

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kebiasaan merokok dapat menyebabkan timbulnya berbagai macam penyakit seperti kanker paru dan tumor ganas lainnya, penyakit paru obstruksi kronis (PPOK), dan kardiovaskular.¹ *World Health Organization* (WHO, 2008) menyatakan bahwa angka kematian akibat asap rokok 5,4 *million*/tahun dapat meningkat sampai 8 *million*/tahun dengan jumlah perokok mencapai 1,3 *billion* orang pada tahun 2030.² Paparan asap rokok aktif atau pasif merupakan faktor risiko utama untuk penyakit aterosklerosis³ dan mengakibatkan ketidakseimbangan oksidan-antioksidan sistemik yang dilihat dari peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan menurunnya jumlah antioksidan dalam plasma.⁴⁻⁸ Paparan asap rokok 2 batang/hari selama 4 minggu meningkatkan kadar lipid peroksida (malondialdehida) serta menurunkan kadar antioksidan tubuh, yaitu *superoxyde dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GSH) pada tikus Wistar.⁹ Jumlah leukosit dan jumlah neutrofil yang merupakan petanda inflamasi sistemik kronik meningkat pada perokok apabila dibandingkan dengan yang tidak merokok.⁷ Ekstrak asap rokok juga dilaporkan meningkatkan kadar sitokin proinflamasi, yaitu IL-6, *TNF- α* , dan *CRP*.¹⁰

Neutrofil dapat ditemukan dalam keadaan berbeda, yaitu *quiescent*, *primed*, atau *activated*. Neutrofil yang tanpa disertai adanya infeksi bersifat *quiescent*. Stimulus berupa infeksi pertama kali dalam darah mengakibatkan neutrofil menjadi *primed*. Inflamasi kronik mengakibatkan neutrofil dalam keadaan *activated* yang akan mensekresikan radikal *reactive oxygen species (ROS)* dan enzim *alkalifosfatase (ALP)*.¹¹ Penelitian terdahulu melaporkan bahwa kadar ALP plasma memiliki korelasi positif dengan jumlah neutrofil darah perifer pada tikus wistar yang diinduksi dengan *GCSF*.¹² Kadar ALP meningkat pada infeksi bakteri berkaitan dengan *GCSF*,¹³ dan kadar enzim *myeloperoxidase (MPO)* plasma berkorelasi positif dengan kadar ALP.¹⁴

Statin merupakan obat antikolesterol yang juga memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat sekresi enzim *myeloperoxidase (MPO)* yang disekresikan oleh *activated* neutrofil.¹⁵ Statin mampu menurunkan kadar sitokin proinflamasi $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, dan IL-6, jumlah total leukosit dan neutrofil pada tikus sepsis¹⁶ serta jumlah total leukosit perifer pada penderita aterosklerosis.¹⁷ Pemberian fluvastatin 5 mg/kgBB/hari menurunkan derajat jejas aterosklerosis pada mencit yang diberi diet tinggi lemak dan pemberian fluvastatin 10 mg/KgBB/hari menurunkan oksidasi LDL pada kelinci yang diberi ekstrak asap rokok intravena.¹⁷ Namun, statin juga dapat memiliki efek pro-inflamasi. Statin meningkatkan kadar sitokin *transforming growth factor-beta (TGF- β)*.¹⁸ *TGF- β* dengan IL-6 menginduksi diferensiasi *naive T cells* menjadi limfosit Th17 yang

mengakibatkan aktivasi netrofil.¹⁹ Penelitian ini akan menganalisis pengaruh statin dosis bertingkat terhadap selisih jumlah total leukosit, neutrofil, serta kadar alkali fosfatase dengan sebelum dan sesudah paparan asap rokok.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut: Apakah selisih jumlah total leukosit, jumlah neutrofil, dan kadar ALP pada tikus Wistar sebelum dan sesudah paparan asap rokok 2 batang/hari selama 4 minggu pada kelompok yang diberi fluvastatin dosis bertingkat lebih kecil dibandingkan kelompok yang tidak diberi fluvastatin ?

