

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Merokok merupakan salah satu faktor gaya hidup utama yang berpengaruh pada kesehatan manusia. Orang yang merokok dalam waktu lama mempunyai prevalensi tinggi terhadap beberapa penyakit seperti *atherosclerosis* dan *chronic obstructive pulmonary disease (COPD)* dengan dampak sistemik yang signifikan.<sup>1</sup> Meningkatnya prevalensi merokok di negara-negara berkembang termasuk Indonesia menyebabkan masalah rokok menjadi semakin serius. Data epidemi rokok di dunia menunjukkan rokok membunuh lebih dari lima juta orang setiap tahunnya, dan jika hal ini berlanjut terus, pada tahun 2020 diperkirakan terjadi sepuluh juta kematian dengan 70 persen terjadi di negara sedang berkembang.<sup>2</sup> Tingginya populasi dan konsumsi rokok menempatkan Indonesia menduduki urutan ke-5 tertinggi di dunia setelah Cina, Amerika Serikat, Rusia dan Jepang dengan perkiraan konsumsi 220 milyar batang pada tahun 2005.<sup>2</sup> Persentase merokok di Indonesia sendiri mencapai 24,2% pada orang dewasa dan 25,3% pada remaja dari keseluruhan populasi.<sup>3</sup>

Penelitian mengenai dampak rokok telah banyak dilakukan. Perokok mempunyai kadar *marker* inflamasi lebih tinggi seperti leukosit,

*C-reactive protein*/CRP, dan fibrinogen daripada mereka yang tidak pernah merokok.<sup>4</sup> Efek biokimia yang dihasilkan pada penghentian merokok juga diperlihatkan dengan menurunnya inflamasi dengan parameter jumlah leukosit dan neutrofil absolut yang menurun.<sup>5</sup> Perokok tidak hanya memiliki peningkatan jumlah leukosit absolut, tetapi juga peningkatan jumlah neutrofil, limfosit, dan monosit dibandingkan dengan yang tidak merokok.<sup>6</sup> Penelitian pada tikus Wistar jantan yang diberi paparan asap rokok selama 2 jam setiap hari selama 2 minggu juga ditemukan adanya inflamasi jalan nafas yang ditandai dengan meningkatnya jumlah neutrofil, limfosit, makrofag pada cairan bronkoaveolus dan jaringan peribronkial.<sup>7</sup> Penelitian lain juga menyebutkan pemaparan asap rokok kretek pada tikus Wistar dengan dosis 2 batang/hari selama 1 bulan dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif.<sup>8</sup>

Peningkatan beberapa *marker* inflamasi yang menyebabkan inflamasi sistemik pada perokok juga dihubungkan dengan terjadinya disfungsi endotel dan berperan serta pada kejadian penyakit kardiovaskuler dan progresi *atherosclerosis*. Respon inflamasi sering kali umumnya diukur dari jumlah total leukosit dan jenisnya.<sup>9</sup> Tingginya jumlah leukosit dilaporkan sebagai penanda berbagai macam penyebab kematian dari kardiovaskuler terutama sindrom jantung koroner akut.<sup>10,11</sup> Tingginya jumlah leukosit dihubungkan dengan tingginya mortalitas

meskipun jumlah leukosit masih dalam rentang normal (6000-10.000/mm<sup>3</sup>) dibandingkan jumlah antara 3500-6000/mm<sup>3</sup> pada studi kohort. Namun hal ini membuktikan bahwa jumlah leukosit adalah *marker* penyakit subklinis.<sup>12</sup> Leukosit dan neutrofil dinyatakan sebagai *marker* independen untuk prognosis penyakit kardiovaskuler iskemik, sehingga jumlah total leukosit dan neutrofil yang tinggi mengakibatkan prognosis buruk terhadap penyakit tersebut.<sup>13</sup>

Neutrofil dikenal sebagai sel mediator inflamasi utama yang mempunyai mekanisme regulasi untuk mengontrol ekspresi molekul adhesi dan migrasi pada daerah inflamasi. Neutrofil teraktivasi tidak hanya oleh polutan dari luar seperti asap rokok, namun juga diatur oleh sinyal dari sel endotel dan epitel. Mediator lipid seperti faktor aktivasi platelet, oksigen reaktif, spesies nitrogen, dan sitokin dari sel epitel juga mengontrol fungsi neutrofil ini sendiri.<sup>14</sup> Neutrofil dilaporkan sebagai penginduksi stress oksidatif dan inflamasi pada perokok yang dihubungkan dengan disfungsi endotel dan perkembangan *atherosclerosis*.<sup>15</sup>

