

BAB II

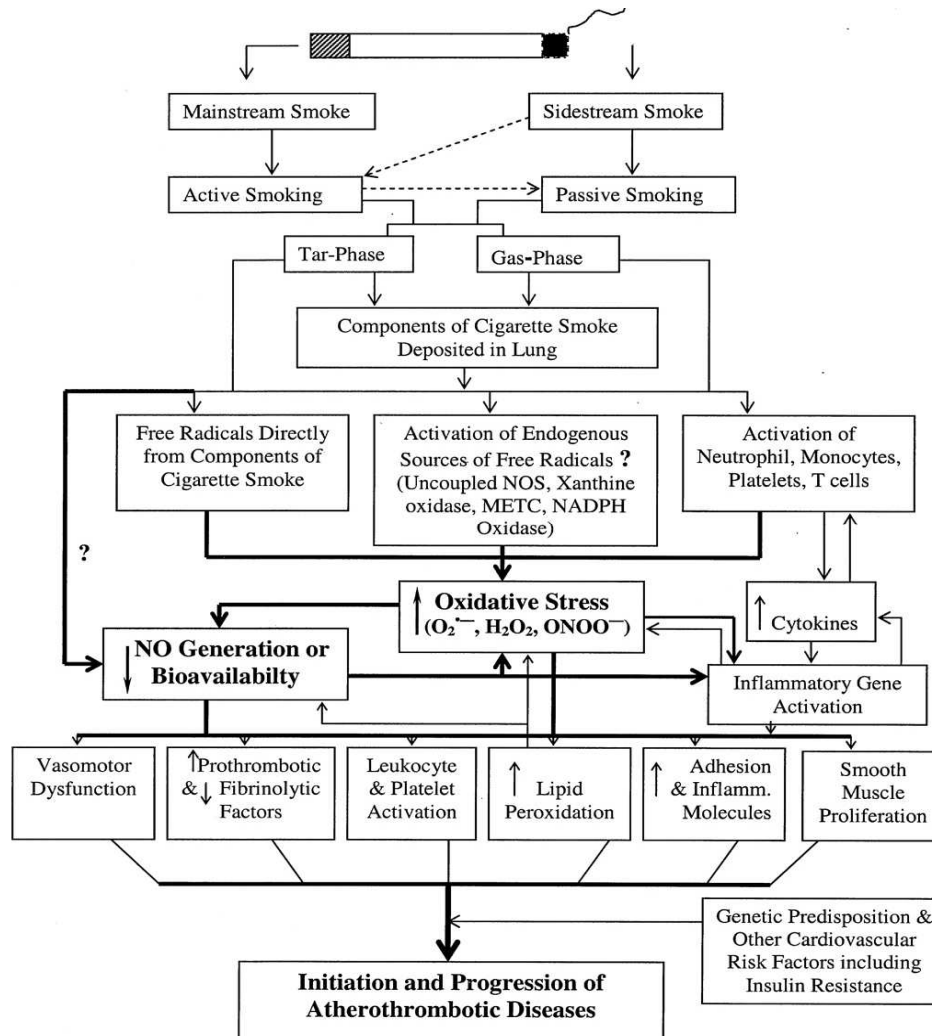
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Paparan Asap Rokok

Asap rokok dapat dikelompokkan menjadi fase tar (ukuran partikel $>0.1 \mu\text{m}$) termasuk nikotin dan gas. Asap rokok fase tar memiliki kandungan $>10^{17}$ radikal bebas/g, dan $>10^{15}$ radikal bebas/kali isapan. Radikal bebas dari asap fase tar memiliki waktu paruh lebih lama (beberapa jam sampai bulan), sedangkan radikal dari asap fase gas hanya memiliki waktu paruh beberapa detik.²² Perokok aktif memperoleh paparan asap melewati sebatang rokok, asap tersebut disebut sebagai *mainstream smoke*. Perokok pasif terpapar oleh asap dari ujung rokok yang terbakar (*sidestream cigarette smoke*). *Mainstream cigarette smoke* terdiri dari 8% fase tar dan 92% fase gas. Asap rokok di ruangan sekitar perokok terdiri dari 85% *sidestream cigarette smoke* dan 15% *mainstream cigarette smoke*.²³

