

**PENGARUH PEMBERIAN TEH ROSELLA (*HIBISCUS SABDARIFFA*)
TERHADAP KADAR SUPEROXIDE DISMUTASE (ANTIOKSIDAN
TUBUH UTAMA) PADA TIKUS JANTAN REMAJA YANG
DIBERI ALKOHOL**

Budi Ekanto¹, Syamsudin², Tulus Puji Hastuti³

^{1,3} Prodi Keperawatan Magelang Politeknik Kesehatan Semarang

² . Akademi Keperawatan Karya Bhakti Nusantara Magelang

ABSTRACT

Increase systolic blood pressure that related with impaired vasodilatation of the arterioles is affected by the decrease of NO level and increase peroxynitrite. Nitric oxide level may be reduced by increase of Superoxide production that due to alcohol consumption. Superoxide dismutase activity will be decreased by its role in preventing reaction of Superoxide with NO to form peroxynitrite. Superoxide is reduced by SOD to form hydrogen peroxide and oxygen. Oxidative stress due to alcohol consumption lead to lower NO level and SOD activity in the blood. The aims of this study are to examine the influence of rosela tea to the SOD levels in blood serum in rats given doses of alcohol 30 % 3 g / kg body weight / day.

Thirty male of Wistar rats with weight 150 grams were divided into five groups, each group consists of 6 animals. Group A was control group. Group B was given by alcohol. Group C, D, E were given by alcohol and rosela. Doses 0.75 gram of dried rosela that diluted by 200 cc of water gave to group C, while group D was given by rosela dose 1.5 grams and 3 grams to E group. Providing alcohol and rosela conducted over 28 days by orally (orogastric tube). Rosela was given at 08.00 am and alcohol at 10:00 am. SOD levels in blood are measured after treatment. Results showed that Superoxide dismutase levels of group that were given by alcohol and 0.75 g, 1.5 g, 3 g rosela higher than those in group that received only alcohol and control. Conclusion, rats that were given by rosela tea and alcohol have higher SOD level compared to control group.

Keywords : alcohol, rosela, Nitric oxide, SOD

PENDAHULUAN

Peningkatan tekanan darah dapat disebabkan oleh penurunan kadar NO. Nitrit oksid sangat berperan dalam fungsi pembuluh darah, yaitu sebagai vasodilator. Fungsi NO adalah sebagai vasodilator langsung dengan jalan menyebabkan relaksasi otot polos arteriol yang berarti terpeliharanya aliran darah ke

jaringan dan tekanan arteri; vasodilator tak langsung dengan cara menghambat vasokonstriktor (angiotensin II); dan sebagai *scavenger* Superoksida^{1,2}.

Seseorang yang mengkonsumsi alkohol dalam waktu lama (1-3 bulan) memberikan kontribusi pada patogenesis beberapa penyakit kardiovaskuler, termasuk

peningkatan tekanan darah, kardiomiopati, aritmia dan penyakit serebrovaskuler. Pengaruh konsumsi alkohol dalam jangka panjang dapat menurunkan kadar NO, aktivitas SOD dan meningkatkan tekanan darah³. Aktivitas SOD menurun secara signifikan bila seseorang mengkonsumsi alkohol kronik. Antioksidan SOD berperan sebagai *scavenger* terhadap radikal bebas superoksida^{4,5}.

Metabolisme alkohol menimbulkan radikal bebas superoksida⁶. Peningkatan radikal bebas superoksida (O_2^-) yang ditimbulkan alkohol secara langsung dapat merusak endotelium, sehingga menurunkan sintesis NO yang akan mengganggu fungsi reaktivitas pembuluh darah. Selain itu radikal bebas superoksida ini sangat mudah bereaksi dengan NO membentuk peroksinitrit ($ONOO^-$). Peroksinitrit sangat toksik bagi sistem kardiovaskuler, menyebabkan inaktivasi NO. Penurunan produksi dan aktivasi NO akan meningkatkan tahanan perifer, sehingga meningkatkan tekanan darah. Peningkatan tekanan darah juga dapat disebabkan oleh inaktivasi NO oleh superoksida anion dan mengakibatkan penurunan aliran darah ke ginjal. Penurunan suplai darah ke ginjal menyebabkan retensi natrium sehingga terjadi peningkatan tekanan darah^{7,8}.