Peningkatan aktivitas enzim *alkalifosfatase* (ALP) plasma pada perokok ditemukan berkorelasi dengan meningkatnya jumlah neutrofil dan pengeluaran superoksida.<sup>15</sup> Aktivitas ALP yang meningkat juga dilaporkan berkorelasi kuat dengan meningkatnya jumlah neutrofil yang mengakibatkan leukositosis.<sup>16</sup> Hal ini membuktikan bahwa aktivasi dan

degranulasi neutrofil adalah sumber dari enzim granula yang dikeluarkan termasuk ALP,<sup>15</sup> dan *myeloperoxidase* sebagai enzim granula utama yang berperan dalam kerusakan dinding pembuluh darah.<sup>17</sup>

Berbagai cara untuk mencegah penyakit sekarang ini banyak dilakukan, termasuk pula penggunaan berbagai macam herbal. Salah satu herbal adalah mengkudu dengan nama latinnya *Morinda citrifolia* atau disebut juga noni. Noni merupakan pangan fungsional yang memiliki potensi sebagai terapi dan meningkatkan kualitas hidup manusia dan telah digunakan sebagai suplemen sejak lebih dari 2000 tahun yang lalu di Polinesia.<sup>18</sup> Tanaman ini telah digunakan dalam berbagai suplemen kesehatan oleh masyarakat Indonesia yang bisa berupa ekstrak ataupun jus. Pangan ini telah banyak dimanfaatkan dalam kaitannya dengan pengobatan karena mempunyai aktivitas biologi yaitu efek anti-mikroba, anti-kanker, anti-oksidan, anti-inflamasi, analgesik, dan efek pada sistem kardiovaskuler.<sup>18</sup> Noni mempunyai kemampuan imunomodulasi dan meningkatkan aktivitas antioksidan dalam *in vitro* maupun *in vivo*.<sup>19</sup> Jus noni sebanyak 6 ml dapat melindungi *liver* tikus.<sup>20</sup> Tikus yang diberi jus noni sebanyak 10% dari air minum *ad libitum* menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol yang dilihat dari perlindungan sel atau lipid dari modifikasi oksidatif.<sup>21</sup> Aktivitas anti-inflamasi juga dilaporkan dari penurunan daerah inflamasi kerusakan *liver* pada tikus yang diberi jus noni 10% dari air minum *ad libitum* dalam

waktu 20 hari.<sup>22</sup> Aktivitas antioksidan dari jus noni pada manusia yang terpapar asap rokok juga dilaporkan yang dilihat dari penurunan *superoxide anion radicals* (SAR) dan *lipid hydroperoxide*(LOOH).<sup>19</sup>

Mekanisme potensial yang terjadi dimana merokok yang mengandung radikal bebas dapat menyebabkan disfungsi endotel dan *atherosclerosis* adalah kemungkinan lewat stres oksidatif dan inflamasi sistemik. Jus noni mempunyai aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang diharapkan dapat menurunkan stres oksidatif dan inflamasi yang terjadi pada tikus yang dipapar asap rokok. Penelitian yang ada sebelumnya berkaitan dengan pengaruh jus noni terhadap kadar radikal bebas, tetapi belum ada yang menganalisis keadaan inflamasi pengaruh paparan asap rokok. Maka dengan demikian perlu diteliti pengaruh jus noni terhadap jumlah total leukosit, jumlah neutrofil, dan kadar ALP pada tikus Wistar yang diberi paparan asap rokok.

## 1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah penelitian ini adalah “Apakah selisih jumlah total leukosit, jumlah neutrofil, dan kadar ALP pada tikus Wistar sebelum dan sesudah paparan asap rokok 2 batang/hari selama 30 hari pada kelompok yang diberi jus noni lebih kecil dibandingkan kelompok yang tidak diberi jus noni ?”

