PENGARUH KEBIASAAN MINUM KOPI
TERHADAP TEKANAN DARAH

Kajian Terhadap Peran Stres Oksidatif (F2 Isoprostan), Inflamasi (hsCRP), dan Disfungsi Endotel (ADMA)

EFFECTS OF HABITUAL COFFEE CONSUMPTION ON BLOOD PRESSURE

Role of Oxidative Stress (F2 Isoprostane), Inflammation (hsCRP), and Endothelial Dysfunction (ADMA)

ERIZAL SUGIONO

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2008

PENGARUH KEBIASAAN MINUM KOPI TERHADAP TEKANAN DARAH

Kajian Terhadap Peran Stres Oksidatif (F2 Isoprostan), Inflamasi (hsCRP), dan Disfungsi Endotel (ADMA)

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Konsentrasi Kimia Klinik

Disusun dan Diajukan Oleh

ERIZAL SUGIONO

kepada

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2008

TESIS

PENGARUH KEBIASAAN MINUM KOPI

TERHADAP TEKANAN DARAH

Kajian Terhadap Peran Stres Oksidatif (F2 Isoprostan), Inflamasi (hsCRP), dan Disfungsi Endotel (ADMA)

Disusun dan diajukan oleh

ERIZAL SUGIONO
Nomor Pokok P1505206005

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 24 Mei 2008
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasihat,

dr. Mansyur Arief, Sp.PK., PhD. Ketua	Dr. dr. Anwar Santoso, Sp.JP., FIHA. Anggota
Ketua Program Studi Biomedik	Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin
Prof.dr. Rosdiana Natsir, PhD.	Prof. Dr. dr. A. Razak Thaha, MSc.

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama	:	Erizal Sugiono
Nomor mahasiswa	:	P1505206005
Program studi	:	Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar – benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 Mei 2008

Yang menyatakan

Erizal Sugiono

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Esa yang telah memberikan berkat dan karunia-Nya yang tidak terhingga sehingga penulis dapat menyelesainya tesis ini.

Hipertensi telah menjadi masalah kesehatan yang penting dan prevalensinya terus meningkat. Berbagai pola makan dan gaya hidup sering dihubungkan dengan kejadian hipertensi, termasuk kebiasaan minum kopi. Kopi merupakan minuman yang sangat luas pemakaiannya, terutama karena memiliki efek stimulan. Sudah sejak lama kebiasan minum kopi diduga memiliki peranan dalam kejadian hipertensi. Berbagai penelitian yang sudah dilakukan memberikan hasil yang beragam. Penulis berharap hasil penelitian ini dapat memberikan pengetahuan baru mengenai hubungan antara kebiasaan minum kopi terhadap peningkatan tekanan darah beserta mekanisme yang melatarbelakanginya.

Banyak kendala yang dihadapi oleh penulis selama penulisan tesis ini, tetapi berkat bantuan dari berbagai pihak, pada akhirnya tesis ini dapat selesai pada waktunya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus ingin menghaturkan terima kasih kepada dr. Atie W. Soekandar, Ph.D., Sp.FK (alm), sebagai Ketua Komisi Penasihat terdahulu, dr. Mansyur Arief, Ph.D., Sp.PK. sebagai Ketua Komisi Penasihat dan Dr. dr. Anwar Santoso, Sp.JP., FIHA. sebagai Anggota Komisi Penasihat atas motivasi, bimbingan dan masukan yang telah diberikan, mulai dari pengembangan ide sampai dengan selesainya penulisan tesis ini.

Ucapan terima kasih secara khusus penulis sampaikan kepada Bapak Drs. Andi Wijaya, Ph.D. yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan S2, memberikan ide menarik yang mengawali penelitian ini, serta turut memberikan bimbingan dan saran–saran untuk tesis ini.

Terimakasih juga kepada Ibu Dra. Indirawati yang telah memfasilitasi penulis selama mengikuti pendidikan; kepada Ibu Nengah Udiani, Amd.K., SE. beserta seluruh tim Prodia Denpasar yang telah banyak membantu dalam perekrutan subjek penelitian dan penanganan sampel; kepada Bpk. Drs. Tommy Heryanto, MSi. beserta seluruh tim bagian pengembangan pemeriksaan Prodia Pusat yang telah banyak membantu dalam proses pengerjaan sampel; dan kepada Nina, Debby, Anna, Novi, Mbak Anita, Bpk. Agus serta semua teman-teman yang telah banyak memberikan bantuan selama penulis mengikuti pendidikan.

Ucapan terimakasih saya persembahkan kepada kedua orang tua dan Imelda yang dengan tulus terus membantu dan mendukung saya.

Kiranya hanya Tuhan yang Maha Pengasih yang akan mencurahkan banyak berkat dan kasih kepada semua pihak yang telah membantu saya selama pendidikan S2 hingga selesainya tesis ini. Semoga tesis ini dapat berguna bagi para pembaca dan pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 24 Mei 2008

Erizal Sugiono

ABSTRAK

ERIZAL SUGIONO. *Pengaruh Kebiasaan Minum Kopi Terhadap Tekanan Darah. Kajian Terhadap Peran Stres Oksidatif (F2 Isoprostan), Inflamasi (hsCRP) dan Disfungsi Endotel (ADMA)* (dibimbing oleh Mansyur Arief dan Anwar Santoso)

Kopi adalah minuman yang banyak dikonsumsi di dunia. Banyak penelitian telah dilakukan untuk melihat hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan peningkatan tekanan darah dan risiko kejadian PKV. Hasil penelitian tersebut sangat bervariasi sehinga masih menjadi perdebatan hangat sampai saat ini.

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan peningkatan tekanan darah serta untuk melihat mekanisme terjadinya apakah melalui stres oksidatif, inflamasi atau disfungsi endotel.

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan jumlah subyek 47 orang pria dewasa yang sehat. Dilakukan pengukuran tekanan darah dan pemeriksaan kafein, ADMA, hsCRP dan F2 isoprostan. Kebiasaan minum kopi diperoleh melalui pengisian kuisioner.
Tekanan darah sistolik dan diastolik tidak berkorelasi dengan kebiasaan minum kopi (r=0,03; P=864 dan r=0,18; P=0,281). Kebiasaan minum kopi berkorelasi dengan konsentrasi kafein (r=0,35; P=0,015) dan F2 isoprostan (r=0,4; P=0,005) tetapi tidak berkorelasi dengan ADMA (r=0,06;P=0,712) dan hsCRP (r=0,05; P=0,743). Tekanan darah sistolik dan diastolik lebih tinggi pada kelompok peminum kopi dibandingkan kelompok bukan peminum kopi (110,93 mmHg vs 108,13 mmHg dan 75,41 mmHg vs 72,08 mmHg). Kadar hsCRP lebih tinggi pada kelompok peminum kopi dibandingkan kelompok bukan peminum kopi (0,934 mg/L vs 1,397 mg/L).

Kebiasaan minum kopi tidak berkorelasi dengan peningkatan tekanan darah. Peminum kopi memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena PKV karena memiliki tekanan darah, konsentrasi hsCRP dan F2 isoprostan yang lebih tinggi.

ABSTRACT

ERIZAL SUGIONO. *Effects of Habitual Coffee Consumption on Blood Pressure. Role of Oxidative Stress (F2 Isoprostane), Inflammation (hsCRP) and Endothelial Dysfunction (ADMA)* (Supervised by Mansyur Arief and Anwar Santoso)

Coffee is widely consumed beverage in the world. Many research have examined the effects of coffee consumption on blood pressure and risk of cardiovascular disease. The results were inconsistent and still remain a subject of hot debate.

The aim of this study is to examine the relationship between the effects of coffee consumption on blood pressure and to examine the role of oxidative stress (F2 isoprostane), inflammation (hsCRP) and endothelial dysfunction (ADMA).

The study was a cross-sectional enrolled 47 healthy adults men. Blood pressure, caffeine, ADMA, hsCRP and F2 isoprostane were measured. Coffee consumption was assessed from a questionnaire.
Habitual coffee consumption has not significant correlation with systolic and diastolic blood pressure (r=0,03; P=864 and r=0,18; P=0,281). Habitual coffee consumption has significant correlation with caffeine concentrations (r=0,35; P=0,015) and F2 isoprostane (r=0,4; P=0,005) but not with ADMA (r=0,06;P=0,712) and hsCRP (r=0,05; P=0,743). Habitual coffee drinker shows higher systolic and diastolic blood pressure than non coffee drinker (110,93 mmHg vs 108,13 mmHg and 75,41 mmHg vs 72,08 mmHg). Habitual coffee drinker also has higher CRP level (0,934 mg/L vs 1,397 mg/L).

Habitual coffee consumption has no correlate with blood pressure. Coffee consumption increases risk of cardiovascular disease because coffee drinker has higher blood pressure, hsCRP and F2 isoprostane.

DAFTAR ISI

		halaman
PRAKATA		v
ABSTRAK		vii
ABSTRACT		viii
DAFTAR ISI		ix
DAFTAR TABEL		xii
DAFTAR GAMBAR		xiii
DAFTAR LAMPIRAN		xv
DAFTAR SINGKATAN		xvi
I	**PENDAHULUAN**	1
	A. Latar Belakang Masalah	1
	B. Perumusan Masalah	8
	C. Tujuan Penelitian	8
	1. Tujuan Umum	8
	2. Tujuan Khusus	9
	D. Manfaat Penelitian	9
	1. Untuk Pengembangan Ilmu	9
	2. Untuk Pengembangan Medik	9
II	**TINJAUAN PUSTAKA**	10
	A. Kopi, Kafein dan Tekanan Darah	10
	B. Pengaturan Tekanan Darah	16
	C. Disfungsi Endotel dan Nitrik Oksdia	22
	D. *Asymetric Dimethylarginine* (ADMA)	28

E. Inflamasi 32

F. Stres Oksidatif 36

G. Kerangka Teori 40

H. Kerangka Konsep 40

I. Variabel Penelitian 41

J. Hipotesis Penelitian 41

III METODE PENELITIAN 42

A. Rancangan Penelitian 42

B. Lokasi dan Waktu Penelitian 42

C. Populasi dan Subjek Penelitian 42

1. Kriteria Inklusi 43

2. Kriteria Eksklusi 43

3. Perhitungan Besar Sampel 43

D. Instrumen Pengumpul Data 44

E. Analisis Data 44

F. Definisi Operasional 45

G Alur Penelitian 49

IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 50

A. Hasil Penelitian 50

1. Gambaran umum hasil penelitian 50

2. Hubungan antara minum kopi dengan konsentrasi kafein 59

3. Hubungan antara tekanan darah dengan kebiasaan minum kopi, konsentrasi kafein, ADMA, F2 isoprostan dan hsCRP 59

4. Hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan kafein, ADMA, F2 isoprostan dan hsCRP 60

B. Pembahasan 62

1. Analisis hubungan kebiasaan minum kopi dengan kafein 63
2. Analisis hubungan kebiasaan minum kopi, kafein dan tekanan darah 65
3. Analisis hubungan kebiasaan minum kopi, kafein, tekanan darah dan ADMA 72
4. Analisis hubungan kebiasaan minum kopi, kafein, tekanan darah dan hs CRP 74
5. Analisis hubungan kebiasaan minum kopi, kafein, tekanan darah dan F2 isoprostan 76

V KESIMPULAN DAN SARAN 79

A. Kesimpulan 79

B. Saran 80

DAFTAR PUSTAKA 81

LAMPIRAN 91

DAFTAR TABEL

nomor		halaman
1.	Kandungan kafein	15
2.	Klasifikasi tekanan darah	19
3.	Perubahan gaya hidup dan tekanan darah	21
4.	Fungsi endotelium	22
5.	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan pengisian kuisioner	51
6.	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hasil pengukuran (berdasarkan 4 kategori peminum kopi)	52
7.	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hasil pengukuran (berdasarkan kategori peminum kopi dan bukan peminum kopi)	53
8.	Hubungan tekanan darah dengan kebiasaan minum kopi, kafein, ADMA, F2 isoprostan dan log hsCRP	60

