* dalam bentuk tanin memiliki efek antioksidan kuat untuk menghambat pertumbuhan sel kanker dan mengurangi penimbunan kolesterol dalam darah dan mempercepat pembuangan kolesterol melalui feces, selain itu senyawa katekin mampu bertindak sebagai inhibitor dari *angiotensi Transferase* (enzim penyebab tekanan darah tinggi) dan penangkal radikal bebas. Disamping itu pada *Kombucha coffee* juga terdapat potensi antibakteri, waktu inkubasi berpengaruh terhadap kadar alkohol, tanin dan pH pada fermentasi cairan kopi arabika dengan inokulum "*kultur kombucha*". Kadar alcohol tertinggi dihasilkan setelah waktu inkubasi 18 hari yaitu 0,1317%. Kadar tanin tertinggi dihasilkan setelah waktu inkubasi 12 hari yaitu 0,0474675%. Nilai pH terendah yang dihasilkan setelah waktu inkubasi 12 hari yaitu 3,33 (Anik Purborini,2003),

Tanin merupakan Senyawa trimer yang tersusun dari epikatekin dan katekin (Hagerman, 2002). Adanya katekin dan vitamin B3 (*niacin*) dalam *kombucha coffee* dimungkinkan dapat mengubah kadar kolesterol dalam darah tikus putih (*Rattus norvegicus* L).

Berdasarkan hasil uji analisis kandungan *kombucha coffee* yang dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada (2006), disebutkan bahwa *kombucha coffee* mengandung senyawa-senyawa kimia yaitu asam asetat, asam laktat, alkohol, kafein, protein, vitamin B2 serta memiliki kadar gula reduksi dan pH dengan tingkat yang berbeda-beda pada lama fermentasi yang berbeda-beda pula, yaitu 0, 6, 12, dan 18 hari (Rahayu, 2005) dan Senyawa-senyawa kimia yang terdapat

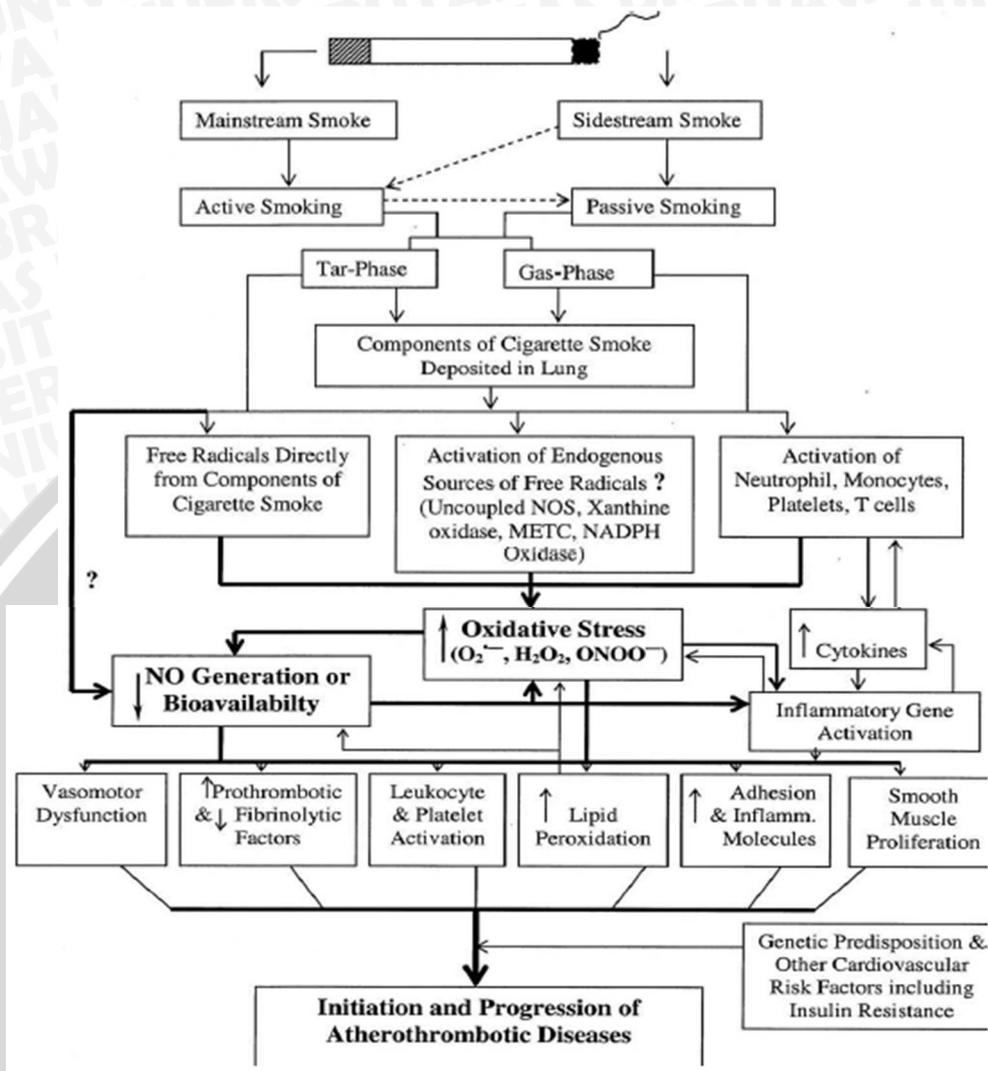
pada Kombucha Coffee yaitu, vitamin B1 (tiamin), vitamin B2 (riboflavin), vitamin B3 (niasin), vitamin B12 (sianokobalamin), vitamin C, asam asetat, asam amino, asam glukoronat, asam laktat, alkohol, pH 3,33%, kafein dan tanin. Pada KC juga terdapat senyawa-senyawa asam asetat 10,2 %, asam ascorbat 3,08 mg %, vitamin B1 (tiamin) 0,017 mg %, vitamin B2 (Riboflavin) 0,028 mg %, vitamin B3 (Niasin), vitamin B12 0,772 %, asam amino 7,7 % dan *caffein* 0,53 mg/l (Rahayu, 2005). Dapat dikatakan bahwa waktu fermentasi yang paling optimum dengan kandungan alkohol yang tidak memabukkan adalah lama fermentasi 12 hari dengan kadar alkohol yang kurang dari 1 % sehingga dapat dikonsumsi sebagai obat tradisional dengan aman. (Tuti Rahayu dan Triastuti Rahayu, 2007)



