

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Paparan Asap Rokok

Merokok telah diketahui dapat menyebabkan gangguan kesehatan. Gangguan kesehatan ini dapat disebabkan oleh nikotin yang berasal dari asap arus utama dan asap arus samping dari rokok yang dihisap oleh perokok. Dengan demikian penderita tidak hanya perokok sendiri (perokok aktif) tetapi juga orang yang berada di lingkungan asap rokok atau disebut dengan perokok pasif. Gangguan kesehatan yang ditimbulkan dapat berupa bronkitis kronis, emfisema, kanker paru-paru, larink, mulut, faring, esofagus, kandung kemih, penyempitan pembuluh nadi dan lain-lain.²⁴ Rokok tembakau mempengaruhi banyak sistem organ tubuh secara multipel sehingga dinyatakan penyakit yang berhubungan dengan tembakau. Rusaknya paru sebagai target utama dan langsung terkena asap rokok dapat dijelaskan dengan adanya paparan agen kimia di dalam asap rokok, namun efek yang menyebabkan penyakit kronik pada sistem organ lain kemungkinan adalah hasil pajanan secara tidak langsung.¹ Merokok juga merupakan faktor risiko utama terhadap penyakit kardiovaskuler. Mekanisme potensial yang disebabkan merokok akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler meliputi gangguan hemostatik, abnormalitas lipid, dan disfungsi endotel.⁴ Mekanisme inflamasi memegang peran penting pada perkembangan

atherosclerosis. Efek lokal maupun sistemik dari paparan asap rokok dapat dijelaskan melalui mekanisme stres oksidatif dan inflamasi.²⁵

Rokok mengandung sekitar 10^{17} molekul oksidan per batang. Stres oksidatif dapat dilihat dari beberapa tanda yang berbeda, juga dengan pengukuran langsung agen oksidatif seperti produksi *reactive oxygen species* (ROS) oleh sel darah perifer, atau dengan efek stress oksidatif pada target molekul (produk lipid peroksida dan protein teroksidasi), atau respon kapasitas antioksidan dalam plasma.¹ Radikal bebas dari asap rokok juga menyebabkan peroksidasi dari asam lemak ganda tak jenuh membran sel yang memperkuat stres oksidatif selama merokok. Peningkatan tingkat MDA, degradasi produk peroksidasi lipid, telah ditemukan berasosiasi dengan status merokok saat ini berbasis studi populasi.²⁶ Paparan bahan kimia oksidan dalam asap dikaitkan dengan penurunan tingkat antioksidan endogen dalam kompartemen sistemik. Sejumlah penelitian telah melaporkan bahwa merokok mengakibatkan rendahnya konsentrasi antioksidan dalam plasma. *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) yang ketiga dan studi lainnya melaporkan bahwa perokok mempunyai kadar vitamin C, α -karoten, β -karoten, β -cryptoxanthin, melatonin, α -tokoferol, dan lutein/zeaxanthin lebih rendah secara signifikan. Namun demikian, diet juga dapat mempengaruhi kadar antioksidan.²⁷ *Glutathione* (GSH) adalah antioksidan utama yang digunakan untuk menghilangkan peroksida menjadi asam lemak

hidroksil tidak beracun dan atau air untuk mempertahankan vitamin C dan E yang berkurang dan bentuk fungsionalnya. Asap rokok berisi ROS yang mengoksidasi GSH menjadi bentuk disulfida, sehingga menurunkan jumlah GSH dalam plasma dan terjadi ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan pada perokok yang mengakibatkan stress oksidatif sistemik.²⁸

Aktivasi dan pengeluaran sel inflamasi pada sirkulasi dan peningkatan mediator inflamasi pada sirkulasi seperti protein fase akut dan sitokin proinflamasi merupakan karakteristik dari inflamasi sistemik. Respon inflamasi sistemik ditandai oleh stimulasi dari sistem hematopoietik, khususnya sumsum tulang dalam menghasilkan dan mengeluarkan leukosit dan platelet pada sirkulasi. Banyak studi²⁹⁻³² telah menunjukkan bahwa merokok dalam jangka panjang meningkatkan jumlah total leukosit, terutama jumlah *polymorphonuclear neutrophil* (PMN) pada sirkulasi darah. Jumlah rokok yang dihisap juga berhubungan dengan jumlah leukosit.³²