DAFTAR GAMBAR

nomor		halaman
1.	Struktur kafein	10
2.	Metabolisme kafein	12
3.	Grafik efek kafein dan konsentrasi dalam darah	13
4.	Pengaturan tekanan darah	16
5.	Distribusi tekanan darah sistolik	19
6.	Fungsi pengaturan endotelium	24
7.	Nitrik Oksida	25
8.	NO dan disfungsi endotel	27
9.	Pembentukan ADMA dan SDMA	29
10.	Metabolisme ADMA	30
11.	Homosistein dan ADMA	31
12.	CRP, inflamasi dan aktivasi endotelium	34
13.	Mekanisme stres oksidatif dalam menyebabkan disfungsi endotel	38
14.	Perbedaan rerata usia (A), lingkar perut (B), dan abstinensia (C) pada kelompok bukan peminum kopi, peminum kopi ringan dan peminum sedang	54
15.	Perbedaan tekanan darah diastolik (A) sistolik (B) pada kelompok bukan peminum kopi, peminum kopi ringan dan peminum sedang	55
16.	Perbedaan konsentrasi ADMA (A) dan hsCRP (B) pada kelompok bukan peminum kopi, peminum kopi ringan dan peminum sedang	56
17.	Perbedaan konsentrasi F2 isoprostan pada kelompok bukan peminum kopi, peminum kopi ringan dan peminum sedang	57
18.	Kurva huruf U antara konsentrasi F2 isoprostan dengan kategori peminum kopi	57

19. Perbedaan konsentrasi kafein pada kelompok bukan peminum kopi, peminum kopi ringan dan peminum sedang 58

20. Perbedaan kafein pada kelompok peminum kopi instan dan peminum kopi tubruk 59

21. Hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan konsentrasi kafein 59

22. Hubungan antara F2 isoprostan dengan kebiasaan minum kopi 61

DAFTAR LAMPIRAN

nomor		halaman
1.	Naskah penjelasan untuk responden (subjek)	91
2.	Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat- kan penjelasan (*inform consent*)	94
3.	Posedur pemeriksaan ADMA	95
4.	Posedur pemeriksaan F2 isoprostan	98
5.	Posedur pemeriksaan kafein	101
6.	Kuisioner	103

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan keterangan
A_1R	*Adenosine A_1 Receptor*
$A_{2A}R$	*Adenosine A_{2A} Receptor*
ADMA	Asimetrik dimetilarginin
AT_1-R	*Angiotensin type 1 reseptor*, reseptor angiotensin tipe 1
BB	Berat Badan
BH_4	Tetrahidrobiopterin (BHT)
cGMP	*Cyclic Guanilyl Mono Phosphate*
CRP	*C- Reactive Protein*
CYP	*Cytochrom*
DDAH	*Dehydro Dimethyl Arginine Hydrolase*
DM	Diabetes Melitus
EDHF	*Endothelial Derived Hidropolazing Factor*
EDRF	*Endothelial Derived Realxing Factor*
ELISA	*Enzyme Linked Immunoassay*
eNOS	*Endothelial Nitric Oxide Synthase*
GDP	Glukosa Darah Puasa
H_2O_2	Hidrogen Peroksida
HDL	*High Density Lipoprotein*
HPLC	*High Performance Liquid Chromatography*
hsCRP	*High sensitive C-reactive protein*
ICAM-1	*Intracellular Adhesion Molecule – 1*
IDF	*International Diabetes Federation*
IL	*Interleukine*
IMT	Indeks Massa Tubuh
iNOS	*Inducible Nitric Oxide Synthase*

IsoPS	F2 isoprostan
JNC	*Joint National Committee*
LDL	*Low Density Lipoprotein*
L-NMMA	L- N. *Monomethyl arginine*
LP	Lingkar Perut
MCP-1	*Monocyte Chemotactic Protein-1*
mRNA	*Messenger Ribonucleic Acid*
NADPH	Nicotinamide
NF-??	*Nuclear Factor – Kappa Beta*
NO	*Nitric Oxide*
NOS	*Nitric Oxide Synthase*
PAI-1	*Plasminogen Activator Inhibitor Protein-1*
PKV	Penyakit Kardiovaskular
PMRT	*Protein Methylation Arginine Transferase*
ROS	*Reactive Oxygen Species*
SDMA	Simetrik Dimetil Arginin
sGS	*Soluble Guanylate Cyclase*
SSP	Sistem Saraf Pusat
TB	Tinggi Badan
TDD	Tekanan Darah Diastolik
TDS	Tekanan Darah Sistolik
TNF-?	*Tumor Necrosis Factor ?*
VCAM-1	*Vascular Cell Adhesion Molecule – 1*
VSMC	*Vascular Smooth Muscle Cell*
vWF	*von Willebrand Factor*
WHO	*World Health Organization*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hipertensi telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting. Prevalensi hipertensi di dunia mencapai 1 milyar orang. Diperkirakan setengah dari populasi orang berumur 60 – 69 tahun dan sepertiga populasi orang berumur di atas 70 tahun menderita hipertensi. Kematian yang berhubungan dengan hipertensi mencapai 7,1 juta pertahun (Chobanian AV, *et al*. 2003).

Berbagai macam pola makan dan gaya hidup sering dihubungkan dengan kejadian hipertensi. Berbagai penelitian membuktikan bahwa penderita hipertensi harus melakukan perubahan gaya hidup, seperti: diet untuk mengurangi berat badan, mengurangi konsumsi alkohol dan asupan garam, mengurangi kebiasaan merokok dan berolah raga secara teratur. Salah satu yang masih menjadi perdebatan adalah pengaruh kebiasaan minum kopi terhadap peningkatan tekanan darah (Chobanian AV, *et al*. 2003; Hamer M. 2006).

Kopi, bersama dengan teh dan air putih, merupakan minuman yang sangat luas pemakaiannya. Volume konsumsi kopi di Eropa dan Amerika Utara diperkirakan mencapai sepertiga dari konsumsi air putih. Pada tahun 2003, kopi menduduki peringkat keenam sebagai komoditas ekspor

agrikultur terbesar di dunia, setelah gandum, jagung, kedelai, minyak kelapa dan gula (Wikipedia, 2007).

Kualitas kopi (rasa, aroma, kandungan kafein) sangat tergantung pada jenis kopi, tempat tumbuh dan cara pengolahan. Kopi arabika (*Coffea arabica*) dikenal mempunyai rasa yang lebih enak dan kandungan kafein yang lebih sedikit. Sebaliknya, kopi robusta (*Coffea canefora/robusta*) rasanya lebih pahit, aroma lebih ringan dan kandungan kafein 40-50% lebih tinggi. Aroma kopi terbentuk pada saat biji kopi disangrai. Biji kopi mengandung sekitar 300 senyawa aromatik yang setelah disangrai menjadi sekitar 1000 macam. Aroma khas kopi sendiri diperkirakan berasal dari campuran 25 senyawa aromatik (Fujita P, 2007; Wikipedia, 2007).

Kopi mengandung berbagai macam senyawa aktif yang mempunyai efek menguntungkan maupun merugikan bagi sistem kardiovaskular. Senyawa diterpenoid (cafestol dan kahweol) yang larut dalam air panas diketahui dapat meningkatkan kadar kolesterol. Kopi juga mengandung asam klorogenik, flavonoid, melanoidin, dan berbagai macam senyawa larut lemak (furan, pyrol, maltol). Senyawa-senyawa tersebut mudah diserap dalam saluran pencernaan dan mempunyai efek sebagai antioksidan. Karena pemakaiannya yang luas, di banyak tempat, kopi bahkan menjadi sumber antioksidan utama (Cornelis MC, El-Sohemy A, 2007).

Kafein merupakan senyawa kimia dalam kopi yang paling terkenal dan dipergunakan secara luas pada semua populasi di dunia. Diperkirakan lebih dari 80-90% populasi orang dewasa mengkonsumsi makanan dan minuman yang mengandung kafein. Selain kopi, sumber utama kafein dalam makanan sehari-hari adalah teh. Sumber lain dengan kadar yang lebih kecil adalah minuman ringan (*soft drink*), cokelat, minuman berenergi dan minuman dalam kemasan yang ditambahkan kafein. Saat ini, kebiasaan minum kopi sudah menjadi bagian dari gaya hidup, sama seperti kebiasaan minum alkohol, merokok, serta minum minuman berkafein lainnya (Cornelis MC, El-Sohemy A. 2007; Fredholm BB, *et al*. 1999; Hartley TR, *et al*. 2000).

Kopi terutama banyak dikonsumsi karena memiliki efek stimulan. Pada awalnya, konsumsi kopi/kafein dalam kehidupan sehari-hari diketahui hanya memberikan sedikit dampak negatif terhadap kesehatan. Oleh karena itu, penggunaan kafein dalam masyarakat tidak dibatasi (Fredholm BB, *et al*. 1999).

Adanya beberapa laporan mengenai efek merugikan dari kafein terhadap sistem kardiovaskular membuat kandungan utama dalam kopi tersebut menjadi kandidat utama yang menghubungkan antara kebiasaan minum kopi dengan penyakit kardiovaskular (PKV) (Cornelis MC, El-Sohemy A. 2007).

Penelitian intensif mengenai pengaruh kebiasaan minum kopi terhadap peningkatan terhadap tekanan darah dan sebagai faktor risiko

penyakit kardiovaskular lainnya telah dimulai sekitar tiga dekade yang lalu. Penelitian-penelitian tersebut memberikan hasil yang tidak konsisten sehingga masih menjadi perdebatan yang hangat sampai saat ini (James JE. 2004; Mayorov DN. 2006).

Penelitian kohort pada umumnya tidak melaporkan adanya hubungan yang bermakna antara kebiasaan minum kopi dengan PKV. Penelitian Lopez-Garcia, *et al* (2006) terhadap 44.005 pria dan 84.488 wanita yang dipantau selama 14 dan 20 tahun, melaporkan bahwa tidak ada hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan peningkatan risiko terjadinya PKV. Penelitian Winkelmayer, *et al* (2005) terhadap 155.594 wanita di Amerika Serikat yang dipantau selama 12 tahun juga melaporkan tidak adanya hubungan antar kebiasaan minum kopi dengan peningkatan risiko terjadinya hipertensi (Cornelis MC, El-Sohemy A. 2007; Lopez-Garcia E, *et al*. 2006; Winkelmayer WC, *et al*. 2005).

Penelitian kasus-kontrol sebaliknya melaporkan adanya peningkatan risiko terjadinya PKV sebanding dengan jumlah kopi yang dikonsumsi. Meskipun hasilnya berbeda, baik penelitian kohort maupun kasus-kontrol sama-sama melaporkan adanya efek protektif dari meminum kopi dalam jumlah sedang. Penelitian Hamer, *et al* (2006) melaporkan bahwa tekanan darah kelompok orang peminum kopi lebih tinggi dibandingkan kelompok bukan peminum kopi (Cornelis MC, El-Sohemy A. 2007; Hamer M, *et al*. 2006).

Hasil kajian meta analisis terhadap 11 penelitian melaporkan bahwa kebiasaan minum kopi dapat meningkatkan tekanan darah sebesar 2,4 mmHg dan 1,2 mmHg masing-masing untuk tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD) (Hamer M. 2006). Hasil kajian meta analisis yang lebih besar terhadap 16 penelitian melaporkan adanya peningkatan TDS sebesar 2 mmHg dan TDD sebesar 0,73 mmHg (Noordzij M, *et al*. 2005). Penurunan tekanan darah sebesar 2 mmHg diketahui telah dapat menurunkan angka mortalitas akibat penyakit jantung koroner sebesar 7% dan akibat stroke sebesar 10% (James JE. 2004).

