

Potensi Antioksidan dalam Ekstrak Teh Merah (*Hibiscus sabdariffa*) dan Teh Hijau (*Camellia sinensis*) terhadap Proses Aterogenesis pada Tikus dengan Diet Aterogenik

(Antioxidant Potential of the Extract of Green Tea (*Camellia sinensis*) and Red Tea (*Hibiscus sabdariffa*) in Atherogenesis Process in Rats with Atherogenic Diet)

Siti Nur Husnul Yusmiati*, Arsiniati MB Arbai**, Askandar Tjokroprawiro**, Suhartono Taat Putra**

ABSTRACT

Tea is the second most-commonly consumed liquid after water. Several epidemiological studies indicated that polyphenol consumption of green tea as well as other herbal polyphenol may reduce the incidence rate of degenerative diseases, particularly the risk of atherosclerosis. Therefore, the potential and the antioxidant mechanism of the extract of green tea and red tea on the prevention of endothelial dysfunction should be studied further. The objective of this study was to disclose the preventive effect of the administration of green tea (*Camellia sinensis*) and red tea extract to oxidative stress and atherogenesis in rats given with atherogenic diet. This was a laboratory experimental study using separate sample pretest-post-test control group design. The experimental animals of Wistar strain *Rattus norvegicus* were randomly divided into seven groups, 1 pretest group, 4 treatment groups, i.e., atherogenic and red tea of 150 mg (A+TM150), atherogenic and red tea of 300 mg (A+TM300), atherogenic and green tea 150 mg (A+TH150), and atherogenic and green tea 300 mg (A+TH300), and 2 control groups, normal diet (ND) and atherogenic diet (AD). Each group consist of four rats. Data were analyzed multivariately using computerized statistical program. This study revealed that foam cell count in aortic tissue of AD group was significantly higher ($p < 0.05$) compared to that in ND group, and so were the F2 isoprostane and ADMA levels both in aortic tissue and serum. SOD activity either in aortic tissue or serum in AD group was lower but not significant than that in ND. In all treatment groups (A+TM150, A+TM300, A+TH150, A+TH300), the four parameters showed significant difference ($p < 0.05$) as compared to AD. The highest reduction of foam cells was found in A+TH150 group. The highest reduction of ADMA in tissue and serum was found in A+TM300 group. The highest reduction of F2 isoprostane in endothelial tissue and serum was found in A+TM300 group. The highest increase of SOD in aortic tissue and serum was found in A+TH300. Atherogenic diet that given for 8 weeks successfully induced an oxidative stress and atherogenesis in rats. The administration of green tea and red tea was able to improve oxidative stress and reduce the progress of atherogenesis in rats with atherogenic diet. The preventive mechanism of red and green tea extract against atherogenesis is by relieving oxidative stress through the increase of SOD activity.

Key words: atherogenic diet, red tea, green tea, foam cell, ADMA, F2-isoprostane, SOD

PENDAHULUAN

Teh merupakan bahan minuman yang secara universal dikonsumsi di banyak negara serta di berbagai lapisan masyarakat. Teh menempati peringkat kedua dikonsumsi oleh masyarakat sedunia setelah air. Beberapa studi epidemiologis mengindikasikan bahwa konsumsi polifenol teh hijau atau polifenol herbal lain dapat menurunkan angka kejadian penyakit degeneratif khususnya penyakit Jantung Koroner. Risiko aterosklerosis lebih rendah ditemukan pada individu yang mengkonsumsi teh hijau antara 2 sampai

5 cangkir sehari (Baraas, 2006). Secangkir teh tiap hari dapat mengurangi risiko serangan jantung sampai 44% (Hartoyo, 2005).

Meski telah diteliti penurunan risiko aterosklerosis dan penyakit jantung koroner pada peminum teh serta potensi senyawa polifenol teh hijau (*Camellia sinensis*) dan teh merah (*Hibiscus sabdariffa*) yang bersifat sebagai antioksidan baik untuk menghambat oksidasi komponen lipid maupun bersifat hipolipidemik, namun mekanisme pencegahan disfungsi endotel dan aterosklerosis akibat

* Akademi Analisis Kesehatan YPM Sidoarjo

** Universitas Airlangga

stres oksidatif pada pemberian ekstrak teh merah (*Hibiscus sabdariffa*) dan ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) dan secara in vivo belum terungkap jelas.

Risiko penyakit jantung koroner terkait dengan progresitas aterosklerosis yang didasari dengan disfungsi endotel pembuluh darah. Pembentukan aterosklerosis pada pembuluh darah dimulai dari disfungsi endotel. Garis lemak mulai timbul pada endotel pembuluh darah hingga terbentuk ateroma yang menonjol dan mempersempit lumen pembuluh darah. Belakangan ini makin banyak bukti yang menunjukkan bahwa berbagai gangguan tersebut disebabkan oleh stres oksidatif, di mana terjadi ketidakseimbangan sistem antioksidan tubuh dengan peningkatan superoksida dan ROS lain.

Salah satu pemicu aterosklerosis adalah pola makan yang cenderung mengonsumsi makanan kaya lemak terutama lemak jenuh. Baraas, 2006 membuktikan bahwa konsumsi lemak dapat menyebabkan disfungsi endotel akut dan gangguan ini dapat dicegah dengan mengonsumsi antioksidan sebelum makan berlemak tersebut. Mereka meneliti 20 pria dan wanita sehat dengan kadar kolesterol total normal, untuk mengetahui efek antioksidan yang diminum sesaat sebelum konsumsi lemak terhadap disfungsi endotel dengan mengukur diameter arteri brakialis. Ternyata, konsumsi tinggi lemak tanpa vitamin antioksidan dapat menurunkan diameter arteri brakialis secara signifikan sekitar 4 jam setelah makan, sedangkan pada kelompok makan tinggi lemak yang didahului dengan minum vitamin antioksidan tidak ada perubahan apa pun. Jadi, konsumsi antioksidan sebelum makan tinggi lemak sangat berpengaruh terhadap gangguan fungsi endotel.

Potensi teh hijau telah dibuktikan terutama berfungsi sebagai antioksidan. Alam Syah (2006), menguji kemampuan scavenger polifenol teh hijau dalam reaksi fenton. Dalam uji ini katekin dihadapkan dengan hydrogen peroksida, radikal superoksida dan precursor hidroksil. Urutan sesuai kekuatan scavenger-nya yaitu EGCG>ECG>EGC>EC.

Selain teh hijau, rosella (*Hibiscus sabdariffa*) atau frambozent atau teh merah juga memiliki senyawa anthocyanin, suatu antioksidan polifenol yang potensial untuk mencegah progresitas penyakit degeneratif. Chang et al., (2004) telah membuktikan secara in vitro potensi yang kuat dari anthocyanin terhadap proses oksidasi LDL yang diinduksi oleh CU2+ sekaligus menghambat ox-LDL (LDL teroksidasi) untuk menginduksi apoptosis pada makrofag melalui penghambatan fragmentasi apolipoprotein B (Apo B). Hirunpanich et al., (2006) juga telah membuktikan efek hipolipidemik dan antioksidan ekstrak kelopak rosella baik secara in vivo maupun in vitro.

Potensi teh hijau dan teh merah sebagai *functional food* membuat penulis ingin meneliti lebih lanjut potensi dan mekanisme efek preventif antioksidan pada ekstrak teh merah (*Hibiscus sabdariffa*) dan teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap stres oksidatif yang memengaruhi disfungsi endotel dan aterosklerosis. Bila hal ini dapat dibuktikan dan dapat dijelaskan maka akan dapat menurunkan risiko aterosklerosis yang akhirnya menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Pertimbangan lain, peneliti memandang, baik teh hijau maupun teh merah memiliki “*soft image*” bagi orang sehat maupun yang sudah memiliki kondisi sindroma metabolik dan berisiko terhadap penyakit jantung koroner, karena komoditi ini bukan obat tetapi lebih dianggap sebagai *daily drink* atau *regular drink* yang natural dengan spektrum konsumen yang luas, efek samping dan reaksi alergi yang minimal sehingga diharapkan lebih mempermudah upaya preventif pada kelompok risiko penyakit kardiovaskular.