Gambar 2.3 Fermentasi kombucha coffee

## 2.10 Mekanisme Peningkatan LDL Oleh Radikal Bebas Asap Rokok Dan Penurunannya Oleh Katekin

Asap rokok yang mengandung banyak radikal bebas yang berkontribusi terhadap oksidasi LDL secara *in vitro*. Pada penelitian baru – baru ini dengan menggunakan tikus percobaan yang mendapat paparan asap rokok yang cukup lama, ternyata dapat menurunkan kadar HDL dan meningkatkan kadar LDL dan VLDL (Chitra, 2000).



**Gambar 2.4** Pengaruh asap rokok terhadap radikal bebas dan penyakit atherotrombosis (Ambrose JA et al. J Am Coll Cardiol, 2004)

Senyawa katekin dalam teh termasuk senyawa flavonoid dalam kelas flavanol. Katekin dalam teh dibagi menjadi 4 yaitu Epikatekin (EC), Epikatekin Galat (ECG), Epigalo Katekin (EGC), Epigalo Katekin Galat (EGCG) dan Quercetin (Soraya, Noni.2007). Epigalokatekin galat (EGCG) dan kuersetin merupakan antioksidan kuat dengan kekuatan 100 kali dan 25 kali lebih tinggi daripada vitamin C dan vitamin E. Pada percobaan HO et al (1992) katekin diuji kemampuannya dalam penangkapan hydrogen peroksida, radikal superoksida serta precursor hidrosil. Katekin dan theaflavin secara individual efektif

menghambat pembentukan superoksid dengan phenazine methosulfat (PMS) dan NADH kemampuan katekin dalam menangkap radikal superoksida berbeda-beda (-) EGCG > (-) ECG > (-) EGC > (-) EC.

Senyawa katekin dalam polyfenol yang dikandung *kombucha coffee* dalam bentuk tanin memiliki efek antioksidan kuat untuk menghambat pertumbuhan sel kanker dan mengurangi penimbunan kolesterol dalam darah dan mempercepat pembuangan kolesterol melalui feces, selain itu senyawa katekin mampu bertindak sebagai inhibitor dari *angiotensi Transferase* (enzim penyebab tekanan darah tinggi) dan penangkal radikal bebas (Anik Purborini, 2003). Senyawa phenol mempunyai aktivitas biologi sebagai antioksidan yang poten secara in vitro sehingga mampu melindungi DNA, lipid dan protein dengan melawan radikal bebas yang merusak secara in vivo, sehingga mampu mengurangi risiko terjadinya penyakit kronik (Lelyana, 2008).