2.2. Leukositosis dan neutrofilia pada perokok

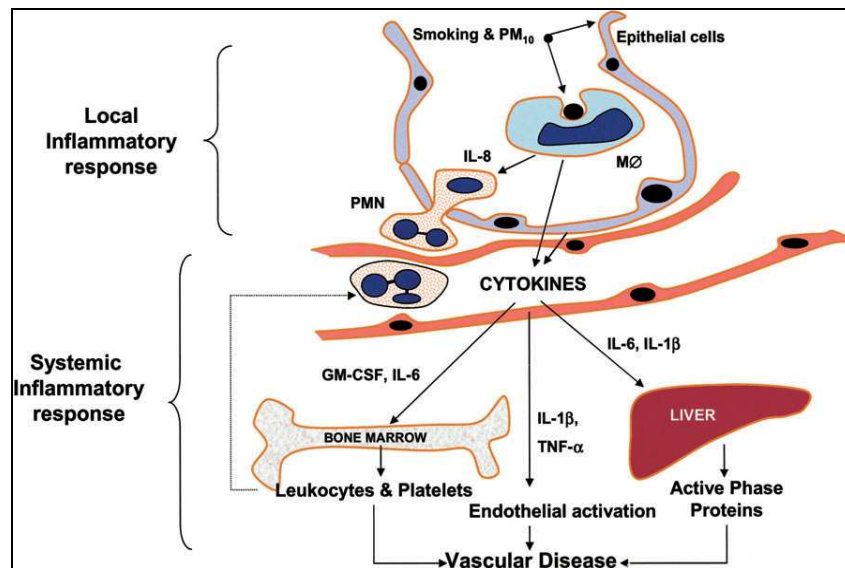
Leukositosis adalah peningkatan jumlah leukosit pada darah perifer. Paparan asap rokok kronis menghasilkan kenaikan jumlah leukosit perifer 20-25% dibandingkan orang yang tidak merokok. Peningkatan jumlah ini berhubungan dengan penurunan fungsi paru.²⁹ Respon inflamasi pada perokok tidak hanya ditandai dengan peningkatan jumlah sel leukosit yang bersirkulasi tetapi juga dengan perubahan seperti neutrofil, limfosit, dan

monosit dibandingkan orang yang tidak merokok.⁶ Leukositosis pada perokok termasuk neutrofilia, limfositosis, dan pada beberapa analisis termasuk monositosis.³³

Peningkatan jumlah paparan radikal bebas seperti yang terkandung dalam asap rokok dihubungkan dengan peningkatan jumlah sitokin yang bersirkulasi seperti interleukin (IL)-6, IL-1 β , dan *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). Sitokin tersebut yang bertanggung jawab terhadap stimulasi sumsum tulang yang diinduksi oleh inflamasi pada paru. IL-8, faktor pertumbuhan sistem hematopoetik, *granulocyte colony-stimulating factor*, dan IL-6 masing-masing menstimulasi sumsum tulang dan menjadi mediator terjadinya inflamasi sistemik.^{14,17} IL-6 adalah mediator penting respon fase akut dan dilaporkan bahwa sitokin ini berpotensi menstimulasi sumsum tulang untuk mengeluarkan leukosit dan platelet. IL-6 juga merupakan sitokin proinflamasi yang bertanggung jawab terhadap pengeluaran neutrofil dan monosit karena adanya inflamasi paru.³⁴⁻³⁶ IL-8 juga merupakan sitokin yang berperan terhadap leukositosis pada perokok. IL-8 diproduksi oleh sel leukosit dan non-leukosit. Diantara sel tersebut, neutrofil memproduksi IL-8 dalam jumlah yang sangat kecil, namun saat terstimulasi oleh IL-1, IL-15, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , atau *lipopolysaccharide* (LPS), neutrofil memproduksi IL-8 dalam jumlah yang besar. Nikotin yang terkandung dalam rokok juga menstimulasi neutrofil