Tujuan Penelitian

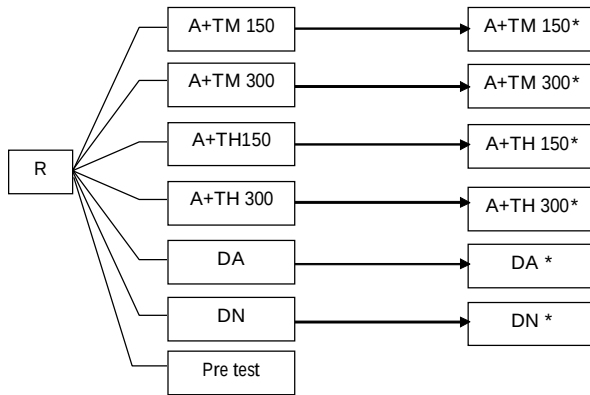
1. Membuktikan perbedaan jumlah Foam Cell, F2-Isoprostano, ADMA dan aktivitas SOD jaringan endotel pada tikus yang diberi diet normal dan tikus yang diberi diet aterogenik.
2. Membuktikan perbedaan kadar F2-Isoprostano, ADMA dan aktivitas SOD serum pada tikus yang diberi diet normal dan tikus yang diberi diet aterogenik.
3. Membuktikan perbedaan jumlah Foam Cell, F2-Isoprostano, ADMA dan aktivitas SOD jaringan endotel pada tikus yang diberi diet aterogenik dan tikus yang diberi diet aterogenik + ekstrak teh.
4. Membuktikan perbedaan kadar F2-Isoprostano, ADMA dan aktivitas SOD serum pada tikus yang diberi diet aterogenik dan tikus yang diberi diet aterogenik + ekstrak teh
5. Mendapatkan pola diskriminan dari Foam Cell, SOD, F2-Isoprostano, dan ADMA jaringan dan SOD, F2-Isoprostano dan ADMA serum pada keadaan aterosklerosis pada tikus yang diberi diet aterogenik dan tikus yang diberi diet aterogenik + ekstrak teh merah (*Hibiscus sabdariffa*) dan ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) dalam berbagai dosis.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni laboratoris. Rancangan penelitian menggunakan *The Randomized Separate Pretest-Post-test Control Group Design*, karena pada setiap pengambilan unit analisis, yaitu darah dan jaringan aorta hewan coba harus dikorbankan (dibunuh), sehingga tidak memungkinkan menggunakan

hewan coba yang sama untuk mendapatkan data pre-test dan post-test.

Bagan rancangan penelitian adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Bagan Rancangan Penelitian.

Keterangan:

- R = Randomisasi
 A+TM 150 = Kelompok perlakuan tikus dengan diet aterogenik dan ekstrak teh hijau 150 mg/kg BB tikus
 A+TM 300 = Kelompok perlakuan tikus dengan diet aterogenik dan ekstrak teh hijau 300 mg/kg BB tikus
 A+TH150 = Kelompok perlakuan tikus dengan diet aterogenik dan ekstrak teh merah 150 mg/kg BB tikus
 A+TH 300 = Kelompok perlakuan tikus dengan diet aterogenik dan ekstrak teh merah 300 mg/kg BB tikus
 DA = Kelompok tikus yang diberi diet aterogenik saja sebagai kontrol positif
 DN = Kelompok tikus yang diberi pakan biasa sebagai kontrol negatif
 A+TM 150* = Pengamatan setelah perlakuan A+TM 150
 A+TM 300* = Pengamatan setelah perlakuan A+TM 300
 A+TH 150* = Pengamatan setelah perlakuan A+TH 150
 A+TH 300* = Pengamatan setelah perlakuan A+TH 300
 DA* = Pengamatan setelah perlakuan DA
 DN* = Pengamatan setelah perlakuan DN
 Pretest = Kelompok pretest yang tidak mengikuti tahapan penelitian berikutnya

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jenis wistar (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan, umur $\pm$ 2 bulan, masing-masing perlakuan

digunakan 4 ekor hewan coba dan secara keseluruhan dibutuhkan 24 ekor hewan coba.

Ekstrak teh hijau dan teh merah diberikan pada tikus dengan cara disonde, dengan maksud agar semua hewan coba dalam kelompok perlakuan mendapatkan dosis yang sesuai dengan kelompoknya.

Seluruh sampel baik kelompok pre-test maupun kelompok perlakuan dilakukan pemeriksaan SOD, F2-isoprostan, ADMA dan foam cell pada jaringan serta SOD, F2-isoprostan dan ADMA pada serum.

Data yang diperoleh dari penelitian ini dianalisis dengan menggunakan program statistik komputerisasi melalui analisa multivariat (MANOVA) dengan derajat signifikansi 5% dan analisa diskriminan.

HASIL DAN DISKUSI

Hasil uji normalitas menunjukkan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 sehingga data pemeriksaan variabel baik pada jaringan maupun pada serum di semua kelompok pre-test, diet normal, diet aterogenik, diet aterogenik + TM 150, diet aterogenik + TM 300, diet aterogenik + TH 150, diet aterogenik + TH 300 berdistribusi normal.

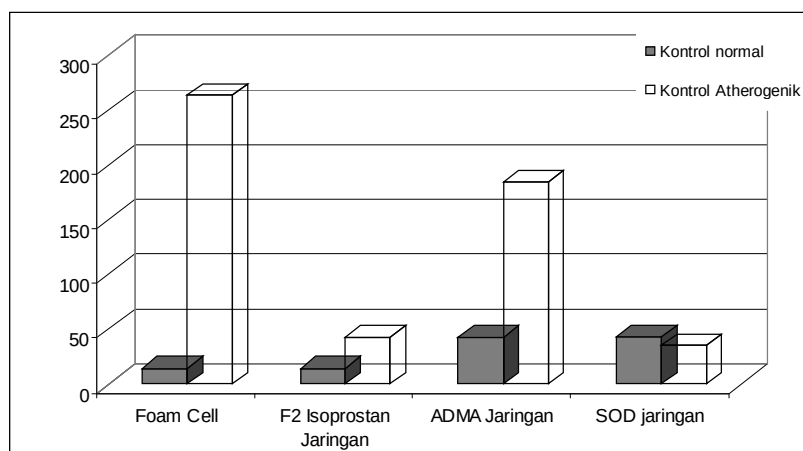
Dari hasil uji F analisis Manova menunjukkan bahwa pada kelompok pre-test dengan kelompok diet normal tidak menunjukkan perbedaan ($p > 0,05$). Hal ini berarti perubahan akibat maturasi selama 2 bulan masa perlakuan dapat diabaikan.

Pengamatan Jumlah Foam Cell, F2-isoprostan, ADMA dan Aktivitas SOD Jaringan Aorta pada Kelompok Diet Normal dan Kelompok Diet Aterogenik

Hasil pengamatan terhadap jumlah Foam Cell, F2-isoprostan, ADMA dan aktivitas SOD jaringan aorta pada kelompok diet normal dan kelompok diet aterogenik ($n = 4$) secara grafis dapat dilihat pada *gambar 1*.

Secara multivariat, terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) semua variabel pengamatan antara kelompok diet normal dengan diet aterogenik. Hasil lengkap nilai rerata dan standart deviasi dari data jumlah Foam Cell, F2-isoprostan, ADMA dan aktivitas SOD jaringan aorta pada tikus kelompok diet normal dan kelompok diet aterogenik ($n = 4$) dapat dilihat pada *tabel 1*.

Pada *tabel 2*, menunjukkan bahwa jumlah Foam cell, F2-isoprostan, dan ADMA jaringan aorta pada kelompok diet aterogenik mengalami peningkatan signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok diet normal. Aktivitas SOD menurun tidak signifikan ($p > 0,05$) pada kelompok diet aterogenik dibandingkan kelompok diet normal.



Gambar 4. Grafik Perubahan Foam Cell, F2-isoprostan, ADMA dan SOD Jaringan aorta pada Kelompok Diet Normal dan Kelompok Diet Aterogenik.