Pengaruh kafein terhadap tekanan darah diketahui lebih rendah bila dikonsumsi dalam bentuk kopi dibandingkan dalam bentuk pil. Hal tersebut diduga disebabkan oleh kandungan senyawa lain yang terdapat dalam kopi. Senyawa tersebut diduga turut berperan dalam menyebabkan hasil yang beragam mengenai efek kopi terhadap PKV dan hipertensi. Winkelmayer, *et al* (2005) menemukan korelasi positif antara risiko terjadinya hipertensi dengan minuman yang mengandung cola, tetapi tidak dengan kopi. Hal tersebut mengindikasikan bahwa ada senyawa dalam kopi yang memiliki efek protektif (Cornelis MC, El-Sohemy A. 2007Winkelmayer WC, *et al*. 2005).

Keseimbangan antara kandungan antioksidan dan prooksidan dalam kopi (dalam kopi terkandung lebih dari 2000 macam senyawa)

kemungkinan adalah faktor penting yang menyebabkan inflamasi dan meningkatkan tekanan darah (Mayorov DN. 2006).

Beberapa mekanisme telah diajukan untuk menjelaskan hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan terjadinya PKV. Mekanisme tersebut juga memasukkan pengaruh kopi terhadap tekanan darah, kolesterol darah, kadar homosistein, stres oksidatif dan inflamasi (Cornelis MC, El-Sohemy A. 2007).

Inflamasi kronik tingkat rendah (*low-grade systemic inflammation*) yang diketahui berperan dalam patofisiologis terjadinya PKV dan hipertensi, baru-baru ini sering dihubungkan dengan kebiasaan minum kopi. Dari dua penelitian terakhir dilaporkan bahwa kafein menyebabkan peningkatan kadar penanda inflamasi (IL-6 dan C-reactive protein/CRP) pada orang normal dan penderita hipertensi. Sebaliknya pada penelitian lain melaporkan bahwa kebiasaan minum kopi dapat mencegah terjadinya inflamasi dan oleh karenanya dapat mengurangi risiko terjadinya PKV (Hamer M, *et al*. 2006; Mayorov DN. 2006).

Kejadian inflamasi erat hubungannya dengan stres oksidatif. Kopi diketahui dapat menurunkan konsentrasi ?-glutamil transpeptidase, suatu penanda stres oksidatif. Pemberian kopi yang sudah dihilangkan kandungan hidroksihidrokuinon (komponen prooksidan) pada tikus memperlihatkan efek antihipertensi, memperbaiki bioavailabilitas nitrit oksida (NO) dan memperbaiki fungsi endotelium (Andersen LF, *et al*. 2006; Hamer M. 2006).

Penelitian Papamichael, *et al* (2005). melaporkan bahwa pemberian kopi/kafein secara akut dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi endotelium. Kafein dapat menginhibisi enzim sGS (*soluble Guanylate Cyclase*) sehingga pada akhirnya menghambat konversi GTP menjadi cGMP. cGMP adalah *second messenger* dari L-Arginin/NO. Menurunnya konsentrasi cGMP menyebabkan fungsi NO dalam menyebabkan dilatasi endotelium berkurang (Papamichael CM. *et al*. 2005).

Penelitian Hamer, *et al* (2006) melaporkan bahwa kebiasaan minum kopi berkorelasi positif dengan von Willebrand Factor (vWF) pada orang yang mengalami tekanan mental. Meskipun demikian, mekanisme yang melatarbelakangi peningkatan kadar vWF tersebut masih perlu dipelajari lebih lanjut (Hamer M, *et al*. 2006; Mayorov DN. 2006).

Pengaruh kopi dalam meningkatkan kadar kolesterol darah secara tidak langsung dianggap sebagai salah satu mekanisme terjadinya PKV. Efek tersebut terutama disebabkan oleh senyawa diterpen yang banyak terdapat dalam minuman kopi yang tidak disaring. Efek kopi terhadap kolesterol berbanding lurus dengan jumlah kopi yang dikonsumsi (Cornelis MC, El-Sohemy A. 2007; Jee SH, *et al*. 2001).

Beberapa penelitian potong lintang terbaru melaporkan adanya korelasi positif antara kebiasaan minum kopi dengan penanda inflamasi dan gangguan fibrinolisis, termasuk IL-6, CRP, TNF-a, dan PAI-1 (Cornelis MC, El-Sohemy A. 2007).

Mekanisme yang dapat menjelaskan hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan dengan penanda inflamasi, hiperkoagulasi, serta fungsi dinding pembuluh darah masih perlu dipelajari lebih lanjut (Hamer M, *et al*. 2006).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka beberapa rumusan masalah, dapat diajukan antara lain :

1. Apakah kebiasaan minum kopi berhubungan dengan peningkatkan tekanan darah?
2. Apakah kebiasaan minum kopi berhubungan dengan peningkatan tekanan darah melalui stres oksidatif (F2 isoprostan) ?
3. Apakah kebiasaan minum kopi berhubungan dengan peningkatan tekanan darah melalui inflamasi (hsCRP) ?
4. Apakah kebiasaan minum kopi berhubungan dengan peningkatan tekanan darah melalui disfungsi endotel (ADMA) ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui mekanisme terjadinya peningkatan tekanan darah pada peminum kopi, apakah melalui Stres Oksidatif, Inflamasi, atau Disfungsi Endotel.

2. Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan peningkatan tekanan darah melalui mediator stres oksidatif (F2 isoprostan).
2. Menilai hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan peningkatan tekanan darah melalui mediator inflamasi (hsCRP).
3. Menilai hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan peningkatan tekanan darah melalui mediator disfungsi endotel (ADMA).

D. Manfaat Penelitian

1. Untuk Pengembangan Ilmu

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pemahaman mengenai peranan stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi endotel terhadap terjadinya peningkatan tekanan darah pada peminum kopi.

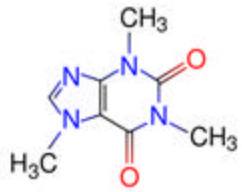
2. Untuk Pengembangan Medik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pemahaman tentang kebiasaan meminum kopi sebagai salah satu faktor risiko terjadinya peningkatan tekanan darah dan penyakit kardiovaskuler.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kopi, Kafein dan Tekanan Darah



Gambar 1. Struktur kafein

Kafein (1,3,7 trimetilxantin) (Gambar 1) merupakan bahan stimulan yang paling banyak dikonsumsi. Hampir semua kafein yang dikonsumsi berasal dari makanan dan minuman, terutama kopi dan teh. Kafein dan derivat xantin lainnya memiliki efek merangsang sistem syarat pusat (SSP), menimbulkan diuresis, meningkatkan sekresi lambung, dan melemaskan otot polos, terutama otot bronkus (Fredholm BB, *et al*. 1999; Sunaryo R. 1987).

Perangsangan pada SSP menimbulkan perasaan tidak mengantuk, tidak begitu lelah, serta daya pikir lebih cepat dan lebih jernih, tetapi sebaliknya kemampuan koordinasi otot, ketepatan waktu dan ketepatan berhitung berkurang. Efek tersebut timbul pada pemberian kafein 85-250 mg (setara 1–3 cangkir kopi). Bila dosis pemberian kafein ditinggikan dapat menyebabkan gugup, gelisah, insomnia, tremor, hiperestesia dan kejang (Sunaryo R. 1987).

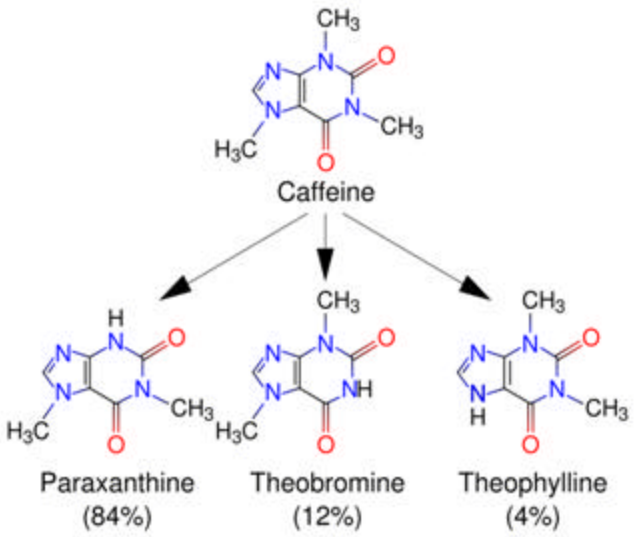
Kadar rendah kafein dalam plasma akan menurunkan denyut jantung. Sebaliknya kadar yang tinggi dapat menyebabkan takikardia, bahkan pada individu yang sensitif dapat menyebakan aritmia. Aritmia juga dapat dialami oleh orang yang minum kafein berlebihan. Pemberian kafein dalam dosis terapi dapat meningkatkan pelepasan katekolamin yang berefek pada peningkatan tekanan darah (Sunaryo R. 1987).

Kafein dapat merangsang pusat vasomotor dan perangsangan langsung miokardium menyebabkan kenaikan tekanan darah. Sebaliknya perangsangan pusat vagus dan adanya vasodilatasi menyebabkan penurunan tekanan darah. Resultante kedua efek yang bertentangan tersebut biasanya berupa sedikit kenaikan tekanan darah, tidak lebih dari 10 mmHg. Kafein juga diketahui dapat meningkatkan aktivitas renin (Sunaryo R. 1987).

Kafein diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral, sekitar 99% sudah diabsorpsi dalam waktu 45 menit. Kadar puncak tercapai antara 15–120 menit setelah pemberian. Eliminasi terutama melalui metabolisme di hati. Sebagian besar dieksresi bersama urin dalam bentuk metilxantin. Waktu paruh kafein antara 2,5–4,5 jam dan dapat meningkat pada wanita hamil tua, wanita yang menggunakan pil kontrasepsi dan menderita sirosis. Waktu paruh dapat berkurang 30–50% pada perokok (Fredholm BB, *et al.* 1999; Sunaryo R. 1987).

Metabolisme kafein terutama berlangsung di hati dengan perantaraan enzim Cytochrom P-450 (CYP 1A2). Enzim CYP 1A2

berperan dalam 95% metabolisme kafein dalam hati. Metabolit utama adalah paraxantin (84%), teobromin (12%), teoflin (4%) (Gambar 2). Teophilin 3–5 kali lebih poten sebagai inhibitor reseptor Adenosin A_1 dan A_{2A}, sedangkan paraxantin memiliki potensi hampir sama dengan kafein (Fredholm B B, *et al.* 1999; Sunaryo R. 1987; Wikipedia. 2007).

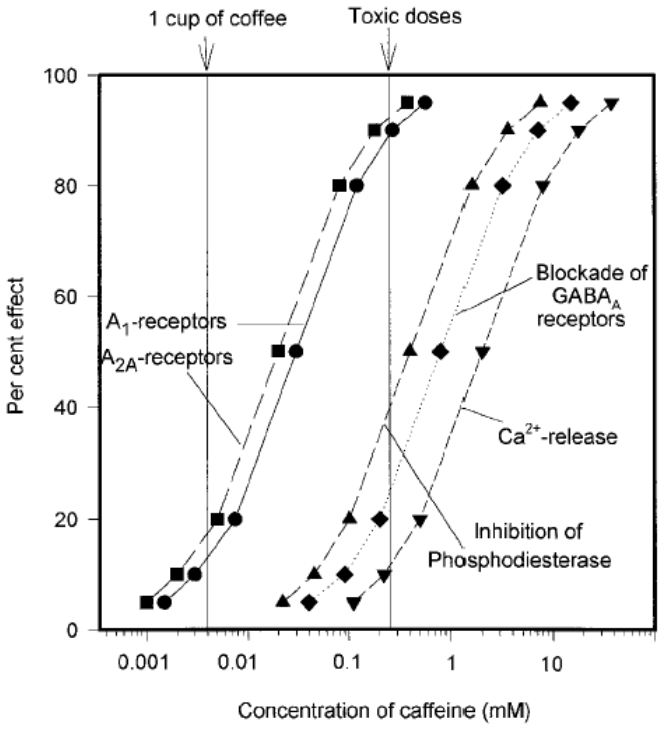


Gambar 2. Metabolisme kafein (Wikipedia, 2007).