Asap rokok memiliki kandungan pelbagai komponen yang merugikan bagi tubuh. Molekul *polycyclic aromatic hydrocarbons* dari fase tar asap rokok berkorelasi dengan penyakit aterosklerosis.²⁴ Peningkatan senyawa radikal bebas pada perokok dapat disebabkan oleh: 1.molekul dalam asap rokok fase tar dan gas, 2.aktivasi makrofag dan neutrofil, dan 3.senyawa radikal oksigen endogen yang terbentuk saat reaksi rantai pernafasan dalam mitokondria.²⁵ Asap rokok mengakibatkan oksidatif stress ditandai dengan meningkatnya radikal oksidan,

dan reaksi inflamasi berupa peningkatan jumlah total leukosit, neutrofil darah perifer dan kadar ALP.¹¹



Gambar 2.1 Pengaruh asap rokok terhadap pembentukan radikal bebas dan penyakit aterosklerosis. Dikutip dari Ambrose JA, et al. J Am Coll Cardiol.²⁵

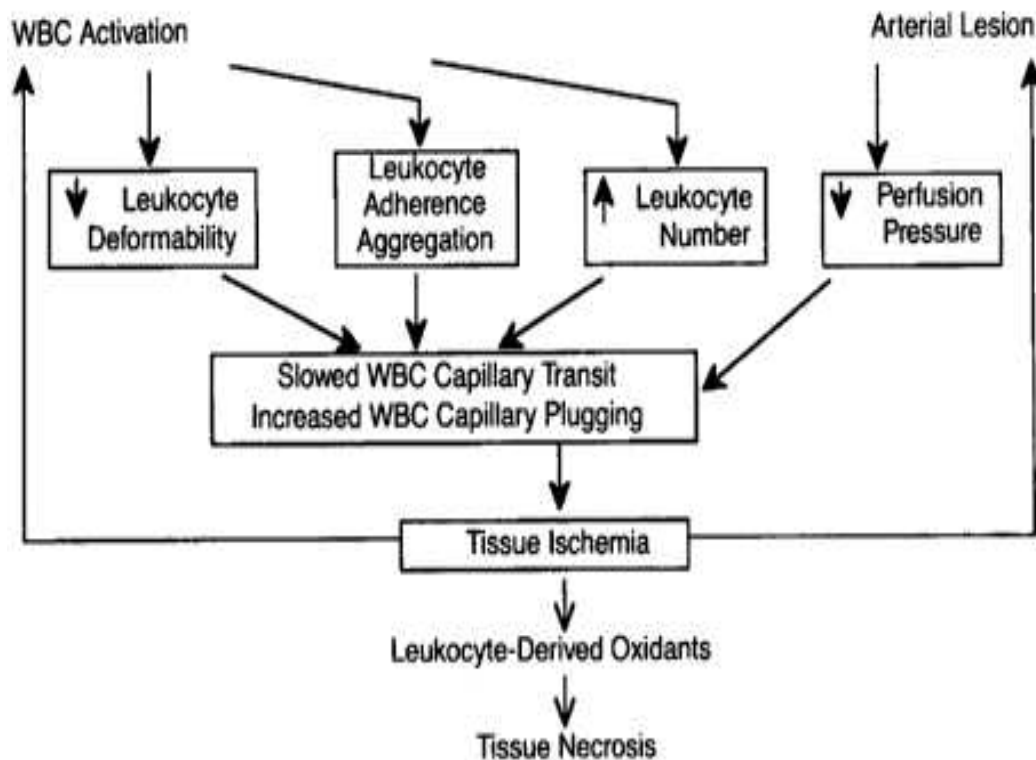
2.2. Leukosit dan Neutrofil sebagai Petanda Inflamasi

Leukosit berkorelasi dengan angka risiko infark jantung. Jumlah leukosit dilaporkan memiliki nilai yang setara dengan kadar total kolesterol darah untuk prediksi kejadian penyakit infark jantung.²⁶ Jumlah total leukosit berkorelasi kuat dengan angka risiko infark jantung pada perokok. Risiko infark jantung akut meningkat 4 kali pada penderita dengan jumlah leukosit lebih dari $9 \times 10^9/L$ apabila dibandingkan dengan orang normal dengan jumlah leukosit kurang dari $6 \times 10^9/L$. Sekitar 50% sampai 65% angka risiko tersebut berkaitan dengan kebiasaan merokok. Jumlah sel neutrofil memiliki korelasi paling kuat dibandingkan dengan tipe leukosit lainnya.²⁷