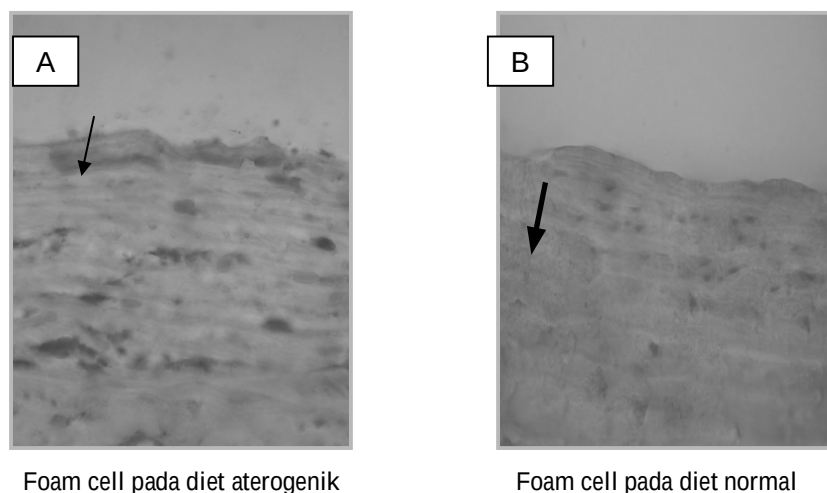
Tabel 1. Deskripsi Hasil Pengamatan Jumlah Foam Cell, F2-isoprostan, ADMA dan Aktivitas SOD Jaringan Aorta pada Kelompok Diet Normal dan Kelompok Diet Aterogenik

Perlakuan	Foam Cell		F2-isoprostan jaringan		ADMA jaringan		SOD jaringan	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Diet normal	14.25 ^a	4.86	14.50 ^a	2.38	42.75 ^a	15.13	42.94 ^a	24.45
Kontrol Aterogenik	263.75 ^b	43.89	42.50 ^b	3.51	184.75 ^b	53.29	35.22 ^a	3.58

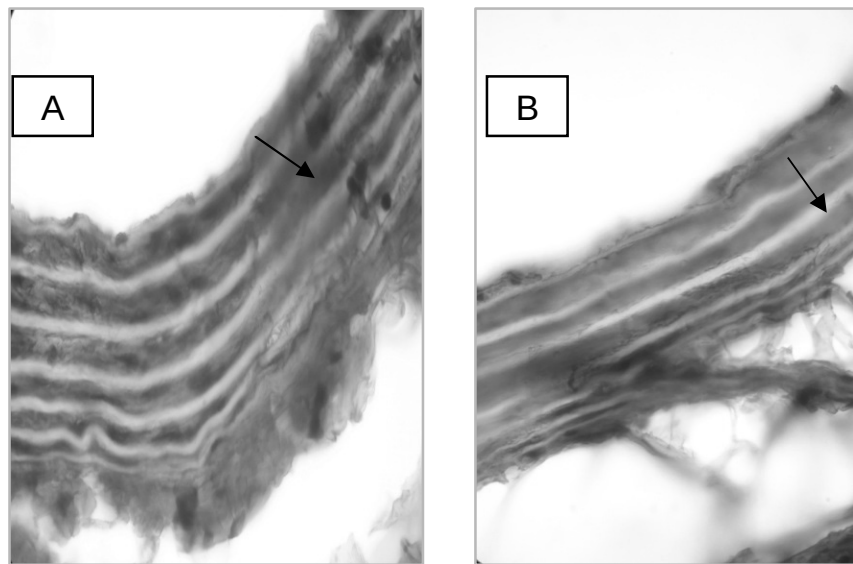
Keterangan: notasi sama = tidak signifikan

Hal ini menunjukkan bahwa, pada pemberian diet aterogenik selama 8 minggu pada tikus telah mencerminkan suatu keadaan aterosklerosis dan stres oksidatif pada jaringan aorta yang ditandai dengan peningkatan jumlah Foam cell dan F2-isoprostan secara signifikan serta

menggambarkan keadaan gangguan fungsi endotel yang ditunjukkan secara *indirect* dengan peningkatan ADMA jaringan aorta secara signifikan. Aktivitas SOD jaringan aorta terlihat menurun pada kelompok diet aterogenik tetapi tidak signifikan ($p > 0,05$).



Gambar 5. Hasil Pemeriksaan Foam Cell Jaringan Aorta Kelompok Diet Normal dan Diet Aterogenik.



F2 Isoprostano pada diet aterogenik

F2 Isoprostano pada diet normal

Gambar 6. Hasil Pemeriksaan Immunohistokimia terhadap F2-isoprostano Jaringan Aorta Kelompok Diet Normal dan Diet Aterogenik.

Hasil pengamatan jumlah Foam cell jaringan dinding aorta tikus pada kelompok diet normal dan diet aterogenik dapat dilihat pada *gambar 5*.

Pada *gambar 5*, tanda panah menunjukkan keberadaan Foam Cell jaringan dinding aorta tikus yang direkam dengan fotomikroskop Olympuss CX 21 pada perbesaran 1000×. Identifikasi keberadaan Foam Cell di jaringan dinding pembuluh darah aorta tikus dilakukan dengan menggunakan pengecatan Oil Red O. Oil Red O yang diperantarai oleh *propylene glycol* akan bereaksi dengan senyawa lemak terutama Foam Cell sehingga menimbulkan warna lebih kontras seperti terlihat pada gambar di atas.

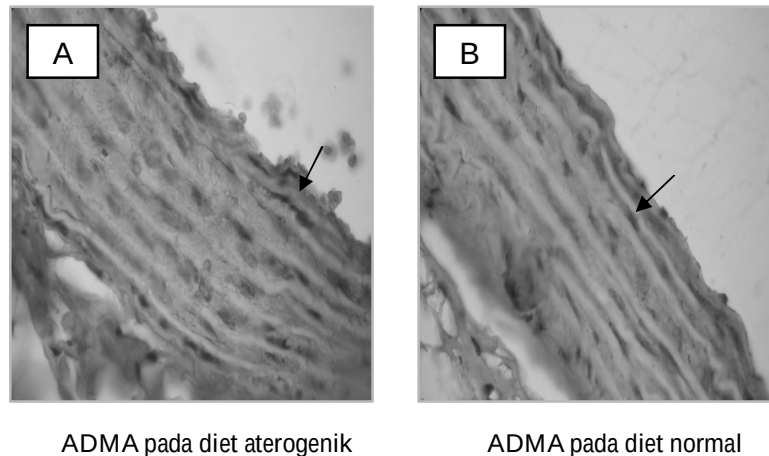
Hasil pemeriksaan secara imunohistokimia pada jumlah F2-isoprostano jaringan aorta tikus pada kelompok diet normal dan diet aterogenik dapat dilihat pada *gambar 6*.

Tanda panah pada *gambar 6* menunjukkan ekspresi F2-Isoprostano di sel endotel pembuluh darah tikus diet aterogenik (A) dan diet normal (B). Gambar ini direkam dengan fotomikroskop Olympuss CX 21 pada perbesaran 1000×. Pada pembuluh darah aorta tikus, ekspresi F2-isoprostano dapat dilihat melalui metode imunohistokimia dengan menggunakan kromogen DAB yang akan berikatan dengan SA-HRP- antibodi sekunder (*anti mouse IgG*)-

antibodi primer (*anti rat monoclonal F2-Isoprostano*) terhadap F2-Isoprostano pada sel endotel. Ikatan kompleks avidin-biotin terbentuk antara SA-HRP dengan antibodi sekunder. Substrat DAB membentuk kompleks dengan peroksidase pada SA-HRP sehingga membentuk kromogen yang tervisualisasi sebagai warna coklat.

Hasil pemeriksaan secara imunohistokimia pada jumlah ADMA jaringan aorta tikus pada kelompok diet normal dan diet aterogenik dapat dilihat pada *gambar 7*.

Tanda panah *gambar 7* menunjukkan ekspresi ADMA di sel endotel pembuluh darah tikus diet aterogenik (A) dan diet normal (B), yang mana gambar ini direkam dengan fotomikroskop Olympuss CX 21 pada perbesaran 1000×. Ekspresi ADMA diamati dengan metode imunohistokimia. Kromogen DAB berikatan dengan SA-HRP- antibodi sekunder (*anti mouse IgG*)-antibodi primer (*anti rat polyclonal ADMA*) terhadap ADMA pada sel endotel. Kompleks avidin-biotin terbentuk akibat ikatan antara SA-HRP dengan *anti mouse IgG*. Substrat DAB membentuk kompleks dengan peroksidase pada SA-HRP kemudian membentuk kromogen yang tervisualisasi sebagai warna coklat. Dengan demikian sel endotel yang mengekspresikan F2 Isoprostano akan terlihat berwarna coklat.



