

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Merokok**

##### **2.1.1 Definisi**

Merokok menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia merupakan aktivitas menghisap rokok.<sup>24</sup> Rokok sendiri merupakan gulungan tembakau berukuran kira-kira sebesar kelingking yang dibungkus daun nipah ataupun kertas.<sup>24</sup> Merokok telah dilakukan sejak jaman Tiongkok kuno dan Romawi, dengan menghisap ramuan yang mengeluarkan asap dan menimbulkan kenikmatan dengan jalan dihisap melalui hidung dan mulut. Sitepoe mendefinisikan merokok adalah membakar tembakau yang kemudian diisap isinya, baik menggunakan media rokok maupun pipa (cangklong), sedangkan Levy mendefinisikan merokok sebagai kegiatan membakar dan menghisap rokok serta menimbulkan asap yang dapat terhisap oleh orang-orang di sekitarnya.<sup>3,25</sup>

Definisi berbeda dikemukakan oleh Armstrong yang mendeskripsikan merokok sebagai kegiatan menghisap asap tembakau dan menghembuskannya kembali keluar.<sup>6</sup> Berdasarkan definisi-definisi di atas, dapat disimpulkan bahwa merokok adalah suatu kegiatan/aktivitas membakar rokok dan kemudian menghisapnya serta menghembuskannya keluar melalui hidung dan/atau mulut, dengan tujuan untuk mendapatkan sebuah kenikmatan tertentu, serta dapat menimbulkan asap yang dapat terhirup oleh orang-orang di sekitarnya.

### 2.1.2 Klasifikasi rokok

Rokok dapat diklasifikasikan menurut bahan pembungkus, proses pembuatan rokok, penggunaan filter pada rokok, serta bahan baku dan isi dari rokok tersebut. Klasifikasi rokok menurut bahan pembungkusnya dapat dilihat pada Tabel 2, sedangkan klasifikasi rokok menurut proses pembuatannya dapat dilihat pada Tabel 3. Klasifikasi rokok menurut penggunaan filter dapat dilihat pada Tabel 4 serta klasifikasi rokok menurut bahan baku dan isi rokok dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 2.** Klasifikasi rokok menurut bahan pembungkusnya.<sup>25</sup>

<b>Jenis Rokok</b>	<b>Bahan Pembungkus</b>
<i>Klobot</i>	Daun jagung
<i>Kawung</i>	Daun aren
Sigaret	Kertas
Cerutu	Tembakau

**Tabel 3.** Klasifikasi rokok menurut proses pembuatannya.<sup>26</sup>

<b>Jenis Rokok</b>	<b>Proses Pembuatan</b>
Sigaret kretek tangan	Rokok yang dibuat dengan cara dilinting menggunakan tangan dan alat bantu sederhana.
Sigaret kretek mesin	Rokok yang proses pembuatannya menggunakan mesin yang memproses bahan baku rokok menjadi rokok batangan secara otomatis.

**Tabel 4.** Klasifikasi rokok menurut penggunaan filter. <sup>27</sup>

<b>Jenis Rokok</b>	<b>Proses Pembuatan</b>
Rokok Filter	Rokok yang dilengkapi gabus sebagai filter pada bagian pangkal dari rokok.
Rokok Non Filter	Rokok yang tidak dilengkapi gabus sebagai filter pada bagian pangkal dari rokok.

**Tabel 5.** Klasifikasi rokok menurut bahan baku dan isi. <sup>25,27,28</sup>

<b>Jenis Rokok</b>	<b>Proses Pembuatan</b>
Rokok Putih	Rokok yang bahan baku atau isinya adalah daun tembakau yang diberi saus sebagai perasa dan pemberi aroma rokok.
Rokok Kretek	Rokok dengan atau tanpa filter yang menggunakan tembakau rajangan yang dicampur dengan cengkeh rajangan dan dibungkus dalam kertas sigaret.
Rokok Kelembak	Rokok yang bahan baku atau isinya berupa daun tembakau, cengkeh, dan kemenyan yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu, populer di lingkungan Jawa.

Rokok kretek dan rokok putih berbeda dari segi bahan, rasa, maupun dampak terhadap kesehatan. Rokok kretek memiliki zat-zat yang lebih banyak dalam asap fase partikulatnya dibandingkan rokok putih, diantaranya eugenol (minyak cengkeh) yang memiliki efek anti-inflamasi melalui penghambatan jalur sintase prostaglandin, anestesi oral, serta antibakteri. Zat-zat tersebut tidak memiliki efek yang buruk dalam jumlah sedikit, namun jika dikonsumsi dalam jangka waktu panjang dan konsentrasi tinggi akan menimbulkan nekrosis.<sup>29</sup> Selain dampak tersebut, eugenol juga ditemukan dapat meningkatkan adiksi dari merokok.