Struktur molekul kafein mirip dengan struktur adenosin dan dapat berikatan dengan reseptor adenosin tanpa menimbulkan efek, dengan demikian kafein dapat bertindak sebagai antagonis dari adenosin (James JE. 2004; Wikipedia. 2007).

Adenosin adalah neuromodulator dan berikatan dengan protein G. Reseptor adenosin ada 4 macam: A_1, A_{2A}, A_{2B}, dan A_3. Aktivasi reseptor A_{2B} dan A_3 memerlukan konsentrasi kafein dalam dosis tinggi (di atas dosis toksik) sehingga diperkirakan efeknya terhadap kesehatan sangat

kecil. Sebaliknya, aktivasi reseptor A_1 dan A_{2A} sudah terjadi pada konsentrasi terapi (Gambar 3). Reseptor A_1 (A_1R) berikatan dengan protein G_i dan berperan sebagai inhibitor enzim adenil siklase. Reseptor A_{2A} ($A_{2A}R$) berikatan dengan protein G_s dan berperan untuk mengaktivasi enzim adenil siklase serta produksi cAMP (Brown RD, *et al.* 2006; Fredholm BB, *et al.* 1999; Vougeois JM. 2002).



Gambar 3. Grafik efek kafein dan konsentrasi dalam darah. (Fredholm BB, *et al.* 1999).

A_1R berperan dalam pengaturan pelepasan renin dari sel juxtaglomerular. Agonis A_1R menurunkan pelepasan renin sedangkan antagonis A_1R meningkatkan pelepasan renin. Penghambatan A_1R secara kronis dapat meningkatkan kadar renin dalam darah yang

berakibat pada peningkatan tekanan darah. Pengaruh kafein dalam peningkatan tekanan darah diduga kuat karena fungsi kafein sebagai antagonis adenosin dan menyebabkan efek vasokonstriksi pembuluh darah perifer (Brown RD, *et al*. 2006; James JE. 2004; Noordzij M. 2005).

$A_{2A}R$ berperan dalam pengaturan fungsi platelet. Agonis $A_{2A}R$ berperan dalam agregasi platelet sedangkan antagonis $A_{2A}R$ menghambat agregasi platelet. Kebiasaan minum kopi dalam waktu lama dapat meningkatkan jumlah dan afinitas (*upregulasi*) $A_{2A}R$ (Varani K, *et al*. 2000).

Efek stimulan kafein tergantung dari kadar kafein dalam plasma. Kenaikan tekanan darah yang terjadi pada setiap penambahan konsumsi kopi (cangkir) berbanding terbalik dengan jumlah kopi yang sudah dikonsumsi. Hal tersebut berarti kenaikan tekanan darah yang terjadi setelah meminum kopi pada cangkir yang kedua atau ketiga akan lebih rendah dibandingkan saat meminum kopi pada cangkir yang pertama. Efek tersebut terjadi karena reseptor adenosin yang ada sudah jenuh dengan konsentrasi kafein dari kopi yang dikonsumsi pertama kali (James JE. 2004).

Kafein yang dikonsumsi setiap hari hanya menyebabkan efek toleransi secara parsial. Kafein tetap memberikan pengaruh peningkatan tekanan darah, baik pada populasi yang tidak terbiasa minum kopi, peminum ringan, sedang atau pun berat (James JE. 2004; Lovallo WR, *et al*. 2004).

Kandungan kafein dalam masing-masing minuman berbeda-beda (Tabel 1). Kandungan kafein dalam kopi sangat tergantung dari cara pengolahan biji kopi dan cara pembuatan kopi (minuman) itu sendiri (Cornelis MC, El-Sohemy A. 2007; Hamer M. 2006).

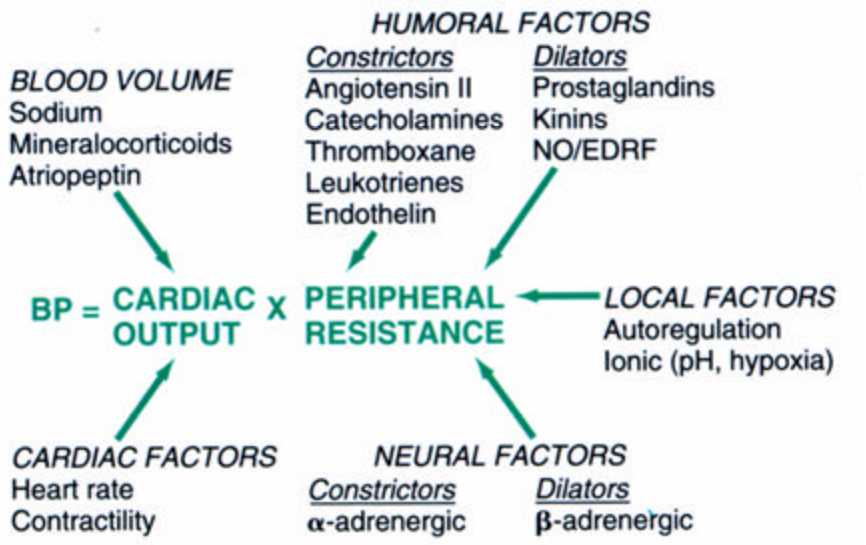
Tabel 1. Kandungan kafein (Fredholm BB, *et al.* 1999).

Product	Volume or weight	Caffeine content
		mg
Roasted and ground coffee		
Percdated	150 ml	40 – 170
Drip	150 ml	60 – 180
Decaffeinated	150 ml	2 – 5
Instant coffee		
Caffeinated	150 ml	40 – 180
Decaffeinated	150 ml	2 – 8
Tea		
Bagged	150 ml	28 – 44
Leaf	150 ml	30 – 48
Instant	150 ml	24 – 50
Iced	150 ml	28 – 32
Cocoa	150 ml	2 – 7
Chocolate bar		
Milk	28 g	1 – 15
Sweet	28 g	5 – 36
Dark	28 g	5 – 35
Baking chocolate	28 g	18 – 118
Soft drinks		
Regular cola	180 ml	15 – 24
Caffeine-free cola	180 ml	0
Diet cola	180 ml	13 – 29

Kebiasaan minum kopi telah menjadi bagian dari gaya hidup dan biasanya juga diikuti dengan kebiasaan merokok, mengkonsumsi alkohol, dan gaya hidup lain. Tingkat konsumsi kafein di berbagai negara sangat bervariasi. Diperkirakan tingkat konsumsi rata-rata dunia adalah 70-76 mg/orang/hari, tetapi dapat mencapai 210-238 mg/hari di Amerika dan Kanada, serta lebih dari 400 mg/hari di Swedia dan Finlandia (Cornelis MC, El-Sohemy A. 2007; Fredholm BB, *et al*. 1999).

B. Pengaturan Tekanan Darah

Mekanisme pengaturan tekanan darah merupakan suatu sistem yang sangat kompleks dan dipengaruhi oleh interaksi berbagai macam faktor seperti genetik, lingkungan dan faktor demografik (Gambar 4). Interaksi antar berbagai macam faktor tersebut akan mempengaruhi keseimbangan antara curah jantung dan tahanan perifer (Beevers G, *et al*. 2001; Schoen FJ. 2005).



Gambar 4. Pengaturan tekanan darah (Schoen FJ. 2005).

Curah jantung (volume total darah yang dipompa oleh jantung dalam setiap siklus) ditentukan oleh 3 variabel: volume akhir diastolik, kontraktilitas miokardium dan denyut jantung. Volume akhir diastolik adalah volume darah pada ventrikel sebelum kontraksi jantung dan volume tersebut dipengaruhi oleh tekanan pada vena. Tekanan vena

sendiri tergantung pada volume darah dalam sirkulasi dan kontraktilitas otot polos dimana keduanya dipengaruhi oleh sistem saraf simpatis. Kontraktilitas miokardium dan denyut jantung juga dipengaruhi oleh sistem saraf simpatis (Guyenet PG. 2006; Schoen FJ. 2005).

Tahanan perifer ditentukan pada tingkatan arterioles dan sangat dipengaruhi oleh sistem saraf dan hormonal. Tekanan darah tergantung pada perubahan ukuran lumen pembuluh darah akibat sel otot polos berkontraksi (vasokonstriksi) atau berelaksasi (vasodilatasi). Tekanan darah normal mencerminkan keseimbangan antara vasokonstriksi (angiotensin II, katekolamin, endotelin) dan vasodilatasi (kinin, prostaglandin, NO) (Schoen FJ, Cotran RS. 2003; Schoen FJ. 2005; Touyz RM. 2003).

Berbagai sistem fisiologis tubuh berperan dalam pengaturan tekanan darah dan masing-masing saling berinteraksi secara kompleks. Sistem tersebut adalah sistem baroreseptor yang mendeteksi perubahan tekanan dalam pembuluh darah; peptida natriuretik yang dihasilkan oleh otak dan jantung sebagai respon perubahan tekanan; sistem renin-angiotensin-aldosteron yang mempengaruhi volume darah; sistem kinin-kallikrein yang mempengaruhi hemostasis garam di ginjal; sistem saraf adrenergik yang mempengaruhi denyut dan kontraksi jantung; dan berbagai bahan yang dihasilkan oleh dinding pembuluh darah yang menyebabkan vasodilatasi dan vasokonstriksi (Lifton RP, Gharavi AG. 2001).

Tekanan darah sehari-hari sangat bervariasi, tetapi selama 24 jam tekanan darah dijaga dengan sangat ketat agar perfusi darah kesemua jaringan dapat berjalan dengan baik. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung lama (kronis) dikenal dengan istilah hipertensi (Guyenet PG. 2006).

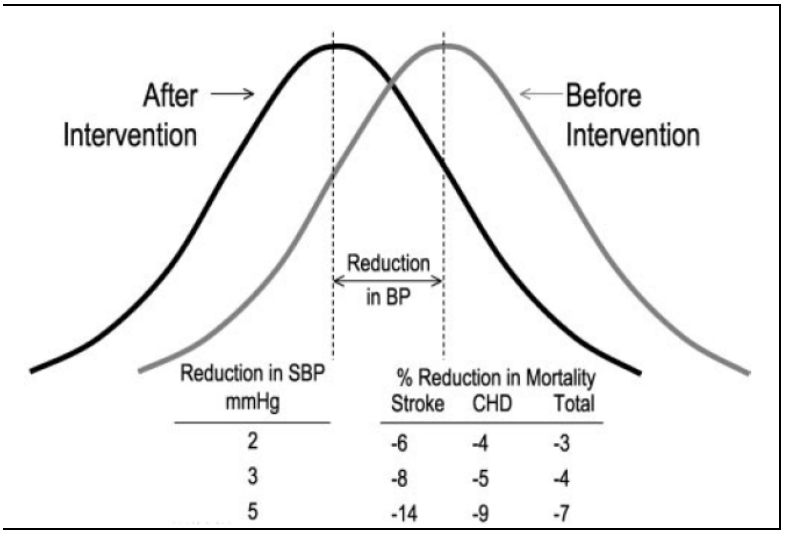
Hipertensi telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting. Prevalensi hipertensi di dunia diperkirakan mencapai 1 milyar orang. Kematian yang berhubungan dengan hipertensi mencapai 7,1 juta pertahun. WHO melaporkan bahwa tekanan darah yang suboptimal bertanggung jawab terhadap 62% kasus penyakit serebrovaskular dan 49% penyakit iskemia. Angka kematian akibat iskemia dan stroke meningkat dua kali lipat pada setiap peningkatan TDS sebesar 20 mmHg dan TDD sebesar 10 mmHg (Chobanian AV, *et al*. 2003).