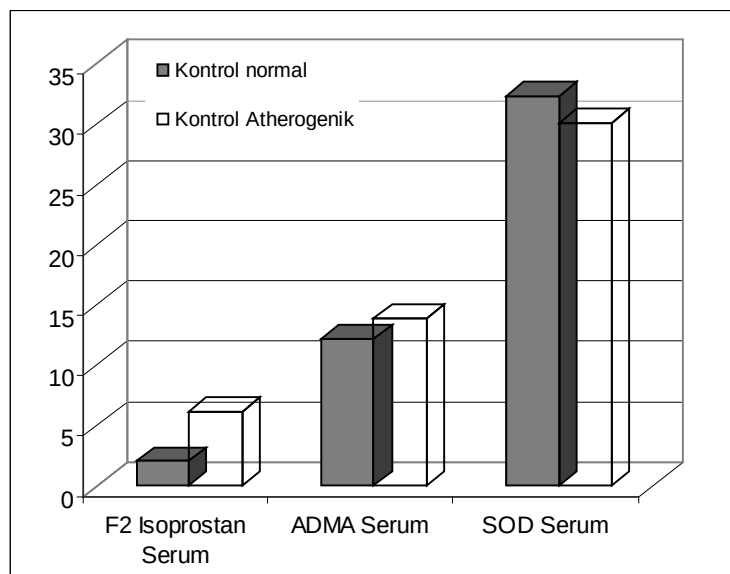
Gambar 7. Hasil Pemeriksaan Immunohistokimia terhadap ADMA Jaringan Aorta Kelompok Diet Normal dan Diet Aterogenik.

Pengamatan Kadar F2-isoprostan, ADMA dan Aktivitas SOD Serum pada Kelompok Diet Normal dan Kelompok Diet Aterogenik

Penentuan kadar F2-isoprostan dan ADMA serum dilakukan dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) sedangkan penentuan aktivitas SOD sebagai marker antioksidan dilakukan secara *enzymatic colorimetric*. Hasil pengamatan terhadap kadar F2-

isoprostan, ADMA dan aktivitas SOD serum pada tikus kelompok diet normal dan kelompok diet aterogenik ($n = 4$) secara grafis dapat dilihat pada *gambar 8*.

Secara multivariat, terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) semua variabel pengamatan pada serum antara kelompok diet normal dengan diet aterogenik. Untuk mengetahui hasil lengkap rerata dan standart deviasi kadar F2-isoprostan, ADMA dan aktivitas SOD serum dapat dilihat pada *tabel 2*.



Gambar 8. Grafik Perubahan F2-isoprostan, ADMA dan Aktivitas SOD Serum pada Kelompok Diet Normal dan Kelompok Diet Aterogenik.

Tabel 2. Deskripsi Hasil Pengamatan Kadar F2-isoprostan, ADMA dan Aktivitas SOD Serum pada Kelompok Diet Normal dan Kelompok Diet Aterogenik

Perlakuan	F2-isoprostan Serum		ADMA Serum		SOD Serum	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Diet normal	2.05 ^a	0.31	12.18 ^a	0.80	32.40 ^a	1.57
Kontrol Aterogenik	6.15 ^b	0.41	13.89 ^b	0.81	30.13 ^a	2.15

Keterangan: notasi sama = tidak signifikan

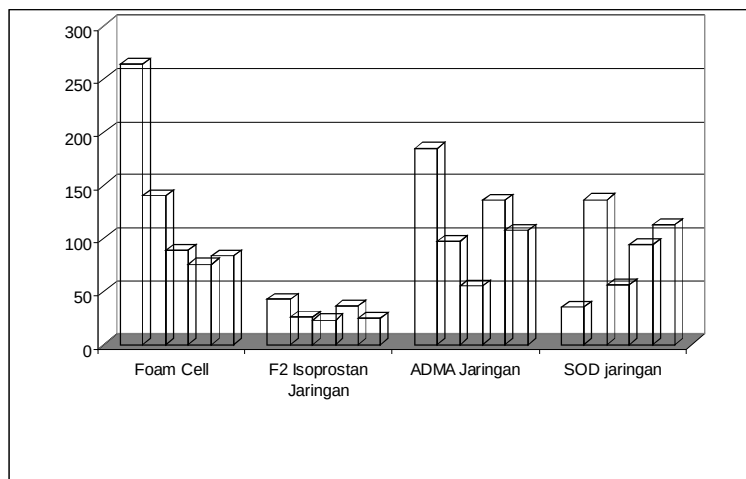
Hasil di atas menunjukkan bahwa, pemberian diet aterogenik selama 8 minggu pada tikus telah mencerminkan suatu keadaan stres oksidatif oleh oksidasi lipoprotein yang ditandai dengan peningkatan F2-isoprostan serum secara signifikan serta menggambarkan keadaan gangguan fungsi endotel yang ditunjukkan secara *indirect* dengan peningkatan ADMA serum secara signifikan. Keadaan ini akan memacu proses aterogenesis. Aktivitas SOD serum

terlihat menurun pada kelompok diet aterogenik tetapi tidak signifikan ($p > 0,05$).

Pengamatan Jumlah Foam Cell, F2-isoprostan, ADMA dan Aktivitas SOD Jaringan Aorta pada Kelompok Diet Aterogenik dan Kelompok Diet Aterogenik + Ekstrak Teh

Hasil pengamatan terhadap jumlah Foam cell, F2-isoprostan, ADMA dan aktivitas SOD jaringan aorta pada tikus kelompok diet aterogenik dan kelompok diet aterogenik + ekstrak teh ($n = 4$) secara grafis dapat dilihat pada *gambar 9*.

Secara multivariat, terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) semua variabel pengamatan antara kelompok diet aterogenik dengan kelompok diet aterogenik + ekstrak teh. Hasil lengkap nilai rerata dan standart deviasi dari data hasil pengamatan jumlah Foam Cell, F2-isoprostan, ADMA dan aktivitas SOD jaringan aorta pada tikus kelompok diet aterogenik dengan kelompok diet aterogenik + ekstrak teh ($n = 4$) dapat dilihat pada *tabel 4*.



Gambar 9. Grafik Perubahan Foam Cell, F2-isoprostan, ADMA dan SOD Jaringan Aorta pada Kelompok Diet Aterogenik dan Kelompok Diet Aterogenik + Ekstrak Teh.

Tabel 3. Deskripsi Hasil Pengamatan Jumlah Foam Cell, F2-isoprostan, ADMA dan Aktivitas SOD Jaringan aorta pada Kelompok Diet Aterogenik dan Kelompok Diet Aterogenik + Ekstrak Teh

Perlakuan	Foam Cell		F2-isoprostan jaringan		ADMA jaringan		SOD jaringan	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Kontrol Aterogenik	263.75 ^a	43.89	42.50 ^a	3.51	184.75 ^a	53.29	35.22 ^a	3.58
Aterogenik + TM 150	140.25 ^b	30.46	26.00 ^b	9.42	97.00 ^b	24.99	136.33 ^b	52.01
Aterogenik + TM 300	88.50 ^c	9.11	23.00 ^c	7.07	55.25 ^c	7.50	55.72 ^a	19.50
Aterogenik + TH 150	75.50 ^d	17.31	35.75 ^a	4.99	135.75 ^a	47.61	93.93 ^c	18.59
Aterogenik + TH 300	83.25 ^e	26.36	24.75 ^d	5.85	107.75 ^d	24.69	112.7 ^d	35.00

Keterangan: notasi sama = tidak signifikan

Tabel 4 dan gambar 6 menunjukkan bahwa jumlah Foam Cell pada diet aterogenik menurun signifikan ($p < 0,05$) dengan pemberian ekstrak teh merah atau teh hijau semua dosis. Penurunan Foam cell terbesar pada diet aterogenik + ekstrak teh hijau 150 mg, namun pada dosis 300 mg Foam Cell mengalami kenaikan tetapi tidak signifikan dengan dosis 150 mg. Sehingga dapat dikatakan penurunan Foam Cell pada teh hijau dosis 150 gr sama dengan dosis 300 mg, meskipun ada kemungkinan fluktuasi dengan pertambahan waktu. Pada teh merah penurunan Foam Cell lebih konsisten dengan pertambahan dosis, di mana pada dosis 300 mg Foam Cell menurun signifikan dibandingkan dosis 150 mg.