Rokok kretek memiliki kadar nikotin lima kali lipat lebih banyak, kadar tar tiga kali lipat lebih banyak, serta kadar karbon monoksida 30% lebih banyak dibandingkan rokok putih.<sup>28</sup>

### **2.1.3 Klasifikasi perokok**

Perokok pada umumnya diklasifikasikan menurut jumlah rokok yang dikonsumsi setiap hari.<sup>25</sup> Terdapat dua klasifikasi menurut jumlah rokok yang dikonsumsi, yaitu klasifikasi Sitepoe dan klasifikasi Smet.<sup>3,25</sup> Klasifikasi Sitepoe membagi perokok menjadi perokok ringan dengan jumlah konsumsi satu hingga sepuluh batang per hari, perokok sedang dengan jumlah konsumsi sebelas hingga dua puluh empat batang per hari, serta perokok berat dengan konsumsi lebih dari dua puluh empat batang per hari.<sup>25</sup> Klasifikasi ini berbeda dengan klasifikasi Smet (1994) yang mengklasifikasikan perokok ringan sebagai perokok dengan jumlah konsumsi 1-4 batang rokok per hari, perokok sedang sebagai perokok dengan jumlah konsumsi 5-14 batang rokok per hari, serta perokok berat dengan jumlah konsumsi lebih dari 15 batang per hari.<sup>4</sup>

Selain klasifikasi menurut jumlah perokok, terdapat pula klasifikasi merokok lainnya yang didasarkan terhadap jumlah rokok yang dikonsumsi per hari terkait dengan berapa lama subjek tersebut telah merokok sepanjang hidupnya. Indeks ini dinamakan Indeks Brinkman dan dihitung dengan rumus perkalian jumlah rata-rata rokok yang dihisap dalam sehari (dalam batang) dengan lama merokok dalam tahun. Hasil 0-199 poin dalam indeks Brinkman dikategorisasikan sebagai perokok ringan, hasil 200-599 poin dalam indeks Brinkman

dikategorisasikan sebagai perokok sedang, sedangkan hasil di atas 600 poin dalam indeks Brinkman dikategorisasikan sebagai perokok berat.<sup>30</sup>

Secara ringkas, ketiga klasifikasi ini dapat diperbandingkan sebagai berikut:

**Tabel 6.** Klasifikasi perokok.

<b>Kategori</b> <b>Klasifikasi</b>	<b>Indeks</b>	<b>Klasifikasi</b>	
	<b>Brinkman<sup>30</sup></b>	<b>menurut</b> <b>Sitepoe<sup>25</sup></b>	<b>Klasifikasi</b> <b>menurut Smet<sup>4</sup></b>
Perokok Ringan	Indeks Brinkman 0-199 poin	1-10 batang per hari	1-4 batang per hari
Perokok Sedang	Indeks Brinkman 200-599 poin	11-24 batang per hari	5-14 batang per hari
Perokok Berat	Indeks Brinkman lebih dari 600 poin	Lebih dari 24 batang per hari	Lebih dari 15 batang per hari

#### 2.1.4 Demografi perokok

Riset tahun 2010 menunjukkan bahwa rata-rata pengeluaran yang diperlukan untuk merokok merupakan pengeluaran kedua terbesar. Secara urut, pengeluaran terbesar dialokasikan untuk membeli bahan makanan pokok (padi-padian) sebesar 22,1%, diikuti dengan rokok sebesar 11,89%, biaya listrik, telepon dan bahan bakar minyak sebesar 10,95% serta biaya tempat tinggal sewa sebesar 8,82%.<sup>31</sup>

Indonesia merupakan negara yang memiliki jumlah perokok remaja terbanyak di dunia.<sup>31</sup> Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 mengemukakan bahwa 36% perokok memulai merokok sejak 15-19 tahun dan 16,3% perokok memulai merokok sejak 20-24 tahun. Hal ini sejalan dengan fakta bahwa hampir setengah perokok berusia sekitar 20-40 tahun, dengan perincian 26% perokok berusia 30-39 tahun dan 24% perokok berusia 20-29 tahun.<sup>11</sup>

Data tahun 2013 menunjukkan sebanyak 24% masyarakat Indonesia merokok setiap hari, serta 5% masyarakat Indonesia merokok kadang-kadang (tidak setiap hari). Data ini sejalan dengan data WHO yang menyebutkan sekitar 23,8% masyarakat Indonesia adalah perokok aktif yang merokok setiap harinya.