Peningkatan tekanan darah sebagai akibat tidak adekuatnya kadar NO dapat dicegah dengan cara menghambat pembentukan radikal bebas superoksida dan

mencegah pembentukan peroksinitrit, dengan adanya antioksidan tubuh. Antioksidan berperan sebagai *scavenger* terhadap radikal bebas superoksida. Antioksidan tubuh yang utama adalah SOD yang dihasilkan oleh mitokondria, sitosol, lisosom, nukleus^{5,8}.

Keberadaan SOD menjaga ketersediaan dan bioavailabilitas NO⁹. Superoksid dismutase sebagai *scavenger* superoksida akan meningkatkan kadar NO¹⁰. Superoksid dismutase mencegah reaksi antara superoksida dengan NO dengan cara mereduksi superoksida membentuk H_2O_2 , sehingga kadar NO stabil. Pada kondisi fisiologis, SOD cukup adekuat untuk menjaga ketersediaan dan fungsi NO. Namun keadaan yang menyebabkan peningkatan radikal bebas superoksida menjadikan ketidakseimbangan antara jumlah oksidan dan antioksidan, sehingga akan memicu timbulnya stress oksidatif. Keadaan meningkatnya radikal bebas superoksida dalam tubuh memerlukan antioksidan dari luar tubuh⁵.

Antioksidan eksogen dapat berupa flavonoid, betakaroten, vitamin C. Zat tersebut terdapat dalam berbagai sayur dan buah serta beberapa tanaman obat. Salah satu tanaman obat yang banyak dipergunakan oleh masyarakat adalah rosela (*Hibiscus sardariffa*). Antioksidan eksogen yang terdapat dalam kaliks rosela kering berupa vitamin C, antosianin, betakaroten, dalam 100 g kelopak rosela kering mengandung 260 - 280 mg Vitamin C dan betakaroten 0,029

mg¹¹. Tiga zat aktif utama dalam rosela berupa : *delphinidin*, *cyanidin*, *esculetin*¹². Antosianin yang terdapat dalam 100 gram kelopak kering sebesar 96 mg. Kandungan antosianin sebesar 2 %. Aktivitas antioksidan pada kelopak rosela jauh lebih tinggi dibandingkan dengan tanaman kumis kucing dan bunga knop. Aktivitas antioksidan yang terukur dengan senyawa trolox mencapai 5.308,64 mM trolox/g, sedangkan kumis kucing 1.364,88 mM trolox/g¹³.

Vitamin C dapat langsung menangkap radikal bebas oksigen, baik dengan atau tanpa bantuan enzim katalisator. Reaksi vitamin C dengan superoksida secara fisiologis mirip dengan kerja enzim SOD¹⁴. Antosianin dapat meningkatkan kadar NO dengan cara mencegah NO bereaksi dengan superoksida anion¹⁵. Betakaroten berpotensi terhadap integritas membran sel terhadap serangan oksidan, terutama radikal bebas superoksida. Pada umumnya penggunaan betakaroten sebagai antioksidan dikombinasi dengan sumber antioksidan lain¹⁴. Kombinasi beberapa jenis antioksidan memberikan perlindungan yang lebih baik (sinergisme) terhadap oksidasi, dibandingkan dengan satu jenis antioksidan saja¹⁶.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian eksperimen murni ini menggunakan *design post test control group design* untuk kadar NO dan aktivitas SOD dan *pre - post test control group design* untuk variabel tekanan darah sistolik. Hewan coba yang

dipergunakan tikus Wistar jantan, remaja (1,5) & berat badan > 150 g. Dosis teh rosela (*Hibiscus sabdariffa*) yang dibuat : (R1) 0,75 gram rosela kering dlm 200 cc air mendidih (100°C) didiamkan 5-10 menit, (R2) 1,5 gram rosela kering⁹, (R3) 3 gram rosela kering. Rosela dan alkohol diberikan dengan cara disonde pada pukul 08.00 dan 10.00.

Selama 28 hari telah dilakukan penelitian terhadap 30 ekor hewan coba, tikus jantan Wistar di laboratorium PAU Gizi FK UGM Jogjakarta. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh teh rosela terhadap pencegahan penurunan kadar SOD, setelah hewan coba diberikan alkohol.