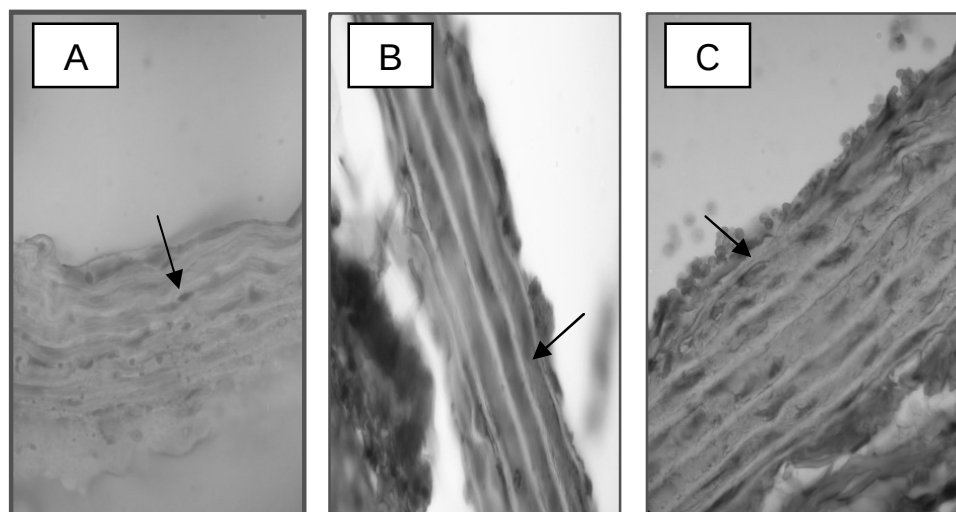
Jumlah F2-isoprostan dan ADMA jaringan dinding aorta pada kelompok diet aterogenik+ ekstrak teh menurun signifikan pada pemberian teh merah kedua dosis dan teh hijau dosis 300 mg. Teh hijau dosis 150 mg terlihat belum dapat menurunkan baik jumlah F2-isoprostan maupun ADMA jaringan secara signifikan ($p > 0,05$). Penurunan jumlah F2-isoprostan dan ADMA jaringan yang terbesar adalah pada kelompok diet aterogenik + ekstrak teh merah 300 mg. Hasil uji LSD menunjukkan bahwa penurunan F2-isoprostan dan ADMA jaringan oleh teh merah dosis 150 mg sama dengan dosis 300 mg.

Pada SOD jaringan terjadi peningkatan aktivitas secara signifikan pada kelompok diet aterogenik + ekstrak teh hijau kedua dosis dan teh merah dosis 150 mg. Peningkatan aktivitas SOD terlihat pada teh merah dosis 300 mg tetapi tidak berbeda nyata dengan kelompok diet aterogenik ($p > 0,05$).

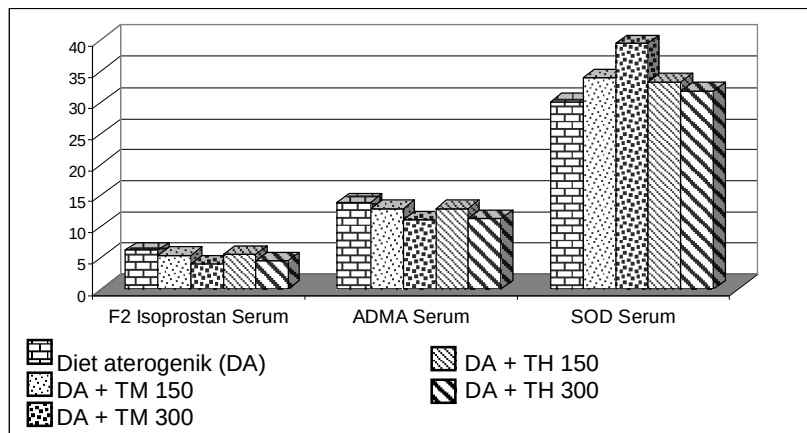
Peningkatan aktivitas SOD tertinggi terlihat pada diet aterogenik + ekstrak teh merah 150 mg, sedangkan pada dosis 300 mg aktivitas SOD justru mengalami penurunan signifikan. Peningkatan aktivitas SOD terlihat lebih konsisten pada pemberian ekstrak teh hijau, di mana aktivitas SOD meningkat seiring dengan pertambahan dosis. Hasil pemeriksaan Foam cell (pada DA+ TH150), F2-isoprostan (pada DA+ TM300) dan ADMA (pada DA+TM300) pada jaringan dinding aorta tikus dapat dilihat pada gambar 10.

Tanda panah menunjukkan keberadaan foam cell (A), ekspresi F2-Isoprostan (B) dan ekspresi ADMA (C) pada jaringan pembuluh darah di aorta tikus yang direkam dengan fotomikroskop Olympuss CX 21 pada perbesaran 1000x. Identifikasi keberadaan Foam Cell di jaringan dinding pembuluh darah aorta tikus dilakukan dengan menggunakan pengecatan Oil Red O. Oil Red O yang diperantarai oleh *propylene glycol* akan bereaksi dengan senyawa lemak terutama Foam Cell sehingga menimbulkan warna lebih kontras.

Ekspresi F2-isoprostan dan ADMA dapat dilihat melalui metode imunohistokimia dengan menggunakan kromogen DAB yang akan berikatan dengan SA-HRP-antibodi sekunder (*anti mouse IgG*)-antibodi primer (*anti rat monoclonal* F2-Isoprostan atau ADMA) terhadap F2-Isoprostan atau ADMA pada sel endotel. Ikatan kompleks avidin-biotin terbentuk antara SA-HRP dengan antibodi sekunder. Substrat DAB membentuk kompleks dengan peroksidase pada SA-HRP sehingga membentuk kromogen yang tervisualisasi sebagai warna coklat. Dengan demikian



Gambar 10. Hasil Pemeriksaan Foam Cell Jaringan Aorta Kelompok Diet Aterogenik + Ekstrak Teh Hijau 150 mg.



Gambar 11. Grafik Perubahan F2-isoprostan, ADMA dan SOD Serum pada Kelompok Diet Aterogenik dan Kelompok Diet Aterogenik + Ekstrak Teh.

sel endotel yang mengekspresikan F2 Isoprostan atau ADMA akan terlihat berwarna coklat.

Pengamatan Kadar F2-isoprostan, ADMA dan Aktivitas SOD Serum pada Kelompok Diet Aterogenik dan Kelompok Diet Aterogenik + Ekstrak Teh

Hasil pengamatan terhadap kadar F2-isoprostan, ADMA dan aktivitas SOD serum pada tikus kelompok diet aterogenik dan kelompok diet aterogenik + ekstrak teh ($n = 4$) secara grafis dapat dilihat pada *gambar 11*.

Secara multivariat, terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) semua variabel pengamatan pada serum antara kelompok diet aterogenik dengan diet aterogenik + ekstrak teh. Untuk mengetahui hasil lengkap rerata dan standart deviasi kadar F2-isoprostan, ADMA dan aktivitas SOD serum dapat dilihat pada *tabel 4*.

Hasil uji LSD menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kadar F2-isoprostan serum baik pada kelompok diet aterogenik maupun diet aterogenik + ekstrak teh. Meski demikian dari hasil deskriptif terlihat, penurunan terbesar F2-isoprostan serum pada diet aterogenik + ekstrak teh

merah 300 mg. Pada variabel ADMA serum, penurunan signifikan terlihat pada pemberian ekstrak teh merah dan teh hijau dosis 300 mg. Kedua teh pada dosis 150 masih belum terlihat menurunkan ADMA serum. Penurunan ADMA serum terbesar adalah pada teh merah 300 mg. Pada SOD serum terjadi peningkatan aktivitas secara signifikan pada diet aterogenik + ekstrak teh merah 300 mg.