Tabel 2.1. Korelasi jumlah total leukosit dengan risiko penyakit jantung.²⁸

Disease	Critical White Blood Cell Count, per Microliter ($\times 10^9/L$)	Relative Risk	Source
Myocardial infarction	>7000/ μ L (7) <5000/ μ L (5)	1:1.4	Friedman et al ¹
Myocardial infarction	>9000 (9) <6000 (6)	1:4	Zalokar et al ²
Myocardial infarction	>8000 (8) <6000 (6)	1:1.4-2.4	Prentice et al ³
Thrombotic stroke	>10 000 (10) <4000 (4)	1:1.6-2.6	Prentice et al ⁵
Coronary disease	Count correlated with prevalence; relative risk at specific values not presented; $P < .001$		Yarnell et al ¹⁰
Myocardial infarct*	>10 000 (10) <6000 (6)	1:2.5	Grimm et al ⁷

Tabel tersebut menyatakan bahwa jumlah total leukosit perifer merupakan faktor resiko penyakit jantung.²⁶ Aktivitas leukosit mengakibatkan iskemik jaringan, peningkatan radikal bebas, dan kematian sel (gambar 2.2).



Gambar 2.2 Aktivitas leukosit meningkatkan radikal bebas. Dikutip dari Zalokar JB. Am J Epidemiol.²⁷

Jejas sel endotel pembuluh darah disebabkan oleh oksidan yang disekresikan leukosit terutama neutrofil. Jejas tersebut dapat dikurangi oleh antioksidan *superoxide dismutase (SOD)* dan katalase. Neutrofil dapat ditemukan dalam keadaan berbeda, yaitu *quiescent*, *primed*, atau *activated*. Neutrofil yang disertai tanpa adanya infeksi bersifat *quiescent* tidak mensekresikan ROS. Stimulus berupa infeksi pertama kali dalam darah mengakibatkan neutrofil menjadi *primed*. Neutrofil akan mengalami perubahan metabolik dan morfologi menjadi dalam keadaan *activated* akibat stimulus berulang berbagai

macam zat seperti *phorpol myristate acetate* (PMA), *protein kinase C* (PKC) activator, dan *formylmethionyl-leucyl-phenylalanine* (fMLP).²⁹

Jumlah neutrofil dalam sirkulasi dipengaruhi oleh kecepatan produksi pada sumsum tulang, pengeluaran ke dalam sirkulasi, pertukaran sel antara yang berada dalam sirkulasi dan depo intravaskuler serta kecepatan pengrusakan sel dari sirkulasi. Berkaitan dengan sistem hematopoetik, telah diketahui bahwa rokok menyebabkan leukositis yang meliputi neutrofilia, limfositosis, and, monositosis. Merokok menyebabkan peningkatan jumlah leukosit di darah perifer sebesar $20 \pm 25\%$ yang berkaitan dengan penurunan fungsi paru. Penyebab dari leukositis pada perokok belum banyak diketahui. Penelitian pada hewan coba membuktikan bahwa merokok mengakibatkan peningkatan pengeluaran neutrofil dari sumsum tulang ke sirkulasi.⁹

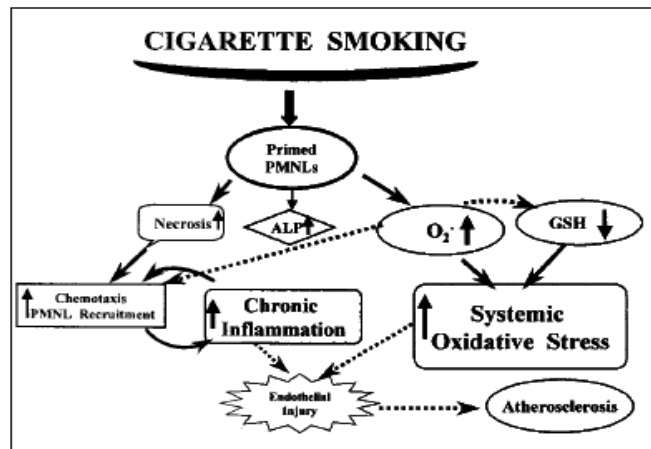
Beberapa penelitian menunjukkan bahwa leukositis pada perokok dapat disebabkan oleh peningkatan radikal bebas. Radikal bebas mengakibatkan degradasi I κ B dan aktivasi NF- κ B sehingga produksi IL-8 meningkat pada leukosit.³⁰ Sitokin IL-8 menginduksi mobilisasi neutrofil,³¹ dan limfosit T dari sumsum tulang.³²