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok, tiap kelompok 6 ekor. Perlakuan terhadap hewan coba dilakukan selama 28 hari. Sebelum perlakuan dilakukan adaptasi kandang. Selanjutnya, kelompok A hanya diberikan sonde air matang pukul 08.00 dan sonde NaCl 0,9 % pukul 10.00, kelompok B diberikan sonde air matang pukul 08.00 dan sonde alkohol 30 % dosis 3 gram/kg berat badan pada pukul 10.00, Kelompok C disonde teh rosela dengan konsentrasi 0,75 gram dalam 200 cc air pada pukul 08.00 dan alkohol pukul 10.00, Kelompok D disonde teh rosela 1,5 gram dalam 200 cc dan sonde alkohol, sedangkan kelompok E diberikan sonde teh rosela 3,0 gram dalam 200 cc air dan alkohol pukul 10.00.

Pada hari ke 30 dilakukan pengambilan darah dan pemeriksaan SOD di laboratorium PAU Gizi.

Perbedaan rerata kadar SOD antar kelompok menggunakan uji *Anova* satu jalur dan bila bermakna ($p < 0,05$) dilanjutkan dengan *post hoc tests*.

HASIL DAN BAHASAN

Hasil uji *Anova* menunjukkan bahwa rerata

kadar SOD tikus antara kelompok kontrol, kelompok yang diberi alkohol, kelompok yang diberi teh rosela 0, 75 gram, 1,5 gram dan 3 gram menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$), seperti terlihat pada Tabel 1. Hasil uji *post hoc*, terlihat pada Tabel 2

Table 1 Hasil analisis *Anova* rerata kadar SOD tikus setelah diberi alkohol, rosela 0,75 gram, rosela 1,5 gram, rosela 3 gram

	Kontrol	Alkohol	Rosela 0,75 g	Rosela 1,5 g	Rosela 3 g	F	P Anova
SOD (U/g.Hb)	437,86 ± 28,69	402,54 ± 28,74	562,15 ± 18,31	676,29 ± 38,47	744,35 ± 24,80	160,158	0,000

Tabel 2. Hasil analisis *post hoc* pengaruh pemberian teh rosela terhadap aktivitas SOD tikus setelah diberi alkohol, rosela 0,75 gram, rosela 1,5 gram, rosela 3 gram

Variabel	Selisih Rerata SOD	p (Anova)
Kontrol - Alkohol	35.3117(*)	.042
Alkohol - Rosela 0,75	-159.6050(*)	.000
Alkohol - Rosela 1,5	-273.7483(*)	.000
Alkohol - Rosela 3	-341.8067(*)	.000

Keterangan : * $p < 0,05$

Hasil analisis *post hoc* pengaruh pemberian alkohol terhadap aktivitas antioksidan SOD menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p = 0,042$), antara kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok alkohol. Aktivitas SOD kelompok yang diberi alkohol 30 % dosis 3 gram / kg berat badan / hari selama 28 hari adalah $402,54 \pm 28,74$ U/gr.Hb lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu $437,86 \pm 28,69$. Pemberian teh rosela dosis 0,75 gram menunjukkan aktivitas SOD sebesar $562,15 \pm 18,31$ U/gr.Hb lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok

alkohol yaitu $402,54 \pm 28,74$ U/gr.Hb maupun kelompok kontrol sebesar $437,86 \pm 28,69$ U/gr.Hb yang bermakna ($p = 0,000$). Dosis rosela 1,5 gram juga memberikan hasil aktivitas SOD sebesar $676,29 \pm 38,4$ U/gr.Hb. dan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok alkohol yaitu $402,54 \pm 28,74$ U/gr.Hb maupun kelompok kontrol sebesar $437,86 \pm 28,69$ U/gr.Hb yang bermakna ($p = 0,000$). Aktivitas SOD pada kelompok yang diberi rosela 3 gram sebesar $744,35 \pm 24,80$ U/gr.Hb, lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok alkohol yaitu $402,54 \pm 28,74$

U/gr.Hb maupun kelompok kontrol sebesar $437,86 \pm 28,69$ U/gr.Hb. Aktivitas SOD kelompok yang diberikan rosela dan alkohol dibandingkan dengan kelompok alkohol dan kontrol telah menunjukkan perbedaan yang bermakna pada dosis rosela 0,75 gram, seperti terlihat pada Tabel 2.