Hal ini menunjukkan bahwa, penambahan ekstrak teh merah dan teh hijau baik pada dosis 150 mg maupun dosis 300 mg pada tikus yang diberi diet aterogenik selama 8 minggu belum dapat menurunkan kadar F2-isoprostan serum. Penurunan ADMA serum secara signifikan hanya dapat dicapai oleh kedua teh pada dosis 300 mg. Peningkatan SOD serum secara signifikan hanya tercapai dengan pemberian ekstrak teh merah dosis 300 mg.

Pakan yang diberikan pada tikus selama penelitian ada 2 (dua) macam yaitu diet standart atau normal dan diet aterogenik. Diet standart atau normal adalah pakan biasa dari tepung PARS. Diet aterogenik adalah formulasi pakan khusus yang ditujukan untuk membuat tikus mencapai

Tabel 4. Deskripsi Hasil Pengamatan Kadar F2-isoprostan, ADMA dan Aktivitas SOD Serum pada Kelompok Diet Aterogenik dan Kelompok Diet Aterogenik + Ekstrak Teh

Perlakuan	F2-isoprostan Serum		ADMA Serum		SOD Serum	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Kontrol Aterogenik	6.15 ^a	0.41	13.89 ^a	0.81	30.13 ^a	2.15
Aterogenik + TM 150	5.35 ^a	0.95	12.80 ^a	1.60	33.88 ^a	2.12
Aterogenik + TM 300	4.01 ^a	1.34	11.12 ^b	1.51	39.44 ^b	4.20
Aterogenik + TH 150	5.58 ^a	2.69	12.84 ^a	2.11	33.26 ^a	0.61
Aterogenik + TH 300	4.49 ^a	2.18	11.26 ^c	0.74	31.82 ^a	2.51

Keterangan: notasi sama = tidak signifikan

keadaan hiperlipidemia dan dapat menimbulkan atau meningkatkan sel busa (*foam cell*) pada pembuluh darahnya. Formula ini dihasilkan dari penelitian terdahulu, yang terdiri dari: tepung PARS, Asam kolat, terigu, kolesterol dan minyak babi. Pakan tikus diberikan secara *ad libitum* pada setiap kotak kandang individu tikus sebanyak ± 40 gr/hari yang diganti dan ditimbang sisanya setiap hari (Sargowo dkk., 2002).

Ekstrak teh hijau dan teh merah diberikan pada tikus dengan cara disonde, dengan maksud agar semua hewan coba dalam kelompok perlakuan mendapatkan dosis yang sesuai dengan kelompoknya.

Hasil Pengamatan Pengaruh Teh merah (*Hibiscus sabdariffa*) dan Teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap Foam Cell (Sel Busa)

Peningkatan signifikan jumlah Foam cell yang dapat diamati pada kelompok diet aterogenik sebagaimana terlihat pada gambar 5 dan tabel 5, menunjukkan bahwa formula diet aterogenik yang diberikan selama 8 minggu telah berhasil membuat suatu keadaan ateroklerosis pada tikus. Banyaknya jumlah Foam cell merupakan tanda awal dan *patognosis* (ciri khas) dari suatu keadaan ateroklerosis. Ateroklerosis sebagai salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskuler berkaitan erat dengan keadaan kelainan lipid darah yaitu kadar kolesterol total, kadar kolesterol LDL dan trigliserida tinggi serta kadar HDL rendah. Keadaan ini memicu stres oksidatif, disfungsi endotel dan progresitas ateroklerosis. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Sargowo dkk., (2002), yang menyimpulkan bahwa, antara hiperlipidemia dan makanan dengan kolesterol tinggi terdapat hubungan yang signifikan. Diet tinggi kolesterol dapat menghasilkan suatu keadaan ateroklerosis yang memberikan asam lemak *trans* berupa *hydrogenated vegetable oil* (margarin) selama 6–8 minggu pada kelinci betina strain *New Zealand White* menghasilkan ateroma di lapisan intima dinding arkus aorta.

Penelitian klinis, genetik dan epidemiologis menunjukkan bahwa peningkatan kadar LDL dalam plasma sangat berperan dalam proses ateroklerosis serta peningkatan risiko penyakit jantung koroner (Austin, 1994). Modifikasi LDL akibat oksidasi merupakan bagian integral dari permulaan proses aterogenesis. Peningkatan oksidasi LDL dapat menerangkan terjadinya ateroklerosis prematur pada penderita dengan profil lipoprotein normal (Grundy, 1998).

LDL berperan dalam proses penimbunan kolesterol dalam makrofag, sel otot polos, serta matriks ekstra selular dalam pembuluh darah sehingga bersifat aterogenik. LDL

adalah hasil akhir dari *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) melalui hasil antara yang dikenal dengan nama *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL). Baik IDL maupun LDL diangkut oleh Apo-B 100 dan Apo-E menuju sel perifer.

Stres oksidatif yang dipicu oleh diet aterogenik menimbulkan peningkatan oksidasi lipid (ox-LDL) yang pada tahap berikutnya ox-LDL yang dianggap sebagai benda asing atau zat toksik oleh tubuh memicu reseptor scavenger makrofag untuk menangkap ox-LDL tersebut. Hal ini sesuai dengan pendapat Arjuna (2002), bahwa oksidasi LDL secara penuh (ox-LDL) merupakan tahap awal terbentuknya Foam cell, karena dalam bentuk demikian LDL dapat dikenali oleh reseptor *scavenger* makrofag. Semakin banyak ox-LDL yang ditangkap menyebabkan makrofag berkembang menjadi sel busa (Foam cell).

Selanjutnya, dalam keadaan stres oksidatif Foam cell pada tunika intima menjadi aktif menghasilkan berbagai *cytokin inflammatory* sebagai suatu respons inflamasi yang semakin meningkatkan progresitas ateroklerosis. Oleh karena itu ateroklerosis disebut juga sebagai “*is chronic low grade inflammation process*”.

Scavenger reseptor pada makrofag tidak mengalami *down regulation*, sehingga akan berakibat makrofag terus-menerus menumpuk ox-LDL dan terikatnya ox-LDL ke dalam makrofag ini menyebabkan akumulasi kolesterol dalam makrofag yang selanjutnya menyebabkan pembentukan dan pembesaran sel busa (Suryohudoyo, 2000; Mercodia, 2000).

Ekstrak teh merah atau teh hijau pada kedua dosis yang diberikan (150 mg dan 300 mg) dapat menurunkan risiko ateroklerosis pada tikus dengan diet aterogenik yang dibuktikan dengan penurunan jumlah Foam cell secara signifikan dibandingkan dengan tikus dengan diet aterogenik saja (tanpa ekstrak teh) sebagai mana terlihat pada gambar 5 dan tabel 5.

Hal ini sejalan dengan hasil suatu studi epidemiologi yang menunjukkan bahwa konsumsi teh hijau berbanding terbalik dengan kadar serum kolesterol total (TC) dan *low density lipoprotein* (LDL-C) (Kono et al., 1992, 1996). Suplementasi ekstrak kaya antosianin dapat memperbaiki profil lipid darah (Xiadong et al., 2006). Pada kelinci yang diberi diet tinggi kolesterol, progresitas ateroklerosis dapat dihambat dengan pemberian ekstrak rosella. Hal ini karena terjadi penurunan kadar trigliserida, kolesterol total dan kolesterol LDL.

Peran antioksidan dalam senyawa polifenol teh merah maupun teh hijau disini adalah memperbaiki keadaan stres oksidatif dengan mereduksi proses oksidasi terutama pada

komponen lipoprotein dan meredam reaktivitas peroksida lipid yang telah berperilaku sebagai radikal bebas. Hal ini disebabkan karena kemampuan polifenol teh untuk meng-scavenger oksidan maupun radikal bebas akibat ikatan rangkap dan gugus hidroksil pada senyawa polifenol tersebut.