memproduksi IL-8 pada penelitian *invitro*. Nikotin menginduksi *reactive oxidative intermediate's* (ROIs), terutama ONOO⁻ yang menjadi inisiator aktivasi NF- κ B melalui peningkatan degradasi I κ B. Nikotin yang menginduksi produksi IL-8 dari neutrofil dapat merupakan penyebab leukositosis pada perokok.^{33,37} Peran IL-8 selain utamanya untuk *recruitment* dan aktivasi neutrofil, menyebabkan pengeluaran enzim pada granula, peningkatan pengaturan molekul adhesi, dan peningkatan perlekatan neutrofil pada sel endotel yang belum terstimulasi, juga faktor kemotaktik untuk eosinofil, basofil, dan limfosit-T.^{14,38}

Merokok juga berperan terhadap terjadinya neutrofilia, yaitu meningkatnya neutrofil pada darah perifer. Neutrofil dikeluarkan dari sumsum tulang oleh induksi IL-6 dan GM-CSF. GM-CSF adalah faktor pertumbuhan hematopoietik yang menstimulasi diferensiasi granulosit, monosit dan mengaktivasi leukosit dalam sirkulasinya. Sitokin IL-8 juga merupakan penyebab dari terjadinya neutrofilia pada perokok.^{17,34}



Gambar 1. Respon inflamasi lokal dan sistemik pengaruh asap rokok dan partikel asing.

Sumber: Van Eeden SF, Yeung A, Quinlan K, Hogg JC.¹⁷

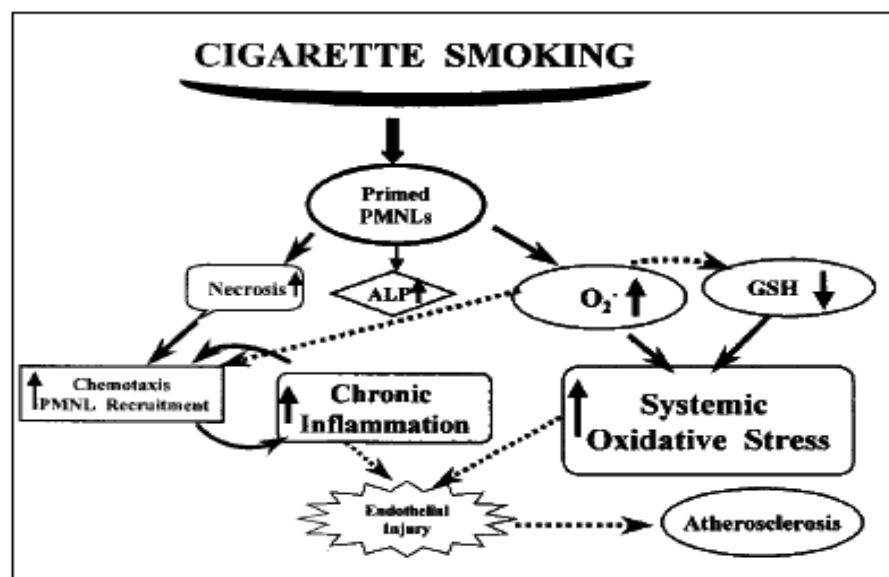
Neutrofil sebagai salah satu dari sel inflamasi terdapat dalam aliran darah dengan satu dari 3 fungsi atau keadaan yaitu *quiescent*, *primed*, atau *activated*. Dalam keadaan non infeksi, neutrofil bersifat *quiescent*, menunjukkan sedikit atau tidak ada pengeluaran ROS. Konsep proses aktivasi berikutnya yaitu pertama kali neutrofil menjumpai stimulus atau benda asing yang meninggalkan sel atau di luar sel maka neutrofil menjadi *primed*. Setelah menjumpai stimulus yang kedua, neutrofil berjalan terus menjadi tahap dengan aktivasi penuh, mengeluarkan ROS, isi granula, dan mediator inflamasi. Korelasi positif antara neutrofil *primed* dan peningkatan pengeluaran superoksida menjelaskan bahwa peningkatan jumlah neutrofil pada darah perifer adalah respon adaptif terhadap neutrofil *priming*.³⁹