Aktivitas SOD kelompok alkohol sebesar $402,54 \pm 28,74$ U/gr.Hb lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan alkohol yaitu $437,86 \pm 28,69$ U/gr.Hb, bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Radikal bebas karena mengkonsumsi alkohol dapat menurunkan aktivitas SOD³. Aktivitas SOD menurun secara signifikan bila seseorang mengkonsumsi alkohol secara kronik⁴. Aktivitas SOD lebih rendah karena dipergunakan untuk mencegah radikal bebas superoksida bereaksi dengan NO. Superoksid dismutase berperan sebagai *scavenger* terhadap radikal bebas superoksida⁵. Radikal bebas superoksida akan diubah oleh SOD menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen (O_2). Hidrogen peroksida (H_2O_2) merupakan salah satu senyawa oksigen reaktif yang berbentuk non-radikal dan tidak toksik bagi tubuh⁸.

Kelompok yang diberi alkohol terjadi peningkatan radikal bebas superoksida sehingga SOD tidak mampu menghancurkan superoksida yang terbentuk. Peningkatan radikal bebas superoksida menjadikan ketidakseimbangan antara jumlah oksidan dengan antioksidan, sehingga akan

memicu timbulnya stress oksidatif dan memerlukan antioksidan dari luar tubuh⁵. Salah satu sumber antioksidan dari luar tubuh adalah kaliks rosela. Seratus gram kelopak rosela kering mengandung 260 – 280 mg vitamin C dan betakaroten 0,029 mg. Antioksidan lain yang terdapat dalam kaliks rosela adalah antosianin^{12,13}.

Kelompok yang diberi rosela 0,75 gram, 1,5 gram, 3 gram dan alkohol aktivitas SOD lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok alkohol, karena rosela mengandung antioksidan, sehingga dapat mereduksi radikal bebas karena alkohol. Vitamin C yang ada dalam rosela dapat mencegah penurunan kadar SOD, karena dapat menangkap radikal bebas superoksida dan meminimalkan kerusakan yang ditimbulkan oleh stress oksidatif. Reaksi vitamin C dengan superoksida secara fisiologis mirip dengan kerja enzim SOD sebagai berikut^{4,14}. Antioksidan yang terdapat dalam teh rosela dapat bereaksi dengan superoksida membentuk hidrogen peroksida dan oksigen yang meringankan tugas SOD, sehingga aktivitas SOD dalam menghambat radikal bebas menjadi lebih tinggi, terbukti dari hasil pengukuran pada kelompok yang diberi rosela. Rerata SOD pada kelompok yang tidak mendapat rosela dan tidak diberikan alkohol lebih tinggi dibandingkan kelompok yang mendapat alkohol tetapi lebih rendah dibandingkan kelompok yang mendapat rosela.

Antioksidan yang terdapat dalam teh rosela dapat bereaksi dengan superoksida membentuk hidrogen peroksida dan oksigen yang meringankan tugas SOD, sehingga aktivitas SOD dalam menghambat radikal bebas menjadi lebih tinggi, terbukti dari hasil pengukuran pada kelompok yang diberi rosela. Rerata SOD pada kelompok yang tidak mendapat rosela dan tidak diberikan alkohol lebih tinggi dibandingkan kelompok yang mendapat alkohol tetapi lebih rendah dibandingkan kelompok yang mendapat rosela.

Ketersediaan antioksidan enzimatis yang terdapat dalam tubuh yaitu SOD berpengaruh terhadap kadar NO. Keberadaan SOD sangat terkait dengan ketersediaan NO. Superoksid dismutase sebagai *scavenger* superoksida akan meningkatkan fungsi NO, karena dapat mengkatalisis superoksida membentuk H_2O_2 ^{9,10}.

Pada kondisi fisiologis, SOD cukup adekuat untuk menjaga ketersediaan NO. Keadaan yang menyebabkan peningkatan radikal bebas superoksida menjadikan ketidakseimbangan antara jumlah oksidan dan antioksidan, sehingga akan memicu timbulnya stress oksidatif dan menurunkan kadar NO⁵. Penurunan kadar NO menjadikan salah satu fungsi NO sebagai vasodilator tidak efektif menyebabkan peningkatan tahanan perifer, sehingga terjadi peningkatan tekanan darah.