Asap rokok yang masuk paru dapat menstimulasi makrofag alveolar yang merupakan sumber utama dari mediator pro inflamasi sehingga menyebabkan peningkatan produksi *tumour necrosis factor- α* (TNF- α), *interleukin* (IL)-1, IL-6, IL-8 dan *haematopoietic growth factors* seperti *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) dan *granulocyte*

colony-stimulating factor (G-CSF). Adanya mediator tersebut menyebabkan stimulasi precursor hematopoetik yang berakibat peningkatan kecepatan proliferasi dan penganalisisan neutrofil dari sumsum tulang ke sirkulasi.²⁵

2.3. Alkali Fosfatase sebagai Petanda Inflamasi

Neutrofil yang menjadi *primed* ataupun teraktivasi akan mengalami degranulasi dan mengeluarkan enzim-enzim dari granulanya. Enzim pada granula yang dikeluarkan neutrofil seperti *myeloperoxidase*³³ dan juga ALP.²⁹ Peningkatan kadar ALP plasma merefleksikan aktivasi neutrofil dan degranulasi.^{11,29} 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.¹¹ 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.³³ Neutrofil mensekresikan ROS dan enzim ALP dalam keadaan *activated* pada perokok. Kadar ALP plasma memiliki korelasi linear dengan jumlah neutrofil darah perifer ($p < 0.0001, r = 0.79$) dan kadar superoksida yang disekresikan ($p = 0.012, r = 0.4$) pada perokok yang tidak menderita gangguan fungsi hati dan tulang.¹¹ Namun kadar ALP juga dapat meningkat pada kerusakan jaringan hati akibat oksidan pada tikus Wistar yang terpapar asap rokok.²⁹

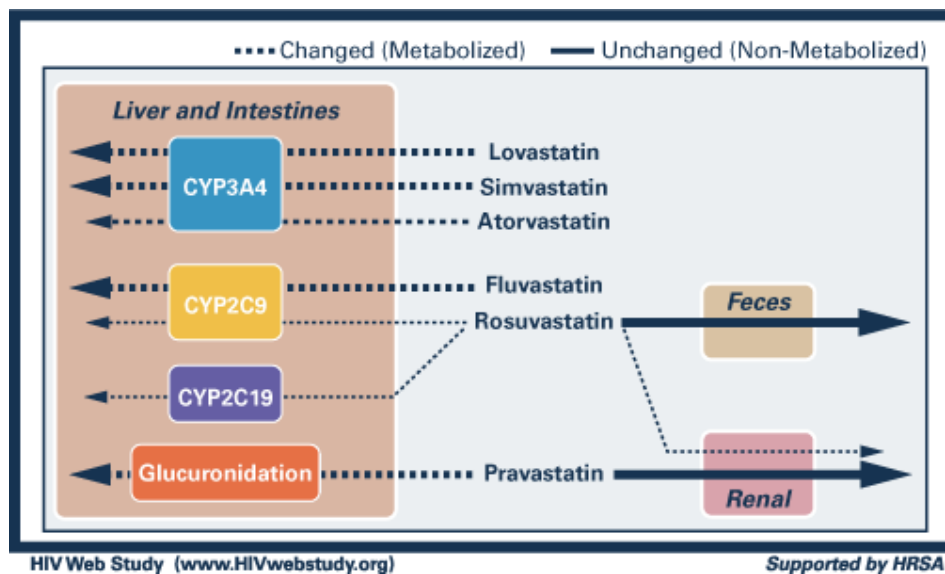


Gambar 2.3. Mekanisme terjadinya peningkatan kadar ALP dan *atherosclerosis* akibat rokok. Dikutip dari Ernst E, et al. JAMA.²⁹

2.4. Statin

Statin adalah obat yang berperan sebagai kompetitif inhibitor terhadap 3-*hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A* (HMG-CoA) *reductase*, yaitu enzim yang berfungsi untuk biosintesis kolesterol.³⁴ Penurunan kadar kolesterol menginduksi sel hati untuk meningkatkan reseptor LDL sehingga meningkatkan jumlah LDL yang dimetabolisme dalam hati. Statin mampu menurunkan LDL dan meningkatkan HDL plasma.³⁵

Pelbagai obat statin, yaitu fluvastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, dan rosuvastatin mengalami biotransformasi oleh isozim cytochrome P 450 dalam hati, tetapi pravastatin tidak melalui jalur metabolisme cytochrome P 450.³⁶