Diagnosis hipertensi ditegakkan bila hasil rata-rata dari 2 kali pengukuran TDD pada 2 kesempatan yang berbeda atau lebih memberikan hasil ? 90 mmHg; atau bila hasil rata-rata dari beberapa kali pengukuran TDS pada 2 kesempatan yang berbeda atau lebih memberikan hasil ? 140 mmHg. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC 7 (Tabel 2) ditetapkan berdasarkan hasil rata-rata dari 2 kali atau lebih pengukuran tekanan darah yang dilakukan pada posisi duduk dan dilakukan pada 2 atau lebih kesempatan yang berbeda (Carretero OA, Oparil S. 2000; Chobanian AV, *et al*. 2003).

Tabel 2. Klasifikasi tekanan darah (JNC 7)

Klasifikasi	TDS (mmHg)		TDD (mmHg)
Normal	< 120	dan	< 80
Pre-Hipertensi	120 – 139	atau	80 – 89
Hipertensi Tahap 1	140 – 159	atau	90 – 99
Hipertensi Tahap 2	? 160	atau	? 100

Peningkatan tekanan darah merupakan faktor risiko independen terjadinya PKV. Semakin tinggi tekanan darah maka semakin tinggi kemungkinan terjadinya serangan jantung, gagal jantung, stroke dan penyakit ginjal. Diperkirakan setiap penurunan tekanan darah sebesar 5 mmHg dapat menurunkan angka kematian akibat stoke sebesar 14%, akibat penyakit jantung sebesar 9% dan secara total dapat menurunkan angka kematian sebesar 7% (Gambar 5) (Chobanian AV, *et al*. 2003).



Gambar 5. Distribusi tekanan darah sistolik (Chobanian AV, *et al*. 2003)

Patofisiologi dari hipertensi sendiri belum begitu jelas. Dari semua kasus hipertensi, 5% termasuk hipertensi sekunder dan 95% termasuk kasus hipertensi primer (hipertensi idiopatik/essensial). Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang sudah diketahui dengan jelas penyebabnya, biasanya berhubungan dengan penyakit pada ginjal (*primary aldosteronism*, sindroma cushing, phaeochromacytoma) dan penyempitan arteri pada ginjal (adanya plak ateroma). Hipertensi primer adalah hipertensi yang penyebabnya belum jelas (Schoen FJ. 2005).

Berbagai perubahan fisiologi dalam tubuh diketahui berperan dalam menyebabkan hipertensi primer. Perubahan tersebut antara lain perubahan hemostasis sodium di ginjal, overekspresi sistem adrenergik, disfungsi endotel, hipertropi pembuluh darah, inflamasi sistemik, penurunan kapasitas fibrinolitik dan stres oksidatif (Wang TJ, *et al*. 2007).

Hipertensi primer sendiri merupakan hasil interaksi antara berbagai faktor lingkungan dan genetik. Faktor lingkungan yang berperan antara lain asupan tinggi sodium dan alkohol, kelebihan berat badan, stres, kurang olah raga, serta kekurangan asupan buah-buahan, sayuran dan potasium. Data dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa faktor genetika berperan sebesar 30% dalam meyebabkan variasi tekanan darah (Chobanian AV, *et al*. 2003; Marteu JB, *et al*. 2005).

Berbagai penelitian membuktikan bahwa penderita hipertensi harus melakukan perubahan gaya hidup, seperti diet untuk mengurangi berat badan, mengurangi konsumsi alkohol dan asupan garam, mengurangi

kebiasaan merokok dan berolah raga secara teratur. Perubahan gaya hidup diketahui dapat menurunkan tekanan darah, mencegah/menunda terjadinya hipertensi, meningkatkan efikasi obat antihipertensi, dan menurunkan risiko tenjadinya PKV (Tabel 3). Salah satu yang masih menjadi perdebatan adalah pengaruh kebiasaan minum kopi terhadap peningkatan tekanan darah (Chobanian AV, *et al*. 2003; Hamer M. 2006).

Tabel 3. Perubahan gaya hidup dan tekanan darah
(Chobanian AV, *et al*. 2003)

Modification	Recommendation	Approximate SBP Reduction (Range)+
Weight reduction	Maintain normal body weight (body mass index 18.5–24.9 kg/m^2).	5–20–mm Hg/10 kg[92,93]
Adopt DASH eating plan	Consume a diet rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products with a reduce content of saturated and total fat	8–14 mm Hg[94,95]
Dietary sodium reduction	Reduce dietary sodium intake to no more than 100 mmol per day (2.4 g sodium or 6 g sodium chloride).	2–8 mm Hg[94-96]
Physical activity	Engage in regular aerobic physical activity such as brisk walking (at least 30 minutes per day, most days of the week).	4–9 mm Hg[97,98]
Moderation of alcohol consumption	Limit consumption to no more than 2 drinks (eg. 24 oz beer, 10 oz wine, or 3 oz 80-proof whiskey) per day in most men and to no more than 1 drinks per day in women and lighter-weight persons.	2–4 mm Hg[99]

DASH indicates Dietary Approaches to Stop Hypertension.
* For overall cardiovascular risk reduction, stop smoking.
+ The effects of implementing these modifications are dose- and time- dependant and could be greater for some individuals.

C. Disfungsi Endotel dan Nitrik Oksida

Endotelium adalah suatu lapisan tunggal sel endotel yang melapisi lumen semua pembuluh darah. Keutuhan fungsi dan struktur endotelium sangat penting bagi hemostatis pembuluh darah. Endotelium merupakan jaringan yang memiliki banyak fungsi, baik fungsi sintesis maupun metabolisme (Tabel 4). Endotelium juga berperan aktif dalam interaksi antara darah dengan jaringan (Schoen FJ, Cotran RS. 2003).

Tabel 4. Fungsi endotelium (Schoen FJ. 2005)

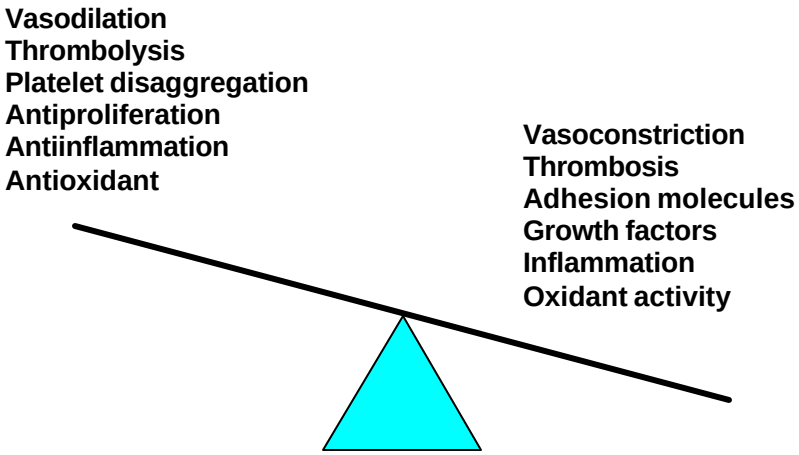
Maintenance of Permeability Barrier
Elaboration of Anticoagulant, Antithrombotic, Fibrinolytic Regulators
Prostacyclin Thrombomodulin Heparin-like molecules Plasminogen activator
Elaboration of Prothrombotic Molecules
Von Willebrand factor *Tissue factor* *Plasminogen activator inhibitor*
Extracelluler Matrix Production (collagen, proteoglycans)
Modulation of Blood Flow and Vascular Reactivity
Vasoconstrictors: Endothelin, ACE *Vasodilators: NO, Prostacyclin*
Regulation of Inflammation and Immunity
IL-1, IL-6, chemokins *Adhesion molecules: VCAM-1, ICAM, E-selectin, P-selectin* *Histocompatibility antigens*
Regulation of Cell Growth
Growth stimulators: PDGF, CSF, FGF *Growth inhibitors: heparin, TGF-?*
Oxidation of LDL

Endotelium dapat berfungsi sebagai suatu *compatible barrier* pelindung antara seluruh jaringan dengan aliran darah. Endotelium juga berfungsi sebagai penyaring dua arah untuk makromolekul dan gas darah dari jaringan ke darah atau sebaliknya. Lokasi endotelium yang strategis memungkinkannya untuk ”merasakan” perubahan kekuatan hemodinamik dan signal tekanan darah, serta memberi ”respon” dengan melepaskan sejumlah zat – zat autokrin dan parakrin yang dapat mengatur agregasi trombosit, koagulasi, fibrinolisis dan tekanan pembuluh darah. Keseimbangan pelepasan faktor – faktor bioaktif inilah yang memfasilitasi keseimbangan vaskular (Szmitko PE, 2003; Verma S, *et al.* 2003).

Endotelium adalah organ yang dinamis dan secara alami memiliki kemampuan antiadhesif dan antikoagulan. Sebagai respon terhadap kerusakan jaringan, endotelium dapat mendorong terjadinya koagulasi, perekrutan dan pelekatan leukosit. Endotelium dapat berikatan dengan limfosit melalui suatu molekul adhesi di permukaan sel. Molekul-molekul adhesi terdiri dari banyak jenis protein dan reseptor yang mengatur berbagai macam fungsi, seperti embriogenesis, pertumbuhan dan diferensiasi sel serta proses inflamasi (Deem TL. 2004; Mulvihill NT, *et al.* 2002).

Terminologi disfungsi endotel dipakai untuk menggambarkan suatu keadaan berkurangnya produksi/bioavailabilitas NO dan/atau ketidakseimbangan antara faktor-faktor relaksasi dengan faktor-faktor kontraksi endothelium (Gambar 6). Pada keadaan disfungsi endotel,

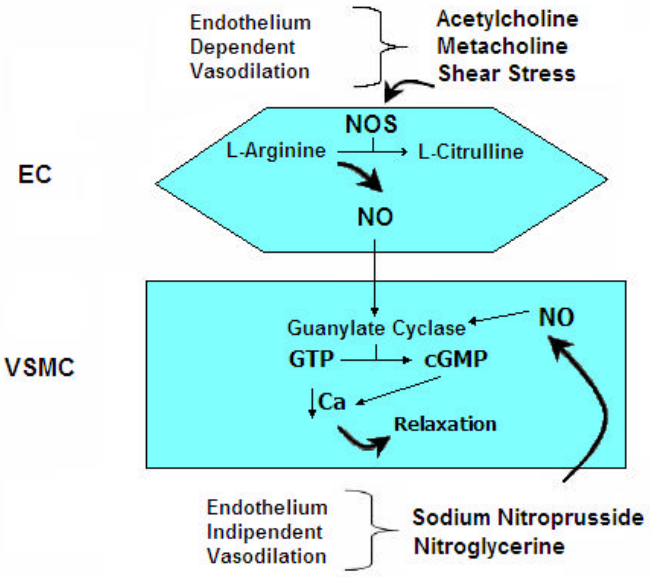
pembuluh darah cenderung mengalami vasokonstriksi, meningkatnya pelekatan leukosit, aktivasi platelet, mitogenesis, pro-oksidatif, trombosis, gangguan pembekuan darah, inflamasi dan aterosklerosis (Szmitko P, *et al.* 2003; Verma S, *et al*. 2003).



Gambar 6. Fungsi pengaturan endotelium (Esper RJ, *et al*. 2006)

NO adalah kunci dari faktor relaksasi endotelium (vasodilatasi) yang memainkan peran utama dalam pengaturan tekanan darah dan aktivitas vaskular. NO bekerja untuk mengimbangi faktor–faktor kontraksi endotelium seperti angiotensin II dan endotelin-1. Selain sebagai vasodilator, NO juga berfungsi untuk mengurangi permeabilitas endothelium, melindungi endothelium dari kerusakan, mencegah agregasi trombosit, oksidasi lemak, inflamasi dan trombosis. Fungsi lain dari NO adalah menghambat pelekatan leukosit ke endothelium dan menjaga sel otot polos vaskular untuk tetap dalam keadaan nonproliferasi (Esper RJ, *et al*. 2006; Szmitko P, *et al.* 2003; Verma S, *et al.* 2003).