Peningkatan tekanan darah dapat disebabkan oleh peningkatan tahanan perifer.

Dua pertiga (2/3) tahanan perifer berada pada arteriol kecil. Peningkatan diameter pembuluh arteriol empat kali lipat dapat meningkatkan aliran 256 kali lipat sesuai hukum Poiseuille²¹. Peranan NO adalah : sebagai vasodilator langsung, menyebabkan relaksasi otot polos arteriole yang berarti terpeliharanya aliran darah ke jaringan dan tekanan arteri; vasodilator tak langsung dengan cara menghambat vasokonstriktor (angiotensin II)^{1,2}.

Rerata SOD pada kelompok yang mendapat teh rosela dan alkohol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat alkohol ($p < 0,05$). Antioksidan yang terdapat dalam teh rosela dapat bereaksi dengan superoksida membentuk hidrogen peroksida dan oksigen yang meringankan tugas SOD, sehingga aktivitas SOD dalam menghambat radikal bebas menjadi lebih tinggi. Aktivitas SOD kelompok tikus yang mendapat rosela dapat mencegah peningkatan tekanan darah⁸.

Pemberian alkohol pada tikus mengakibatkan stres oksidatif sehingga terjadi peningkatan radikal bebas superoksida. Superoksida bereaksi cepat dengan NO membentuk peroksinitrit (ONOO⁻), oksidan yang lebih kuat dibanding superoksida, sehingga terjadi penurunan kadar NO. Reaksi superoksida dengan NO dan pembentukan peroksinitrit dapat dicegah oleh SOD, membentuk hidrogen peroksida dan oksigen. Peningkatan

superoksida menyebabkan penurunan aktivitas SOD^{3,26}.

Alkohol menyebabkan aktivitas SOD berkurang kadar NO berkurang dan peningkatan tekanan darah^{3,27}. Jumlah NO yang rendah menjadikan fungsinya sebagai vasodilator tidak efektif dan berdampak pada peningkatan tahanan perifer sehingga terjadi peningkatan tekanan darah^{2,8,26}. Peningkatan tekanan darah pada manusia dan hewan coba berhubungan dengan peningkatan tahanan perifer vaskuler, yang diakibatkan penurunan kadar NO karena peningkatan superoksida.

Penurunan kadar NO akan menyebabkan vasokonstriksi vaskuler sehingga terjadi penurunan aliran darah ke ginjal dan menstimulasi sel *juxtaglomerular* mensekresi Renin. Renin akan mengaktifkan angiotensinogen yang disekresi oleh hepar menjadi angiotensin I. Selanjutnya angiotensin I akan menstimulasi paru mensekresi *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), sehingga mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II yang aktif. Angiotensin II menyebabkan arteriole vasokonstriksi, sehingga meningkatkan tekanan darah. Selain menyebabkan vasokonstriksi, angiotensin II juga menstimulasi kortek adrenal mensekresi aldosteron. Aldosteron akan meningkatkan reabsorpsi Natrium dan air di tubulus ginjal, sehingga menyebabkan peningkatan volume darah dan terjadi peningkatan tekanan darah^{21,29}.

Antioksidan yang terdapat dalam rosela mereduksi

superoksida membentuk hidrogen peroksida, sehingga aktivitas SOD lebih tinggi pada kelompok yang diberi teh rosela. Aktivitas SOD yang lebih tinggi berdampak pada peningkatan kadar NO dengan cara mencegah superoksida beraksi dengan NO³. Teh rosela mengandung vitamin C, antosianin dan betakaroten yang berfungsi sebagai antioksidan, sehingga dapat meningkatkan aktivitas SOD. Kombinasi ketiga antioksidan dalam resella memberikan perlindungan yang lebih baik (sinergisme) terhadap oksidasi, dibandingkan dengan satu jenis antioksidan saja^{14,16}

Peranan SOD yang penting berupa menjaga keseimbangan antara jumlah superoksida saat stres oksidatif dan NO, sehingga dapat mencegah peningkatan tekanan darah³⁰. Aktivitas SOD tetap memadai jika terdapat antioksidan eksogen, sehingga peningkatan superoksida tidak mengurangi aktivitas SOD darah. Aktivitas SOD yang tetap tinggi ini berdampak pada kadar NO yang juga lebih tinggi^{4,9,14}.