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan bahwa selisih jumlah total leukosit, jumlah neutrofil, dan kadar ALP pada tikus Wistar sebelum dan sesudah paparan asap rokok 2 batang/hari selama 30 hari pada kelompok yang diberi jus noni lebih kecil dibandingkan kelompok yang tidak diberi jus noni.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Membuktikan bahwa selisih jumlah total leukosit sebelum dan sesudah paparan asap rokok 2 batang/hari pada tikus Wistar selama 30 hari pada kelompok yang diberi jus noni lebih kecil dibandingkan kelompok yang tidak diberi jus noni.
- b. Membuktikan bahwa selisih jumlah neutrofil sebelum dan sesudah paparan asap rokok 2 batang/hari pada tikus Wistar selama 30 hari pada kelompok yang diberi jus noni lebih kecil dibandingkan kelompok yang tidak diberi jus noni.
- c. Membuktikan bahwa selisih kadar ALP sebelum dan sesudah paparan asap rokok 2 batang/hari pada tikus Wistar selama 30 hari pada kelompok yang diberi jus noni lebih kecil dibandingkan kelompok yang tidak diberi jus noni.

### 1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memperjelas pengaruh pemberian jus noni terhadap jumlah leukosit, neutrofil, dan kadar ALP pada perokok. Hasil

penelitian ini dapat sebagai dasar pertimbangan baik atau tidaknya pemakaian jus noni sebagai suplemen. Penelitian ini juga diharapkan dapat bermanfaat sebagai dasar penelitian selanjutnya tentang obat tradisional yang mempunyai khasiat yang sama.

#### 1.5. Originalitas penelitian

Adapun penelitian terdahulu yang berkaitan dengan penelitian ini adalah:

Tabel 1. Penelitian terkait dengan pemanfaatan noni

Peneliti	Subyek	Dosis	Parameter	Hasil
Wang MY, et al. Chemistry Central Journal. 2009; 3:13. <sup>19</sup>	Perokok berat	118 ml placebo, 29,5 ml TNJ, 118 ml TNJ	SAR dan LOOH	TNJ menurunkan SAR dan LOOH pada perokok berat
Wang MY, et al. Plant Foods Hum Nutr. 2008;63(3):141-5. <sup>20</sup>	Tikus SD	TNJ (6 mL/rat/day)	Serum ALP, AST, ALT, TC, TG, LDL, VLDL, HDL	TNJ melindungi liver tikus yang diberi paparan CCl(4) kronis
Wang MY, et al. Ann N Y Acad Sci. 2001;952:161-8. <sup>21</sup>	Tikus	TNJ 10%	LPO dan SAR	TNJ menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol yang dilihat dari perlindungan sel atau lipid dari modifikasi

				oksidatif
Palu AK, et al. Journal of Ethnopharmacology. 2008;115:502-6. <sup>23</sup>	<i>Mice</i>	TNJ, Noni fruit juice concentrates (NFJC) (1,5 mg/mL)	IL-4, IFN $\gamma$ , CB2	Invitro mengaktivasi cannabinoid 2 (CB2), menghambat reseptor cannabinoid 1 (CB1) Invivo, menurunkan reseptor CB2 dan menekan IL-4, meningkatkan IFN $\gamma$
Revianti Syamsulina, 2006. <sup>8</sup>	Tikus Wistar jantan	Ekstrak buah merah dosis 0,1; 0,3; 0,5 ml/hari	Kadar MDA, SOD, dan kadar GSH	Pemberian ekstrak buah merah mampu mengurangi terjadinya stres oksidatif

Berdasarkan hasil laporan dari penelitian yang sudah dipublikasi, penelitian tersebut dilakukan berkaitan dengan pengaruh jus noni terhadap kadar radikal bebas, tetapi tidak satu pun yang menggunakan petanda inflamasi sistemik yang diakibatkan oleh paparan asap rokok. Jus noni menurunkan radikal bebas dalam tubuh,<sup>19,21</sup> sedangkan perbedaan antara penelitian sebelumnya dengan penelitian ini adalah dalam hal pengaruh jus noni terhadap petanda inflamasi. Penelitian mengenai pengaruh jus noni terhadap petanda inflamasi khususnya jumlah total leukosit, jumlah neutrofil, dan kadar ALP pada paparan asap rokok belum pernah dilakukan.