NO adalah gas yang sangat volatile, tersebar di seluruh jaringan tubuh dan disintesis dari L-Arginin di bawah pengaruh enzim NO Sintase (NOS). NO memiliki berat molekul rendah dan bersifat lipofilik sehingga dapat dengan mudah berdifusi melewati membran sel. NO dapat melewati intima dan mencapai sel otot polos (*vascular smooth muscle cell* - VSMC) serta me-nitrasilasi gugus hem dari guanilat siklase. Nitrasilasi menyebabkan GTP terdegradasi menjadi cGMP. cGMP terlibat dalam pengaturan Ca^{2+} di sitosol dan menyebabkan sel otot polos ber-relaksasi/vasodilatasi (Gambar 7) (Caballero AE. 2003; Esper RJ, *et al.* 2006).



Gambar 7. Nitrik Oksida (Caballero AE. 2003)

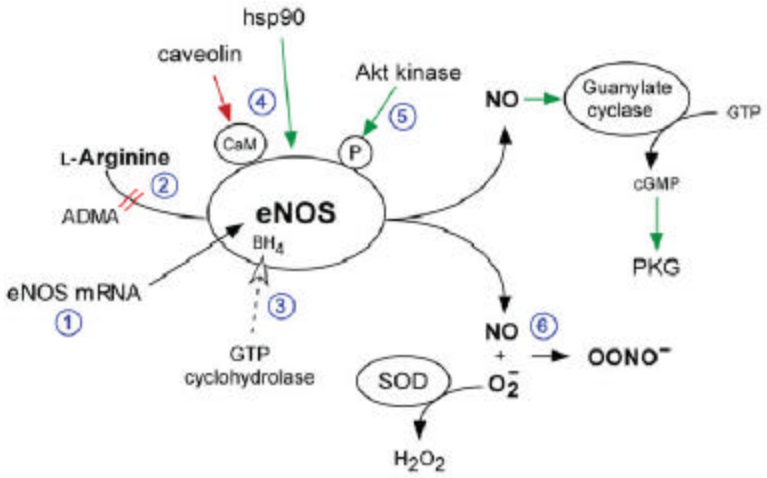
Pelepasan NO ke dalam sirkulasi terutama disebabkan oleh *shear stress*. *Shear stress* menyebabkan peningkatan kecepatan peredaran darah dan diikuti dengan adanya vasodilatasi yang sebanding dengan

jumlah NO yang dilepaskan endothelium (*endothelium dependent vasodilatation*). *Shear stress* juga dapat merangsang terbukanya K^+ *channels* sehingga terjadi hiperpolarisasi, peningkatan asupan Ca^{2+} dan aktivasi enzim NOS-III yang akan menghasilkan NO. NO yang dihasilkan menyebabkan vasodilatasi sel otot polos (*endothelium independent vasodilatation*) (Esper RJ, *et al.* 2006).

Berbagai faktor risiko PKV, seperti: hipertensi, diabetes dan hiperkolestrolemia, dapat merusak pertahanan endotelium dan menurunkan kadar NO dalam sirkulasi. Hiperkolesterolemia dapat meningkatkan pelekatan leukosit ke endotelium. LDL teroksidasi dapat menyebabkan aktivasi endotelium dan menurunkan konsentrasi NO intraseluler. Angiotensin II dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah, meningkatkan sintesis *reactive oxygen species* (ROS), meningkatkan ekspresi interleukin-6 (IL-6) dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan upregulasi *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1). CRP juga dapat menyebabkan disfungsi endotel karena dapat menekan produksi NO. Dari berbagai penelitian membuktikan bahwa risiko terjadinya disfungsi endotel meningkat sebanding dengan jumlah faktor risiko yang dimiliki (Boneti PO, *et al*. 2003; Szmitko P, *et al.* 2003).

NO dapat menyebabkan disfungsi endotel melalui beberapa mekanisme, antar lain: perubahan ekspresi eNOS mRNA (Gambar 8, no. 1), penurunan konsentrasi substrat (Gambar 8, no. 2), penurunan konsentrasi kofaktor (Gambar 8, no. 3), lokalisasi yang tidak sesuai

(Gambar 8, no. 4), ketidaksesuaian fosforilasi (Gambar 8, no. 5) dan penangkapan NO oleh superoksida (Gambar 8, no. 6) (Liu VWT, Huang PL. 2007).



Gambar 8. NO dan disfungsi endotel (Liu VWT, Huang PL. 2007)

Penurunan produksi NO juga dapat disebabkan adanya perubahan dalam jalur sintesisnya. Perubahan jalur sintesis dapat berupa penurunan waktu paruh NO, penurunan sensitivitas NO, penurunan ekpresi eNOS dan penurunan aktivitas eNOS. Waktu paruh NO dapat berkurang dalam keadaan stress oksidatif. Stres oksidatif juga dapat menekan ekspresi NOS mRNA dan menurunkan sensitivitas NO melalui oksidasi terhadap cGMP. Aktivitas NOS dapat menurun karena adanya inhibitor endogen (Cooke JP. 2000; Yang Z, Ming XF. 2005).

NOS dapat bekerja secara maksimal bila berikatan dengan kofaktor tetrahidrobiopterin (BHT). Kekurangan BHT menyebabkan terjadinya NOS *uncoupling* yang akan menghasilkan lebih banyak anion superoksida (O_2^-)

dibandingkan NO, sedangkan kekurangan L-arginin akan menghasilkan hidrogen periksida (H_2O_2). Superoksida yang dihasilkan akan bereaksi dengan NO membentuk peroksinitrit yang pada akhirnya menginaktivasi BHT dan meningkatkan kadar ADMA (Rebelink TJ, Lusher TF. 2006; Yang Z, Ming XF. 2005).

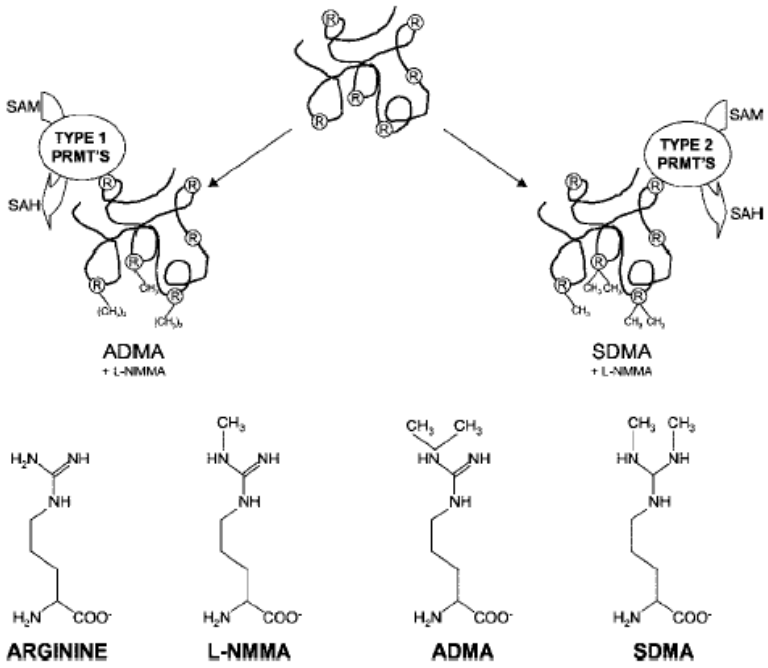
Disfungsi endotel dipandang sebagai awal terjadinya aterosklerosis. Disfungsi endotel juga sering dihubungkan dengan kejadian hipertensi, diabetes melitus dan gagal jantung, meskipun tidak jelas apakah sebagai penyebab atau akibat (Chong AY, *et al*. 2003).

D. Asymetric Dimethylarginine (ADMA)

Asymetric dimethylarginine (ADMA) adalah inhibitor kompetitif endogen bagi enzim NOS. ADMA merupakan asam amino alami yang bersirkulasi dalam darah. ADMA disintesis ketika residu arginin pada protein mengalami metilasi oleh enzim *protein arginine methyltransferases* (PMRTs). Arginin termetilasi merupakan produk modifikasi *post translasi*, dimana terjadi penambahan 1 atau 2 gugus metil pada nitrogen gugus guanidin (Vallance P, Leiper J. 2004).

Enzim PMRT terbagi dalam 2 kelompok besar, PRMT tipe 1 mengkatalisis pembentukan ADMA dan PRMT tipe 2 yang memetilasi kedua nitrogen pada gugus guanidin membentuk simetrik dimetilarginin (SDMA) (Gambar 9). Kedua tipe PRMT juga dapat menghasilkan monometil arginin (L-NMMA). Metil arginin dihasilkan bila protein yang

termetilasi mengalami hidrolisis. Sampai saat ini belum diketahui adanya pembentukan ADMA langsung dari L-arginin bebas. ADMA dan L-NMMA merupakan inhibitor terhadap NOS, sedangkan SDMA tidak. Kadar ADMA dalam darah jauh lebih besar dibandingkan kadar L-NMMA sehingga peningkatan kadar ADMA sangat signifikan terhadap penurunan sintesis NO (Cooke JP. 2000; Vallance P, Leiper J. 2004).

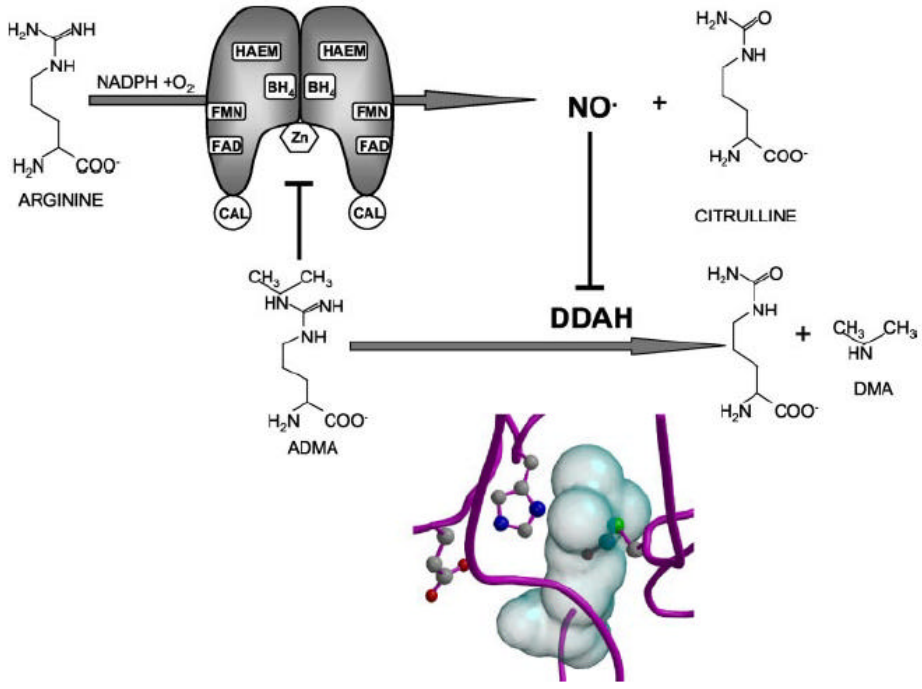


Gambar 9. Pembentukan ADMA dan SDMA (Vallance P, Leiper J. 2004).

Manfaat dari proses metilasi arginin sampai saat ini belum jelas, tetapi proses tersebut berimplikasi terhadap regulasi ikatan RNA, regulasi transkripsi, perbaikan DNA, lokalisasi protein, interaksi protein-protein, *signal transduction* dan desensitisasi reseptor (Vallance P, Leiper J. 2004).