Pada keseluruhan perlakuan diet aterogenik + ekstrak teh, penurunan jumlah Foam cell yang paling rendah adalah pada kelompok perlakuan ekstrak teh hijau dosis 150 mg, meskipun secara statistik tidak beda nyata dengan dosis 300 mg. Hal ini mungkin disebabkan oleh pengaruh katekin EGCG dalam teh hijau yang memiliki kemampuan thermogenesis dan lipolisis pada sel lemak. Penurunan jumlah sel busa yang paling konsisten adalah pada perlakuan ekstrak teh merah. Penurunan Foam cell ini menunjukkan keberhasilan fungsi antioksidan teh dalam melindungi endotel aorta tikus dari fagositasi LDL-teroksidasi oleh makrofag melalui tindakan scavenger terhadap radikal bebas.

Zhang et al., (1997) dalam penelitian secara in vitro juga menunjukkan bahwa katekin teh hijau baik dalam bentuk *mix* (ekstrak teh) maupun tunggal isomer katekin, mampu melindungi LDL dari oksidasi yang dipicu oleh ion Cu^{2+} , namun mekanisme penghambatan oksidasi LDL oleh ekstrak teh hijau atau isomer katekin belum diketahui secara jelas.

Proteksi teh terhadap aterosklerosis juga dibuktikan melalui perlakuan oksidasi pada LDL *human* dengan myeloperoksidase dan nitrit serta Cu^{2+} yang diberi flavonol epikatekin, dapat disimpulkan bahwa epikatekin dapat memproteksi integritas sel endotel tidak hanya melalui scavenging radikal bebas (ox-LDL) tetapi juga memelihara fungsi eNOS di mana dengan keberadaan ox-LDL dapat menyebabkan penurunan aktivitas eNOS (**Steven et al.**, 2005).

Ekstrak kelopak *Hibiscus sabdariffa* juga menunjukkan potensi yang kuat untuk menghambat produksi ox-LDL yang diinduksi oleh Copper serta menurunkan trigliserida serum pada tikus yang diberi diet tinggi fruktosa dan kolestrol serum pada tikus yang diberi diet tinggi kolesterol (**Chang et al.**, 2004). Efek perbaikan lipid darah juga ditemukan pada kelinci yang diberi diet tinggi kolesterol dan ekstrak rosella. Ekstrak bunga kering *Hibiscus sabdariffa* berpotensi pula dalam menghambat aktivitas xantin oksidase, pembentukan MDA dan melawan radikal bebas 1,1-difenil-2-pikrilhidrazida (DPPH) secara efektif (**Tseng et al.**, 1997).

Beberapa penelitian tersebut di atas mendukung hasil penelitian ini, bahwa baik ekstrak teh merah maupun teh

hijau menunjukkan potensi antioksidan yang cukup baik untuk memperbaiki keadaan stres oksidatif yang diinduksi oleh diet aterogenik, di mana polifenol teh yang memiliki ikatan rangkap hidroksil dapat membantu menangkap superoksida dan ROS yang lain, selanjutnya toksisitas dan fagositosis ox-LDL oleh makrofag dapat ditekan sehingga memperlambat kecepatan pembentukan foam cell.

Hasil Pengamatan Pengaruh Teh Merah (*Hibiscus sabdariffa*) dan Teh Hijau (*Camellia sinensis*) terhadap F2-isoprostan

Diet aterogenik dengan formulasi tinggi lemak dan kolesterol yang diberikan pada tikus selama 8 minggu terbukti dapat menimbulkan keadaan hiperkolesterolemia ataupun dislipidemia, di mana keadaan tersebut memicu stres oksidatif pada sel endotel tikus. *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang meningkat pada kondisi ini terutama mengancam membran sel berupa peroksidasi terhadap asam lemak.

ROS bereaksi dengan cepat dan mendenaturasi protein, lipid, asam nukleat, karbohidrat dan molekul lain yang akan mengakibatkan inflamasi, aktivasi matriks metalloproteinase, menginduksi apoptosis, fibrosis dan proliferasi sel. Secara normal ROS berperan kritis sebagai molekul sinyal dan ROS yang dihasilkan oleh leukosit dan makrofag teraktivasi merupakan pertahanan penting terhadap serangan mikroorganisme (**Vaziri**, 2004).

Komponen makromolekul seperti lipid (lipoprotein) mudah diserang oleh radikal bebas disebabkan karena struktur kimia molekul tersebut. Menurut **Baraas** (2006) ikatan hidrokarbon yang berada antara 2 ikatan rangkap pada asam lemak baik dari membran sel maupun dari LDL (misalnya asam linoleat, asam linolenat dan asam arakhidonat) mempunyai energi disosiasi yang lebih rendah sehingga mudah dipecah atau bereaksi dengan radikal bebas dan mulai terjadi oksidasi reaksi berantai yang menghasilkan radikal karbon. Radikal karbon mengalami reduksi menjadi senyawa diene dan radikal peroksil dapat direduksi menjadi isomer F2-isoprostan. F2-isoprostan dihasilkan dari oksidasi asam arakhidonat dengan bantuan enzim *prostaglandin endoperoxida synthase*. Stres oksidatif akan meningkatkan LDL teroksidasi dan memicu tingginya kadar F2-isoprostan. Reaksi berantai tersebut akan berhenti bila radikal peroksil mengalami terminasi yang dikatalisis oleh antioksidan.

Menurut **Patrano** (1997), F2-Isoprostan (8-iso-PGF₂ alfa) sebagai parameter penetapan LDL teroksidasi yang dianggap terbaik adalah suatu isomer dari PGF₂ alfa dan

merupakan produk modifikasi oksidatif non-siklooksigenase dari asam arakhidonat yang dihasilkan dari serangan radikal bebas terhadap fosfolipid dari membran sel atau LDL dalam sirkulasi. Pembentukan senyawa ini in vivo merupakan indikator oksidasi lipid yang dapat diandalkan dan non invasif dengan sensitivitas dan spesifitas yang tinggi.

F2-Isoprostano mempunyai efek biologis pada mekanisme transduksi yang menghubungkan stres oksidatif dengan bentuk spesifik dari aktivasi selular, seperti aktivasi trombosit dan proliferasi sel otot polos pada aterosklerosis. Di samping merupakan indeks non-invasif dari peroksidasi lipid, penetapan F2-Isoprostano dalam urine dapat dipakai sebagai parameter biokimia yang cukup sensitif untuk menentukan dosis pemberian antioksidan atau inhibitor terhadap peroksidasi lipid (Grundey, 1998).

Ekstrak teh merah pada kedua dosis yang diberikan (150 mg dan 300 mg) dan teh hijau dosis 300 mg dapat menurunkan kadar F2-isoprostano pada jaringan aorta tikus yang mendapatkan diet aterogenik. Penurunan tertinggi adalah pada kelompok diet aterogenik + ekstrak teh merah 300 mg. Hal ini berarti fungsi antioksidan pada ekstrak teh terutama teh merah dapat menghambat laju oksidasi lipid yang dalam hal ini adalah ox-LDL. Telah dibuktikan secara in vitro bahwa katekin dapat mencegah oksidasi LDL yang diinduksi oleh ion Cu²⁺. Dengan demikian polifenol teh hijau yang dapat beraksi sebagai terminator radikal bebas (*reducing agent*) dapat dibuktikan.

Hasil pada penelitian ini didukung oleh Miura *et al.*, (2001) yang memberikan ekstrak teh hijau selama 8 minggu pada mencit dapat mengurangi peroksidasi lipid pada plasma serta menurunkan kandungan kolesterol dan trigliserida pada aorta. Hal ini menguatkan dugaan bahwa polifenol teh hijau berpotensi dalam menghambat oksidasi LDL. Konsumsi teh secara kronis dapat mencegah perkembangan dari proses aterosklerosis.

Ekstrak kelopak *Hibiscus sabdariffa* menunjukkan potensi yang kuat untuk menghambat produksi ox-LDL yang diinduksi oleh Copper serta menurunkan trigliserida serum pada tikus yang diberi diet tinggi fruktosa dan kolesterol serum pada tikus yang diberi diet tinggi kolesterol (Chang *et al.*, 2004).