Efek NO yang penting terhadap fungsi fisiologi adalah vasodilatasi dan menghambat vasokonstriksi. Efek vasodilatasi dapat terjadi karena NO dapat meningkatkan kalium keluar dari sel, sehingga terjadi hiperpolarisasi membran sel dan terjadi vasodilatasi. Nitrit oksid juga dapat menurunkan kalsium intraseluler, menghambat kalsium masuk ke otot polos vaskuler dan menimbulkan relaksasi pada otot polos sehingga pembuluh darah tidak mengalami vasokonstriksi^{30,31}.

NO akan berdiffusi kedalam otot polos pembuluh darah yang akan mengaktifkan enzim *guanylate cyclase*. Peningkatan *cyclic GMP*, akan terjadi relaksasi dari otot polos pembuluh darah^{32,33}.

Antioksidan dalam rosela juga dapat mencegah terbentuknya peroksinitrit. Aktivitas SOD darah yang tinggi mencegah NO bereaksi dengan superoksida membentuk peroksinitrit. Peroksinitrit yang tidak terbentuk mencegah peningkatan tekanan darah²⁰.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat dibuktikan bahwa teh rosella dosis 1,5 gram diseduh air mendidih 200 cc dapat mencegah penurunan kadar SOD pada tikus wistar jantan yang diberi alkohol 30 % dosis 3 gram/ kg berat badan/ hari selama 28 hari.

Memperhatikan alur pemikiran dalam pembahasan, maka disarankan : dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme teh rosela dalam mencegah dan mengatasi hipertensi, tetapi variabelnya ditambah NO, LDL, superoksid, peroksinitrit, histopatologi aorta, tekanan darah sistolik dan diastolik, dan produksi urine. Selain itu perlu dilakukan pengukuran vitamin C sebelum teh rosela diberikan ke hewan coba.

Penelitian dampak yang merugikan dari teh rosella juga perlu dilakukan untuk memprediksi efek samping mengkonsumsi teh rosella baik jangka pendek maupun dalam

jangka waktu yang lama. Pengaruh teh rosella terhadap kesehatan manusia perlu dilakukan penelitian dengan subjek penelitian langsung manusia, mengingat teh ini telah dikonsumsi oleh masyarakat secara luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sheerwood, L., 2005. *Human Physiology : from Cell to System*, 4th, Thomson Publishing Inc. Texas.
2. Klabunke, R.E., 2007. *Cardiovascular Physiology Concepts*, <http://www.cvphysiology.com/blood%20flow/bfo.htm>, diakses 24 Desember 2008
3. Husain, K., Mejai, J., Lalla, J., Kazim, Sh., 2004. Dose Response of Alcohol-induced Changes in BP, Nitric Oxide and Antioxidants in Rat plasma, *Pharmac Res* 51, 337-347.
4. Suresh, M.V., Kumar, S., Lal, J.J., Indira, M., 1998. Impact of Massive Ascorbic Acid Supplementation on Alcohol Induced Oxidative Stress in Guinea Pigs, *Toxicol Lett* 04, 221- 229.
5. Wijaya, A., 1997. Oksidasi LDL, Atherosklerosis dan Antioksidan, *Forum Diagnosticum No 3*. 1-15
6. Koop, D.R. 2006. Alcohol Metabolism's Damaging Effects on the Cell. *Alcohol Res Health* 29:274-280
7. Sun, H., Patel, K.P., and Mayhan, W.G. 2001. Tetrahydrobiopterin, a Cofactor for NOS, Improves endothelial Dysfunction During Chronic