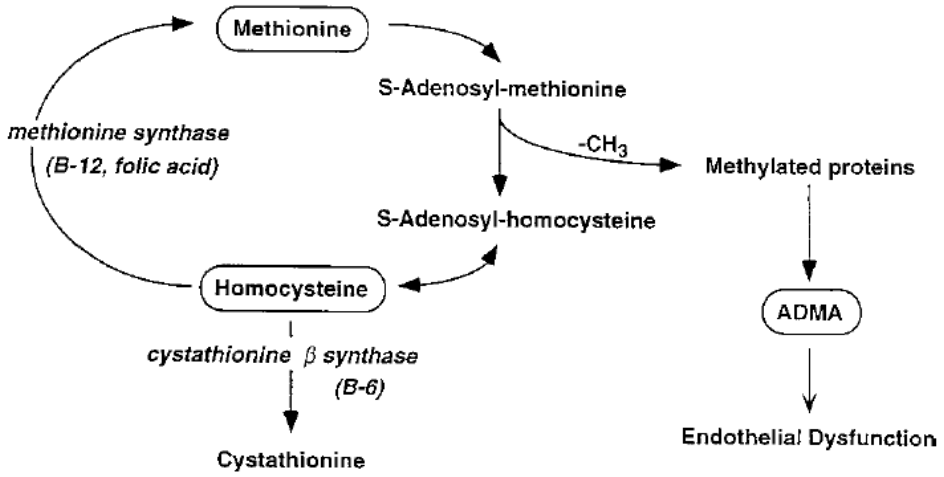
PRMT tipe 1 terekspresi dalam beberapa sel, seperti hati, otot polos, dan endotelium. Ekspresi PRMT tipe 1 pada endotelium meningkat sebagai respon terhadap *shear stress* dan sebagai respon terhadap kolesterol LDL (Vallance P, Leiper J. 2004).

Metil arginin dieksresikan melalui ginjal. SDMA dieksresikan hampir lengkap melalui ginjal. Sedangkan > 90% ADMA dan L-NMMA dimetabolisme menjadi sitrulin oleh enzim *dimethylarginine dimethylaminohydrolase* (DDAH) (Gambar 10). Metabolisme ADMA oleh DDAH diduga melalui penyerangan nukloefilik gugus guanidin pada arginin oleh sistein yang ada dalam DDAH. Sistein sendiri sangat rentan terhadap oksidasi (Cooke JP. 2000; Vallance P, Leiper J. 2004).



Gambar 10. Metabolisme ADMA (Vallance P, Leiper J. 2004).

Homosistein diketahui juga dapat menghambat aktivitas DDAH, kemungkinan melalui interaksi dengan gugus sistein dalam enzim. Homosistein memegang peranan penting dalam siklus metilasi. S-adenosilmetionin merupakan metil donor yang memungkinkan arginin menjadi termetilasi (Gambar 11). Aktivitas DDAH juga menurun pada keadaan stres oksidatif dan pada penderita diabetes, tetapi mekanismenya belum jelas (Böger RH. 2003; Vallance P, Leiper J. 2004).



Gambar 11. Homosistein dan ADMA (Böger RH, *et al*. 2000).

Berbagai penelitian berhasil membuktikan pengaruh ADMA terhadap sistem kardiovaskular. Infus ADMA pada orang normal memperlihatkan efek peningkatan tekanan darah dan tahanan perifer, penurunan curah jantung, serta penurunan denyut jantung. Peningkatan kadar ADMA sebesar 2 kali menyebabkan peningkatan tekanan darah sebesar 24% pada orang normal (Cooke JP. 2004).

Kadar ADMA diketahui meningkat pada penderita PKV, hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, resistensi insulin, diabetes melitus, hiperhomosisteinemia dan hipertensi. Kadar ADMA berkorelasi positif dengan usia, tekanan darah sistolik, merokok, CRP dan homosistein. Kadar ADMA pada wanita juga lebih tinggi dibandingkan pada pria. Peningkatan kadar ADMA berkorelasi erat dengan tingkat keparahan aterosklerosis, lebih signifikan dibandingkan dengan kolesterol LDL. Kadar normal ADMA dalam darah sekitar 1 ?mol/L dan meningkat sekitar 2 kali pada penderita PKV. Pada penderita aterosklerosis kadarnya bahkan dapat meningkat lebih dari 10 kali. Kadar ADMA 1–10 ?mol/L sudah cukup untuk menyebabkan kontraksi berarti pada pembuluh darah otak (Cooke JP. 2000; Vallance P, Leiper J. 2004; Meinitzer A, *et al*. 2007).

E. Inflamasi

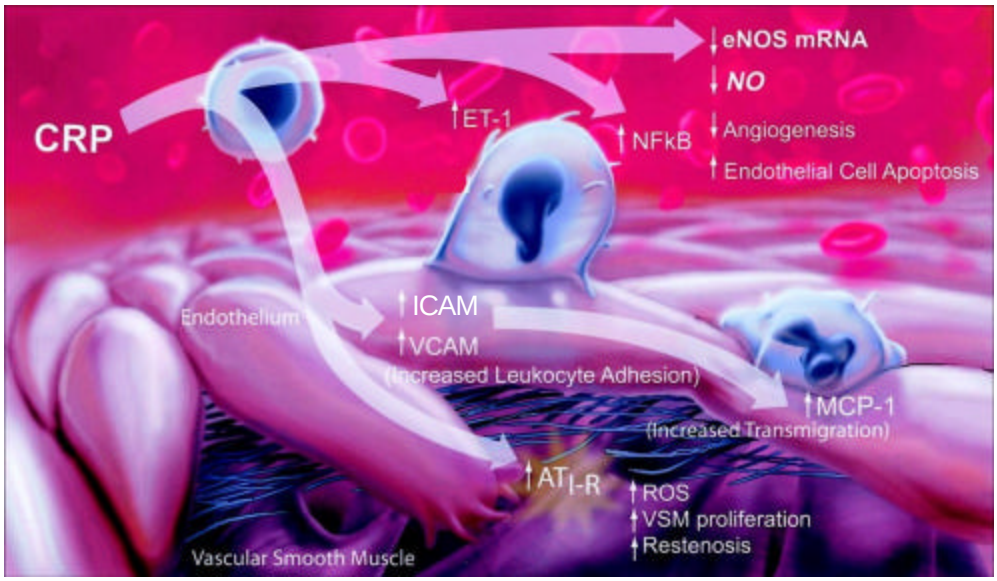
Kejadian inflamasi merupakan mekanisme utama dalam PKV. Inflamasi berperan mulai dari perekrutan awal leukosit dari sirkulasi sampai dengan koyaknya (*rupture*) plak yang tidak stabil. Banyak penelitian dilakukan untuk mencari hubungan antara penanda inflamasi dengan risiko terjadinya PKV. Bila dibandingkan dengan kolesterol-LDL, CRP merupakan prediktor terjadinya PKV yang jauh lebih kuat. *American Heart Association* telah merekomendasikan pemeriksaan CRP sebagai

pemeriksaan rutin untuk uji saring risiko terjadinya PKV (de Maat MPM, Trion A. 2004; Verma S, *et al*. 2004).

CRP merupakan protein fase akut yang disintesis di hati sebagai respon terhadap sitokin proinflamasi (IL-6). Dari berbagai penelitinan, CRP dianggap sebagai petanda terbaik yang dapat menggambarkan proses inflamasi. CRP memiliki waktu paruh yang panjang, stabil, tidak dipengaruhi ritme sirkadian dan untuk pemeriksaannya tidak diperlukan puasa. Kadar CRP kurang dari 1 mg/L dikategorikan sebagai risiko ringan, kadar 1 sampai 3 mg/L dikategorikan risiko sedang dan kadar lebih dari 3 mg/L dikategorikan sebagai risiko tinggi terkena PKV. Kadar CRP lebih dari 10 mg/L tidak dapat digunakan untuk menentukan risiko terjadinya PKV dan digunakan untuk menentukan penyebab inflamasi yang lain (trauma, infeksi). Kadar CRP juga dapat meningkat karena obesitas, merokok, diabetes dan kurang olahraga (de Maat MPM, Trion A. 2004; Lau DCW, *et al.* 2005; Verma S, *et al*. 2004).

Aterosklerosis ditandai dengan terjadinya inflamasi kronis pada dinding pembuluh darah. CRP berperan dalam setiap tahapan proses aterosklerosis (Gambar 12), mulai dari terjadinya disfungsi endotel, proses ambilan lipid, angiogenesis, apoptosis, trombosis, aktivasi sistem komplemen dan perekrutan monosit. Sistem I-?B/NF-?B merupakan jalur inflamasi utama yang memediasi sebagian besar respon inflamasi. NF-?B diaktivasi oleh berbagai stimulus, seperti sitokin, aktivator protein kinase C dan terutama oleh ROS. Setelah diaktivasi, NF-?B mengalami translokasi

ke nukleus untuk kemudian mengatur gen-gen yang terlibat dalam inflamasi. Gen-gen tersebut mengkode sitokin-sitokin yang terlibat dalam rekrutmen monosit ke dinding pembuluh darah, antara lain IL-6, ICAM-1, VCAM-1 dan PECAM-1 (de Maat MPM, Trion A. 2004; Virdis A, Schiffrin EL. 2003).



Gambar 12. CRP, inflamasi, dan aktivasi endotelium
(Verma S, *et al*. 2005)

NF-?B yang teraktivasi juga dapat meningkatkan ekspresi angiotensin II. Peningkatan angiotensin II menyebabkan peningkatan kadar ROS dalam darah melalui aktivasi NADH/NADPH oksidase. Angiotensin II dianggap sebagai kontributor utama terjadinya respon inflamasi melalui sintesis ROS (Virdis A, Schiffrin EL. 2003).

Disfungsi endotel ditandai dengan meningkatkan ekspresi molekul-molekul adhesi sehingga memungkinkan monosit untuk menempel pada

endotel untuk kemudian masuk kedalam sel. CRP dapat meningkatkan pelepasan endothelin-1 dan IL-6 dari endotelium, meningkatkan ekspresi dari VCAM, ICAM-1 dan E-selektin. CRP juga dapat menurunkan ekspresi dan bioavailabilitas enzim eNOS dan prostasiklin. Berkurangnya kadar NO menyebabkan berkurangnya vasodilatasi pembuluh darah yang pada akhirnya menyebabkan LDL lebih rentan untuk teroksidasi, proliferasi sel otot polos dan pelekatan monosit. CRP juga dapat menguatkan ekspresi reseptor angiotensin-1 (AT_1-R) yang bertanggung jawab terhadap efek vasokonstriksi angiotensin II. Sebaliknya angiotensin II memberikan umpan balik terhadap proses inflamasi dengan cara meningkatkan produksi ROS, perekrutan monosit dan sitokin proinflamasi lainnya (de Maat MPM, Trion A. 2004; Verma S, *et al*. 2004; Wang TJ, *et al*. 2007; Yeh ETH. 2005).

Inflamasi juga merupakan faktor risiko independent terjadinya hipertensi. Individu dengan konsentrasi CRP lebih tinggi memiliki prevalensi yang lebih tinggi untuk menderita hipertensi. Kadar CRP juga berkorelasi positif dengan tekanan darah, dimana penderita hipertensi memiliki kadar CRP yang lebih tinggi dibandingkan pada normotensi. Efek CRP terhadap hipertensi diperkirakan melalui terjadinya disfungsi endotel (Bautista LE, *et al*. 2000; Savoia C, Schiffrin EL. 2006; Schillaci G, *et al*. 2003).

F. Stres Oksidatif

ROS dihasilkan pada tempat terjadinya inflamasi. Dalam konsentrasi rendah (normal) ROS berfungsi sebagai molekul penghantar pesan (*second messenger*) untuk berbagai fungsi sel, seperti relaksasi endotelium, kontraksi dan pertumbuhan sel otot polos serta endotelium. Sedangkan dalam konsentrasi tinggi dapat menyebabkan kerusakan dan kematian sel melalui oksidasi protein, lemak, karbohidrat dan DNA (Griendling KK. 2005; Lum HZ, Roebuck KA. 2001).