Konstituen asap rokok juga ditemukan dapat merusak aktivitas neutrofil dalam membunuh bakteri. Secara *in vitro* nikotin memicu neutrofil mengeluarkan superoksida sementara superoksida sendiri juga dihasilkan dari asap rokok, yang akhirnya merusak metabolisme oksidatif neutrofil. Pengeluaran superoksida pada neutrofil *primed* juga menambah kontribusi pada stress oksidatif sistemik. Selanjutnya sel tersebut memulai kaskade kejadian inflamasi sistemik, proses yang dipacu oleh penambahan sel nekrotik yang mati, yang akan meningkatkan kemotaksis dan rekrutmen neutrofil, jika mekanisme ini berlanjut terus menerus, maka akan terjadi disfungsi endotel yang akan menyebabkan kerusakan pembuluh darah hingga COPD.¹⁴

2.3. Kadar ALP pada perokok

Neutrofil yang menjadi *primed* ataupun teraktivasi akan mengalami degranulasi dan mengeluarkan ezim-enzim dari granulanya. Enzim pada granula yang dikeluarkan neutrofil seperti *myeloperoxidase*⁶ dan juga ALP.¹⁵ Peningkatan kadar ALP merefleksikan aktivasi neutrofil dan degranulasi.^{15,39} Aktivitas ALP berhubungan dengan jumlah neutrofil dan rata-rata pengeluaran superoksida, mengingatkan bahwa aktivasi dan degranulasi neutrofil merupakan sumber dari enzim pada granula neutrofil ini.¹⁵ Kadar *myeloperoxidase* perokok lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak merokok. Fungsi *myeloperoxidase* sendiri sebagai katalisator pemakaian

nitric oxide (NO), dan ini dihubungkan dengan merokok, stress oksidatif, inflamasi, dan disfungsi endotel.⁶ Namun kadar ALP juga dapat meningkat pada kerusakan jaringan hati akibat oksidan pada tikus Wistar yang terpapar asap rokok.⁴⁰ ALP tidak hanya diproduksi oleh sel epitel hati, namun juga oleh tulang, usus, ginjal, dan plasenta.⁴¹



Gambar 2. Mekanisme terjadinya *atherosclerosis* akibat rokok.
Sumber: Sela S, et al.¹⁵

2.4. Noni

Noni dikenal dengan nama ilmiah *Morinda citrifolia L* termasuk keluarga *Rubiaceace*. Buah noni berbenjol-benjol, permukaan tidak teratur, panjang 5-10 cm. Bila masih muda berwarna hijau, semakin tua menjadi kekuningan dan berbau tidak sedap. Manfaat umumnya sebagai bahan ramuan obat tradisional, dan yang banyak dicari dan sekarang banyak dikomersialkan

adalah dalam bentuk jus atau sari buah, pasta, atau ekstrak/saripati murni noni, yang semuanya diproses dari bahan tanaman mengkudu.



Gambar 3. Buah noni dan jus noni.
Sumber: Nelson SC.⁴²

Kandungan noni kaya akan berbagai zat bioaktif, enzim alami dan senyawa *fito nutrient* termasuk vitamin, mineral, dan alkaloid. Jus noni/endapan sari buah matang mengandung antara lain:^{18,43}

- a. Berbagai jenis gula (polisakarida): galaktosa, arabinosa, rhamnosa, dan asam glukuronat
- b. Senyawa alkaloid *proxeronin* yang bila masuk ke dalam tubuh akan menjadi *xeronin*, enzim yang penting dalam aktivitas metabolisme tubuh, memperbaiki fungsi kelenjar tiroid, timus, yang merupakan bagian penting fungsi kekebalan tubuh terhadap infeksi