- Alcohol Consumption, *Am J Physiol* 281: H1863-H1869
8. Pacher, P., Beckman, J.S., Liaudet, L., 2006. Nitric oxide and Peroxynitrite in Health and Disease, *Am J Physiol* 87: 315-424.
 9. Hornig, B., 2001. Comparative Effect of ACE Inhibitor and Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonism on Bioavailability of Nitric oxide in Patients with Coronary Artery Disease, *Circulation* 103:799
 10. Wambi-Kiessa and Katusic, Z.S., 1999. Inhibition of Copper/Zinc Superoxide Dismutase impairs NO mediated endothelium-dependent relaxations, *Am J Physiol* 76:H1043-H1048
 11. Kustyawati, M.R., Ramli, S., 2008. Pemanfaatan Hasil Tanaman Hias Rosela sebagai Bahan Minuman, <http://lemlit.unila.ac.id>, diakses 15 Februari 2009
 12. Galina, S.K., 2008. *Medicinal Plants-Hibiscus, Rosela*, <http://www.truestarhealth.com>, diakses 14 Februari 2009
 13. Maryani, H., Kristiana, L., 2008. *Khasiat dan Manfaat Rosela*, PT. Agromedia Pustaka, Jakarta
 14. Winarsi, H., 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*, Kanisius, Yogyakarta.
 15. Bernatova, I., Pechanova, O., Babal, P., Kysela, S., Sturtina, S., Andriantsitohaina, R., 2002, Wine Polyphenols Improve Cardiovascular Remodelling and Vascular Function in NO-deficient Hypertension, *Am J Physiol* 282: H942-H948
 16. Kumalaningsih, S., 2007. *Antioksidan, Sumber & Manfaatnya*, <http://www.azrl.com>, diakses 15 Februari 2009
 17. Sunarti, 2007. *Interaksi Poliformisme Genetik Metilentetrahidrofolat Reduktase dan Metabolisma Folat pada Hipertensi Esensial*, Program doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan, UGM, Yogyakarta
 18. Raitakari, A.T., Adams, M.R., McCredie, R.J., Griffiths, K.A., Stocker, R., Celemajer, D.S., 2000, Oral Vitamin C and Endothelial Function in Smokers: Short-term Improvement, but no Sustained Beneficial Effect, *J Am Coll Cardiol.* 35:1616-1621
 19. Ross, R., 1999. Atherosclerosis an Inflammatory Disease, *N Engl J Med* 340:115-126
 20. Hoeldtke, R.D., Bryner, K., McNeill, D.T., Hobbs, G.R., Baylis, C., 2003, Peroxynitrite versus Nitric oxide in Early Diabetes, *Am J Hyp* 16, 761-766
 21. Guyton, A.C., Hall, J.E., 2006. *Textbook of Medical Physiology*, 11th, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
 22. Soekirman, Atmawikarta, A., Latief, D., 1993. *AKG hasil Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi V*, www.gizi.net/pugs/PUGS-text1.doc diakses 1 Maret 2010
 23. Conteras, R.J., 1989, Difference in Perinatal NaCl Alters Blood Pressure Levels

- of Adult Rats, *Am J Physiol* 256:70-77.
24. Barbaro, P.S., Levenstein, B., Quinn, M.R., 1998, Diet-induced Change in NaCl Preference and Blood Pressure in Rats, *J Nut* 100: 1081-1088
25. Kusumawati, D., 2005. *Bersahabat dengan Hewan Coba*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
26. Zima T., Fialov, L., Mestek O., Janeboc, M., 2001. Oxidative Stress, Metabolisme of Ethanol and Alcohol-related Disease, *J Biomed* 8: 59-70
27. Vega, G.W., Roson, M.I., Bellver, A., Celentano, M.M., Riva, I.J., 1999. Nitric oxide and Superoxide Anion in Vascular Reactivity of Renovascular Hypertensive Rats, *Clin Exp Hypertens* 7(5): 817-835
28. Bohr, D.F., McIntyre M., Dominiczak, A.E., 1999. Endothelial Function in Hypertension; the Role of Superoxide Anion, *Hypertension* 34: 539-545
29. Tortora, G.J., Derrickson, B., 2006. *Principle of Anatomy and Physiology*, 11th, John Wiley & Sons, Inc., USA.
30. Fukai, T., 2007, Extracellular SOD Inactivation in High-Volume Hypertension, Role of Hydrogen Peroxide, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27:442
31. Gewaltig, M.T., Kojda, G., 2002, Vasoprotection by Nitric oxide: Mechanisms and Therapeutic Potential, *Cardiovasc Res* 2002 55(2):250-260
32. Shahab, A., 2003, *Tinjauan Pustaka : Disfungsi Endotel pada Diabetes Melitus*, <http://pusdiknakes.or.id/rsmh/artikel.php3?id=2> diakses 1 Maret 2010
33. Barbato, J.E., Tzeng, E., 2004. Nitric oxide and Arterial Disease, *J Vasc Surg* ,40: 187-193