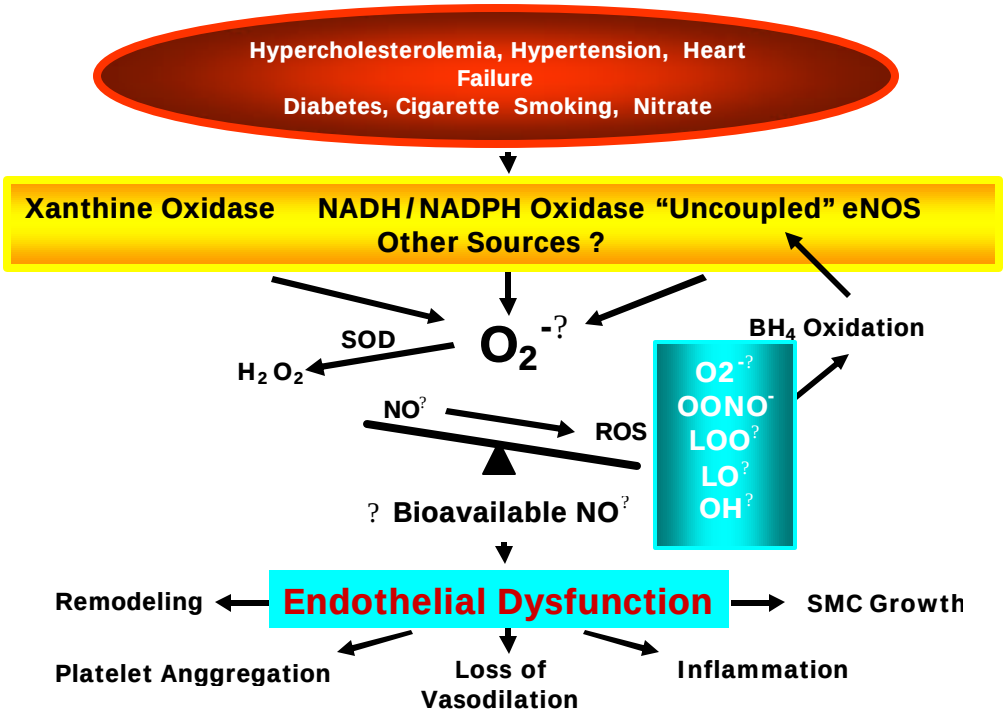
Endotelium pembuluh darah merupakan target utama dari stres oksidatif. Pengaruh stres oksidatif terhadap endotelium terutama menyebabkan peningkatan permeabilitas sel dan perekrutan leukosit. Stres oksidatif yang berlangsung lama merupakan penyebab utama terjadinya disfungsi endotel dan memegang peranan penting dalam patofisiologi berbagai penyakit vaskular, seperti aterosklerosis, diabetes, kelainan neuronal, iskemia dan hipertensi (Griendling KK, FitzGerald GA. 2003; Lum HZ, Roebuck KA. 2001).

Dalam keadaan normal, sel mempunyai mekanisme pertahanan diri dalam bentuk antioksidan. Keseimbangan antara antioksidan dan pro-oksidan menentukan konsentrasi ROS dalam sirkulasi. Produksi ROS yang berlebihan dan melampaui kapasitas antioksidan dikenal sebagai stres oksidatif (Cai H, Harrison DG. 2000; Griendling KK. 2005; Touyz RM. 2004).

Sumber utama ROS adalah sel leukosit dan endotelium yang teraktivasi. Sumber lainnya adalah NAD(P)H oksidase, xantin oksidase, mieloperoksidase, *uncoupled* eNOS, siklooksigenase dan mitokondria. Sumber utama ROS yang berhubungan dengan kejadian hipertensi adalah NAD(P)H oksidase dan *uncoupled* eNOS. *Uncoupled* eNOS terjadi bila eNOS tidak menghasilkan NO melainkan menghasilkan $O_2^{-\circ}$ dan H_2O_2 dikarenakan defisiensi L-arginin atau tetrahidrobipterin (BH_4). Beberapa kelainan seperti hiperkolesterolemia, hipertensi, diabetes, penuaan dan kerusakan jaringan juga berakibat pada peningkatan produksi ROS (Griendling KK. 2005; Mueller CFH, *et al*. 2004).

Sebagian besar ROS adalah molekul-molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan, oleh karenanya sangat reaktif (radikal bebas). Senyawa tersebut adalah anion superoksida ($O_2^{-\circ}$), radikal hidroksil (HO°), nitrit oxida (NO°) dan radikal lipid. ROS yang lain memiliki elektron berpasangan tetapi merupakan oksidator, seperti hidrogen peroksida (H_2O_2), peroksinitrit ($ONOO^-$) dan asam hipoklorit (HOCl) (Cai H, Harrison DG. 2000).

Peranan ROS dalam kejadian hipertensi diperkirakan melalui perantaraan disfungsi endotel. ROS dapat menyebabkan stres oksidatif dan disfungsi endotel karena dapat mengurangi bioavailabilitas NO dengan cara : bereaksi dengan NO yang diproduksi, eNOS menghasilkan $O_2^{-\circ}$, dan NO bereaksi dengan $O_2^{-\circ}$ membentuk peroksinitrit (Gambar 13). (Cai H, Harrison DG. 2000; Reckelhoff JF, Romero JC. 2003).



Gambar 13. Mekanisme stres oksidatif dalam menyebabkan disfungsi endotel (Cai H, Harrison DG. 2000)

Ketidakseimbangan antara ROS dengan NO dalam pembuluh darah juga dapat mengaktivasi sistem renin-angiotensin. Sistem renin-angiotensin diduga merupakan mediator aktivasi dari NAD(P)H oxidase dan produksi ROS (Landmesser U, Harrison DG. 2001; Touyz RM. 2004).

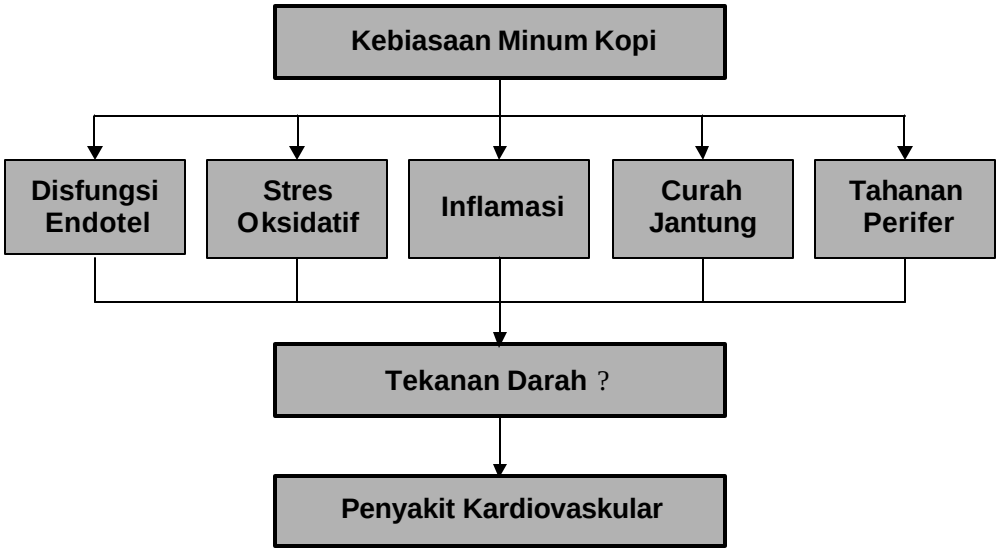
Petanda biokimia yang dianggap sebagai baku emas pemeriksaan stres oksidatif adalah F2 isoprostan (IsoPs). F2 isoprostan adalah senyawa derivat prostaglandin yang dihasilkan dari peroksidasi asam arakhidonat. Prostaglandin dihasilkan dari peroksidasi asam arakhidonat oleh enzim siklooksigenase, sedangkan F2 isoprostan merupakan hasil peroksidasi asam arakhidonat oleh radikal bebas (Morrow JD. 2004).

F2 isoprostan dianggap sebagai baku emas pemeriksaan stres oksidatif dikarenakan pembentukannya secara in vivo meningkat sebagai fungsi stres oksidatif, dapat diukur secara akurat sampai pikomolar, stabil pada sampel yang diisolasi dari cairan tubuh, tidak menunjukkan variasi diurnal, tidak dipengaruhi oleh makanan, spesifik produk peroksidasi dan terdapat dalam jumlah yang dapat diukur pada jaringan dan cairan tubuh (Dalle-Donne I, *et al*. 2006).

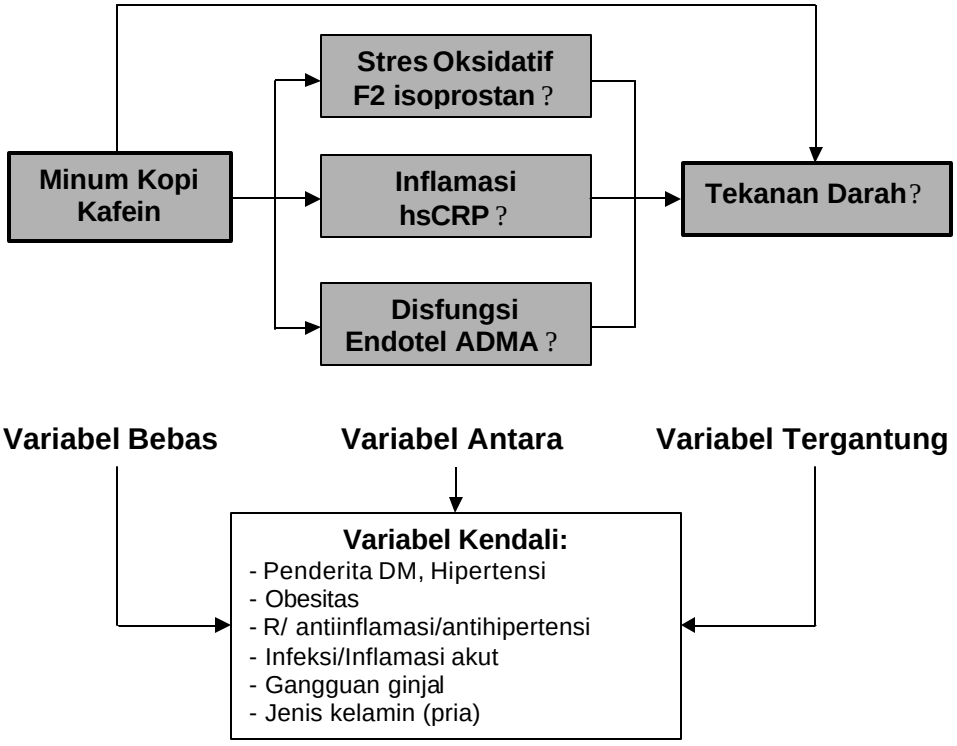
Pemeriksaan F2 isoprostan dapat dilakukan dari plasma dan urin, keduanya memberikan hasil yang akurat dan presisi. Sampel urin 24 jam lebih baik daripada urine sewaktu dikarenakan adanya variasi diurnal antar individu. Variasi diurnal tidak memberikan perbedaan significant bila penelitian dilakukan pada populasi. Kadar F2 isoprostan akan meningkat pada keadaan hiperkolesterolemia, diabetes, kelebihan berat badan dan obesitas, hiperhomosistenemia, hipertensi renovaskular dan merokok. Kadar F2 isoprostan pada perokok dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok (Morrow JD. 2004).

Penderita Hipertensi menunjukkan kadar F2 isoprostan yang lebih tinggi dibandingkan normotensi. Peningkatan kadar F2 isoprostan menunjukkan bahwa pada penderita hipertensi mengalami stres oksidatif. Peningkatan tersebut diduga karena aktivasi sisten renin-angiotensin dan produksi radikal bebas yang berlebihan (Morrow JD. 2004).

G. Kerangka Teori



H. Kerangka Konsep



I. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas : Kebiasan minum kopi, kafein
2. Variabel Antara : F2 isoprostan, hs CRP, ADMA
3. Variabel Tergantung : Tekanan Darah

J. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan peningkatan tekanan darah.
2. Terdapat hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan peningkatan tekanan darah melalui stres oksidatif (F2 isoprostan).
3. Terdapat hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan peningkatan tekanan darah melalui inflamasi (hs CRP).
4. Terdapat hubungan antara kebiasaan minum kopi dengan peningkatan tekanan darah melalui disfungsi endotel (ADMA).