Penurunan F2-isoprostano dengan pemberian ekstrak teh merah dan teh hijau dalam penelitian ini, mengindikasikan kemampuan polifenol teh dalam menghambat laju oksidasi LDL oleh ROS. F2-isoprostano sebagai hasil akhir dari proses oksidasi lipid merupakan suatu *marker* yang menunjukkan peristiwa oksidasi lipid sempurna sehingga terbentuk ox-LDL. Bila LDL masih teroksidasi ringan (dalam bentuk minimally modified LDL atau Mm-LDL) belum adekuat

untuk ditangkap oleh makrofag, tetapi sudah mampu menimbulkan disfungsi endotel. Tahap stres oksidatif lanjut yang mengakibatkan oksidasi LDL sempurna sehingga dapat dikenali oleh *scavenger reseptor* makrofag di tunika intima yang selanjutnya membentuk Foam cell. Dengan demikian peran scavenger radikal bebas polifenol teh sangat penting artinya dalam pencegahan progresitas aterosklerosis.

SIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dari penelitian potensi antioksidan dalam ekstrak teh merah (*Hibiscus sabdariffa*) teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap fungsi endotel pada tikus dengan diet aterogenik dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Diet aterogenik yang diberikan pada tikus selama 8 minggu dapat meningkatkan keadaan stres oksidatif, menurunkan fungsi endotel serta meningkatkan risiko aterosklerosis yang ditandai dengan peningkatan jumlah F2-isoprostano, ADMA dan Foam cell pada jaringan endotel. Penurunan aktivitas SOD terlihat pada kelompok diet aterogenik tapi tidak signifikan.
2. Diet aterogenik yang diberikan pada tikus selama 8 minggu dapat meningkatkan keadaan stres oksidatif, menurunkan fungsi endotel serta memacu peningkatan risiko aterosklerosis yang ditandai dengan peningkatan kadar F2-isoprostano dan ADMA serum. Penurunan aktivitas SOD terlihat pada kelompok diet aterogenik tapi tidak signifikan.
3. Ekstrak teh merah atau teh hijau baik pada dosis 150 mg maupun 300 mg dapat memperbaiki keadaan stres oksidatif, meningkatkan fungsi endotel serta menurunkan risiko aterosklerosis yang ditandai dengan peningkatan aktivitas SOD, penurunan jumlah F2-isoprostano, ADMA dan Foam cell pada jaringan endotel tikus yang mendapatkan diet aterogenik. Penurunan Foam cell yang terbesar pada diet aterogenik+ ekstrak teh hijau dosis 150 mg. Penurunan jumlah F2-isoprostano dan ADMA jaringan endotel terbesar pada diet aterogenik+ ekstrak teh merah dosis 300 mg. Peningkatan aktivitas SOD jaringan terbesar pada diet aterogenik+ ekstrak teh merah dosis 150 mg. Teh hijau dosis 150 mg terlihat belum dapat menurunkan baik jumlah F2-isoprostano maupun ADMA jaringan. Aktivitas SOD pada teh merah mengalami penurunan dengan pertambahan dosis.
4. Ekstrak teh merah atau teh hijau 300 mg dapat memperbaiki keadaan disfungsi endotel yang ditandai

dengan penurunan ADMA serum pada tikus dengan diet aterogenik. Baik teh merah maupun teh hijau kedua dosis kurang bermakna pada penurunan F2-isoprostan serum. Perbaikan stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan SOD serum secara signifikan hanya tercapai dengan pemberian ekstrak teh merah dosis 300 mg.

5. Mekanisme efek preventif ekstrak teh merah dan teh hijau terhadap proses aterogenesis adalah dengan memperbaiki keadaan stres oksidatif melalui penangkapan radikal bebas superoksida yang ditandai dengan peningkatan aktivitas SOD, sehingga menurunkan ox-LDL dan mengurangi pembentukan Foam cell sehingga risiko aterosklerosis menurun.

Saran

1. Perlu diteliti lebih lanjut tentang dosis optimal ekstrak teh yang dapat efektif mencegah sindroma metabolik.
2. Perlu diteliti lebih lanjut tentang dosis optimal ekstrak teh merah untuk menurunkan pembentukan Foam cell.
3. Perlu diteliti lebih lanjut tentang efek ekstrak teh hijau dan teh merah terhadap biomarker stres oksidatif dan disfungsi endotel pada manusia.
4. Perlu diteliti lebih lanjut efek pro-oksidan ekstrak teh dosis tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam Syah Andi Nur**, 2006. Taklukkan Penyakit Dengan Teh Hijau. Agromedia Pustaka Depok.
- Arjuna Robert**, 2002. F2-isoprostan Sebagai Prediktor Dini Aterogenesis Fase Awal Akibat Dislipidemia. Disertasi. Program Pascasarjana Unair Surabaya.
- Austin MA**, 1994. Characterization of Low Density Lipoprotein Subclasses: Methodologic Approaches and Clinical Relevance. *Current Opinion in Lipidology* 5: 395-403
- Baraas F**, 2006. Kardiologi Molekuler. Kardia Iqratama Jakarta.
- Chang YC, Huang KX, Huang AC, Ho YC, Wang CJ**, 2004. Hibiscus Anthocyanins-Rich Extract Inhibited LDL Oxidation and ox-LDL Mediated Macrophages Apoptosis. *Food Chem Toxicol* 44: 1015-1023.
- Grundy SM**, 1998. Cholesterol and Coronary Heart Disease. *Arch Int Med* 152: 28-32.
- Hartoyo Arif**, 2005. Teh dan Khasiatnya Bagi Kesehatan: Sebuah Tinjauan Ilmiah. Kanisius, Yogyakarta.
- Hirunpanich Vilasinee, Anocha U, Noppawan PM, Nuntavan B, Hithoshi S, Angkana H, Chutamanee S**, 2006. Hypcholesterolemic and Antioxidant Effect of Aqueous Extract From The Dried Calyx of Hibiscus sabdariffa L. in Hypercholesterolemic Rats. *Journal of Ethnopharmacology* 103: 252-260.
- Kono S, Shinchi K, Ikeda N, Yanai F, Imanishi K**, 1992. Green Tea Consumption and Serum Lipid Profiles: A Cross Sectional Study in Northern Kyushu, Japan. *Prev Med* 21: 526-31.
- Kono S, Shinchi K, Wakabayashi K**, 1996. Relation of Green Tea Consumption to Serum Lipids and Lipoprotein in Japanese Men. *J Epidemiol* 6: 128-33.
- Mercodia AB**, 2000. Mercodia Oxidized LDL Elisa Enzim Immunoassay 1-11. Seminariegatan 29, Sweeden, Uppsala.
- Miura Y, Chiba T, Tomita I, Koizumi H, Miura S, Umegaki K, Hara Y, Ikeda M, Tomita T**, 2001. Tea catechins prevent the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Nutr* 131: 27-32.
- Sargowo Dj, Mulyohadi A, Ketut M, Robert A, Sri Murwani A, Abdillah I, M. Fahrul U, Arif Y, Nurul H, Wibi R**, 2002. Effect of Seaweeds *Caulerpa Racemosa* in Atherogenic Diet of Rats (*Rattus norvegicus* Strain Wistar). Proyek Penelitian Kelompok Aterosklerosis Biomedik Universitas Brawijaya. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
- Steven Y, Schewe T, Sies H**, 2005. Epicatechin Protects Endothelial Cells Against Oxidized LDL and Maintains NO Synthase. *Biochem Biophys Res Commun* 17: 331.
- Suryohudoyo P**, 2000. Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler. Jakarta: Sagung Seto.
- Tseng Th, Kao Es, Chu Hy, Chou Fp, Linwu Hw, Wang Cj**, 1997. Protective Effect Of Dried Flower Extract Of Hibiscus Sabdariffa Against Oxidative Stress In Rat Primary Hepatocytes. *Food Chem Toxicol* 35: 1159-1164.
- Vaziri ND**, 2004. Roles of Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Chronic Kidney Disease and Hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13: 93-99.
- Xiaodong Xia, Wenhua Ling, Jing Ma, Min Xia, Mengjun Hou, Qing Wang, Huilian Zhu and Zhihong Tang**, 2006. August An Anthocyanin-Rich

Extract From Black Rice Enhances Atherosclerotic Plaque Stabilization in Apolipoprotein E-Deficient Mice. J Nutr. 136: 2220–2225.

Zhang A, Chan PT, Luk YS, Ho WKK, Chen ZY, 1997. Inhibitory Effect of Jasmine Green Tea Epicatechin Isomers on LDL-Oxidation. Nut Biochem 8: 334–340.