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 4 minggu pada kelompok yang diberi fluvastatin dosis bertingkat lebih kecil dibandingkan kelompok yang tidak diberi fluvastatin.

1.3.2. Tujuan khusus:

1. Menganalisis selisih jumlah total leukosit, jumlah neutrofil, dan kadar ALP pada tikus Wistar sebelum dan sesudah paparan asap rokok 2 batang/hari selama 4 minggu pada kelompok yang diberi fluvastatin 5 mg/kgBB/hari dibandingkan kelompok kontrol dan kelompok fluvastatin 10 mg/kgBB/hari.

2. Menganalisis selisih jumlah total leukosit, jumlah neutrofil, dan kadar ALP pada tikus Wistar sebelum dan sesudah paparan asap rokok 2 batang/hari selama 4 minggu pada kelompok yang diberi fluvastatin 10 mg/kgBB/hari dibandingkan kelompok kontrol.

1.4. Manfaat Penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai :

1. Bahan informasi untuk menjelaskan tentang efek fluvastatin terhadap respons inflamasi akibat asap rokok.
2. Sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut tentang efek fluvastatin pada perokok.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Adapun penelitian terdahulu yang berkaitan dengan penelitian ini adalah:

Autor	Judul	Hasil
Shahar L, et al. (2007) ⁸	Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease.	Peningkatan jumlah total leukosit dan jumlah neutrofil pada perokok dibandingkan dengan yang tidak merokok.
Wannamethee G, et al.(2005) ⁷	Association between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease.	Penghentian merokok dapat mempengaruhi respons inflamasi dengan parameter jumlah total leukosit dan neutrofil absolut yang menurun.

Sela S, et al.(2002) ¹¹	The Involvement of Peripheral Polymorphonuclear Leukocytes in the Oxidative Stress and Inflammation among Cigarette Smokers.	Neutrofil mensekresikan ROS dan enzim <i>alkalifosfatase</i> (ALP) dalam keadaan <i>activated</i> pada perokok. Kadar ALP plasma memiliki korelasi linear dengan jumlah neutrofil darah perifer ($p < 0.0001$, $r = 0.79$).
Garbin U, et al. (2009). ²⁰	Cigarette Smoking Blocks the Protective Expression of Nrf2/ARE Pathway in Peripheral Mononuclear Cells of Young Heavy Smokers Favouing Inflammation.	Jumlah total leukosit dan neutrofil darah perifer, kadar <i>CRP</i> meningkat pada perokok.
Yoshida O, et al.(2010). ²¹	Pitavastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, ameliorates endothelial function in chronic smokers.	Pitavastatin menurunkan kadar lipid peroksida pada perokok dibandingkan dengan kelompok kontrol.
Yamaguchia Y, et al. (2005). ¹⁷	Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin	fluvastatin 10 mg/KgBB/hari per-oral menurunkan oksidasi LDL pada kelinci yang diberi ekstrak asap rokok intravena.
Porreca E,et al. Al(2002). ¹⁸	Increased transforming growth factor-beta1 circulating levels and production in human monocytes after 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase inhibition with pravastatin.	Pravastatin meningkatkan kadar TGF- β .

Berdasarkan hasil penelusuran laporan dari penelitian yang sudah dipublikasi, penelitian tersebut dilakukan berkaitan dengan pengaruh statin

terhadap petanda inflamasi sistemik, tetapi tidak ada satupun yang menggunakan paparan asap rokok pada hewan coba yang juga menyebabkan inflamasi kronik akibat peningkatan radikal bebas dalam tubuh. Pitavastatin menurunkan kadar lipid peroksida pada perokok kronis dibandingkan dengan kelompok kontrol,²¹ sedangkan fluvastatin pada penelitian ini diberikan sebelum paparan asap rokok.