- c. *Nordhmnacanthal/dhamnacanthal*, komponen aktif yang berfungsi sebagai senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan sel tumor/kanker
- d. *Scopoletin*, yaitu senyawa pengikat serotonin, yang berperan sebagai pengantar sinyal saraf untuk keperluan aktivitas seperti tidur, pengaturan suhu, rasa lapar, dan aktivitas seksual.
- e. Hormon melatonin, yang dibutuhkan untuk kesegaran kulit tubuh
- f. Antrakuinon yang penting untuk antiseptik dan antibakteri: moridon, nordam, nakantal, ribiandin, glikosida antrakuinon
- g. Selenium yang dikenal mampu menghambat pertumbuhan sel kanker kulit
- h. Asam amino esensial dan non esensial: metionin, leusin, glutamate, tirosin, asam linoleat, asam kaprilat, asam ursulat, asam kaproat, asam oktanoat, asam askorbat
- i. Mikro nutrien: natrium, kalium, magnesium, iron, fosfat, karbonat
- j. Antioksidan: beta karoten, asam askorbat, vitamin E (α -tokoferol), terpenoid, alkaloid, beta sitosterol, karoten, polifenol seperti flavonoid, flavon glikosida, rutinosa yang dapat menangkap radikal bebas dengan melepaskan atom hidrogen dari gugus hidroksilnya. Pemberian atom hidrogen ini akan menyebabkan radikal bebas menjadi stabil dan berhenti melakukan gerakan ekstrim, sehingga tidak merusak lipid, protein, dan DNA (materi genetik) yang menjadi target kerusakan seluler.⁴⁴

Aktivitas antioksidan dari jus noni menjaga tubuh dari terbentuknya radikal bebas dan peroksidasi lipid yang dilihat dari penurunan LPO dan SAR. Pemberian jus noni sebanyak 10% selama 12 hari juga menunjukkan aktivitas antioksidan yang dilihat dari penurunan LPO dan SAR pada *liver*.²² Jus noni sebanyak 6 ml juga dapat melindungi *liver* tikus.²⁰ Pada rokok terdapat banyak molekul oksidan sebagai radikal bebas yang dapat mengakibatkan kerusakan oksidatif dan peroksidasi lipid. Interaksi antara β -karoten, α -tocopherol dan asam askorbat dilaporkan dapat meningkatkan aktivitas antioksidan.⁴⁵

Pemberian jus noni pada perokok selama 30 hari menghasilkan penurunan kerusakan oksidatif pada tubuh. Data dari studi *in vivo* pada tikus yang diinduksi CCl-4 dan paparan asap rokok mengindikasikan bahwa jus noni adalah antioksidan yang kuat yang dapat mencegah terbentuknya radikal bebas yang mengakibatkan kerusakan dalam tubuh.⁴⁶ ROS yang tidak terbentuk akan menghambat juga jumlah sitokin yang bersirkulasi seperti GM-CSF, IL-6, IL-8 yang akan mempengaruhi jumlah leukosit, jumlah neutrofil yang bersirkulasi serta aktivasi neutrofil mengeluarkan granulanya. Efek buah noni juga telah dilaporkan untuk mencegah adanya *atherosclerosis*, penyakit yang berhubungan dengan oksidasi *low density lipoprotein* (LDL).¹⁸

k. Anti-inflamasi

Konstituen anti-inflamasi utama yang teridentifikasi adalah *scopoletin*, *quercetin*, dan *ursolic acid*. Scopoletin dilaporkan dapat menghambat produksi myeloperoksidase dan prostaglandin E₂ (PGE₂), sedangkan *quercetin* menekan produksi IL-6 secara signifikan, dan kedua komponen ini menghambat produksi IL-1 β .⁴⁷ Terhambatnya produksi IL-6, maka akan mempengaruhi jumlah leukosit dan neutrofil dalam tubuh.