Gambar 2.4. Pelbagai obat statin mengalami biotransformasi oleh isozim cytochrome P 450 dalam hati.³⁶

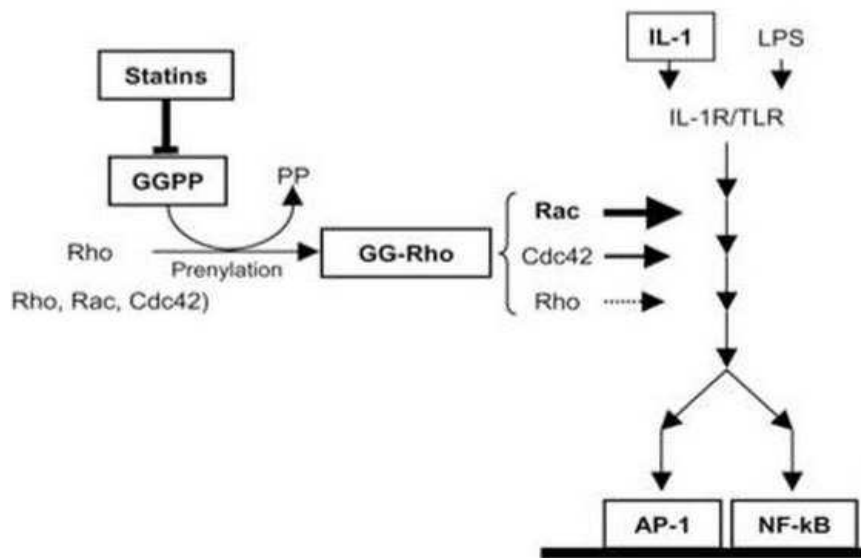
Efek klinis dari statin tidak selalu diakibatkan oleh penurunan kadar kolesterol plasma. Simvastatin dan lovastatin mampu menginduksi aktivasi sintesis NO secara *in vitro* pada sel endotelial manusia.³⁷ Perbaikan fungsi sel endotelial pada pemberian pravastatin tidak disertai penurunan LDL.³⁸ Pravastatin mampu menurunkan kadar *C-reactive protein* dan angka risiko penyakit kardiovaskular yang berkaitan dengan marker inflamasi.³⁹

2.4.1. Mekanisme Kerja Statin

a. Inhibisi Protein *Rac1*

Protein *Rac1* yang termasuk ke dalam kelompok protein *GTPase* berperan sebagai molekul penerima sinyal intraseluler. Protein *Rac1* menyampaikan

sinyal untuk pembentukan radikal oksigen. Statin mampu menurunkan produksi ROS berkaitan dengan aktivitas protein *Rac1* pada penderita gagal jantung,⁴⁰ dan tikus yang diinduksi angiotensin II.⁴¹ Pravastatin atau atorvastatin dosis 20mg/hari selama 1 minggu menghambat sintesis *Rac1* pada sukarelawan sehat.⁴² Hambatan sintesis *Rac1* menurunkan sinyal untuk *NFκB* sehingga menurunkan sintesis IL-6 dan IL-8.⁴³

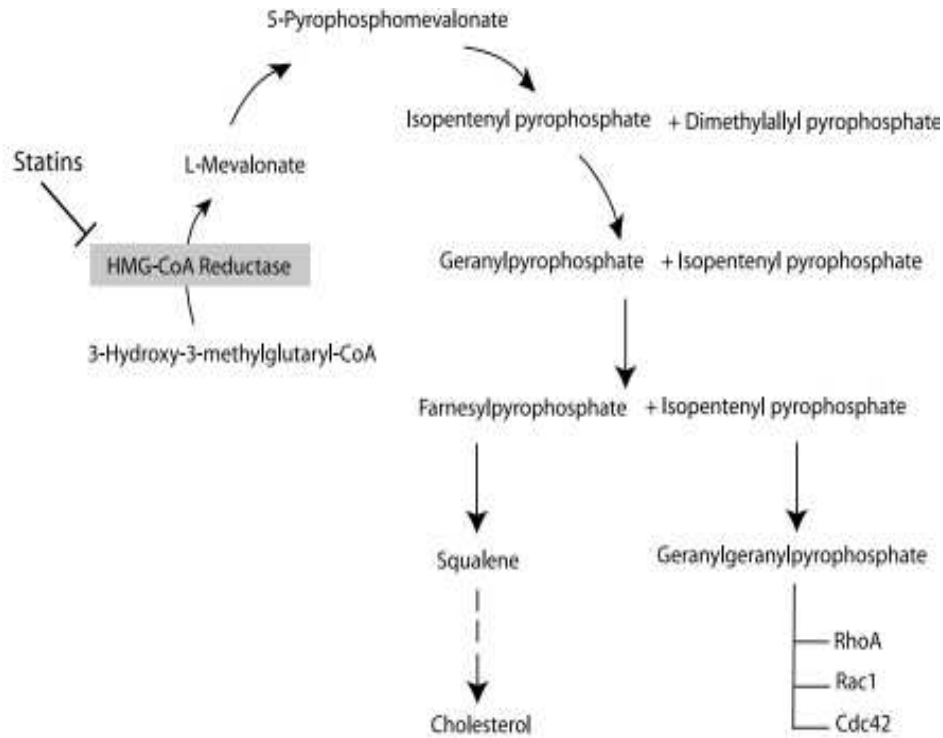


Gambar 2.5. Statin mengakibatkan penurunan sinyal untuk *NfκB*.
Dikutip dari Sakoda K, et al. J Dent Res.⁴³

b. Inhibisi *Rho/Rho* Kinase (ROCK)

Statin menghambat pembentukan senyawa intermedia isoprenoid, yaitu *farnesylpyrophosphate (FPP)* dan *geranylgeranylpyrophosphate (GGPP)*. *GGPP* dibutuhkan untuk pembentukan protein *Rho* dan *ROCK*. Efek klinis statin untuk menurunkan kadar kolesterol darah dan menghambat sintesis protein *Rho*

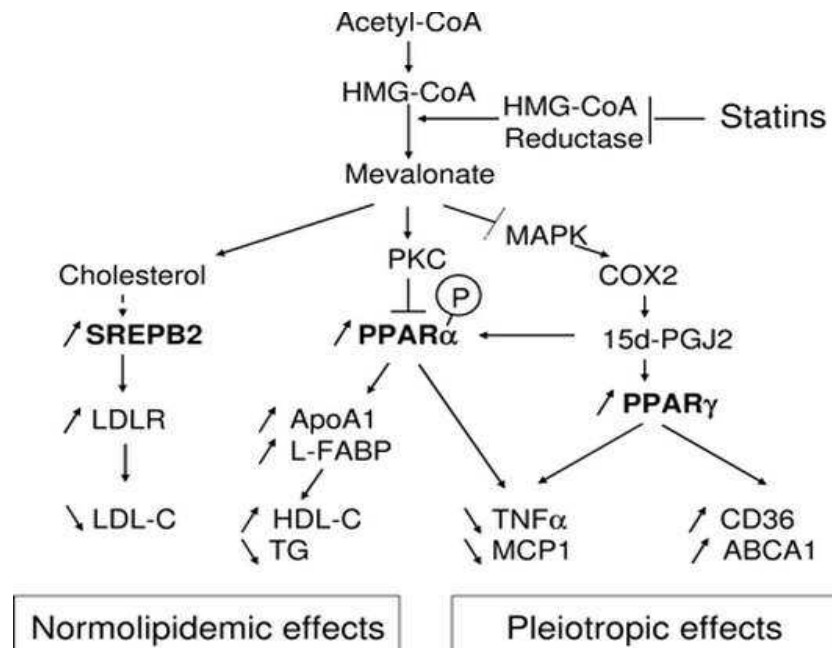
dan ROCK diperoleh pada dosis yang sama.⁴⁴ Inhibisi aktivitas ROCK menghambat produksi sitokin proinflamasi IL-6 dan GCSF pada mencit model iskemik/reperfusi.⁴⁵



Gambar 2.6. Statin menghambat pembentukan *farnesylpyrophosphate* dan *geranylgeranylpyrophosphate*. Dikutip dari Zhou Q, et al. *Circ J*.⁴⁴

c. Aktivasi *peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)*

Statin dapat menginduksi transkripsi *PPAR* sehingga mengakibatkan inhibisi sintesis *TNF- α* , *monocyte chemoattractant protein-1*, dan aktivitas *NF κ B* pada makrofag. Statin melalui aktivasi *PPAR* dapat mengakibatkan efek normolipidemik dan pleiotropik (gambar 2.6).⁴⁶



Gambar 2.7. Efek normolipidemik dan pleiotropik dari statin akibat aktivasi *PPAR*. Dikutip dari Paumelle R, et al. *Circ Res*.⁴⁶