Mayoritas perokok di Indonesia adalah laki-laki. Pada tahun 2015, sebanyak 97% perokok di Indonesia merupakan laki-laki. Jumlah perokok perempuan tercatat sebesar 3% dari seluruh perokok di Indonesia. Jumlah ini menurun dari angka 8% perokok perempuan pada tahun 2012.<sup>11</sup>

Penelitian ini mengambil rentang usia mahasiswa (18-25 tahun) oleh karena sebagian besar populasi perokok merupakan remaja.<sup>11</sup> Adapun pemilihan laki-laki sebagai jenis kelamin sampel didasarkan atas fakta bahwa sebagian besar perokok di Indonesia adalah laki-laki.<sup>11</sup>

### 2.1.5 Bahan kimia dalam rokok dan keterkaitannya terhadap kesehatan

Penelitian menunjukkan terdapat sekitar 4.800 senyawa dalam asap rokok. Perusahaan rokok juga dapat menambahkan bahan-bahan aditif yang mengandung hampir 599 senyawa secara keseluruhan dalam proses pembuatan rokok.<sup>32</sup> Rokok juga dapat mengandung pestisida dan bahan kimia agrikultural seperti pupuk yang digunakan dalam proses penanaman tembakau, namun kadarnya berbeda-beda tergantung lokasi dan waktu penanaman tembakau.<sup>33</sup> Pestisida dan bahan kimia agrikultural tersebut berpengaruh terhadap kenaikan kadar nitrosamin spesifik tembakau yang berakibat pada tingginya tingkat oksidasi yang dihasilkan oleh tembakau yang mendapatkan *treatment* bahan kimia agrikultur dibandingkan yang tidak.<sup>34</sup>

Asap rokok merupakan petanda dari dimulainya proses pembakaran tembakau dan bahan-bahan penyusun rokok lainnya seperti kertas dan saus. Asap rokok terbagi menjadi *mainstream smoke* serta *sidestream smoke*. Secara definisi, *mainstream smoke* merupakan asap yang dihisap oleh perokok melalui pipa rokok atau batang rokok, sedangkan *sidestream smoke* adalah asap rokok yang dihasilkan dari hasil pembakaran rokok dengan pipa rokok atau batang rokok. *Sidestream smoke* lebih toksik dibandingkan *mainstream smoke* oleh karena *sidestream smoke* mengandung lebih banyak bahan kimia organik dibanding *mainstream smoke*.<sup>35</sup>

*Mainstream smoke* terbagi menjadi fase partikulat (padat) yang berisi tar, serta fase gas yang berisi gas toksik, komponen organik volatil, ROS, serta radikal bebas. Radikal bebas banyak terdapat pada fase padat, sedangkan ROS terdapat banyak pada fase gas.<sup>36</sup> Pembagian serupa juga terdapat pada *sidestream smoke*.

Radikal bebas dan ROS pada fase gas *sidestream smoke* terus-menerus diproduksi selama pembakaran rokok dan konsentrasinya semakin meningkat seiring semakin pendeknya rokok.<sup>37</sup> ROS dalam asap rokok dihasilkan dalam proses pembakaran rokok, sebab ROS tidak ditemukan dalam daun tembakau itu sendiri maupun dalam abu rokok.<sup>36</sup>

Konstituen utama dari asap rokok dalam fase gas adalah karbon monoksida, yang terdapat hingga 23 miligram pada asap yang dihasilkan oleh sebatang rokok. Hemoglobin akan mengikat karbon monoksida lebih banyak dibandingkan oksigen karena afinitasnya yang 245 kali lipat lebih tinggi untuk berikatan terhadap karbon monoksida untuk membentuk *carboxyhemoglobin* (COHb) dibandingkan dengan oksigen. Hal ini berdampak pada respirasi, khususnya respirasi sel yang terhambat oleh karena berkurangnya oksigen yang dibawa oleh hemoglobin ke jaringan perifer.<sup>38</sup> Dalam sebatang rokok non-filter, terdapat pula hingga 3 miligram nikotin yang dapat menginduksi ketergantungan pengguna rokok. Hidrogen sianida juga terdapat dalam jumlah yang cukup besar dalam rokok, hingga 500 mikrogram. Hidrogen sianida memiliki efek siliatoksik (beracun terhadap silia/rambut halus pada traktus pernapasan) sehingga dapat menghambat klirens paru-paru.<sup>39</sup> Selain ketiga senyawa tersebut, senyawa lain yang terdapat dalam rokok adalah amonia dan piridin yang bersifat mengiritasi saluran pernapasan, nitrogen oksida yang dapat membuat peradangan paru, serta anilin yang menghambat respirasi dengan cara bergabung dengan hemoglobin membentuk methemoglobin.<sup>34,40</sup>

Senyawa penyebab kanker diperankan oleh fenol, katekol, maleik hidrasid, serta hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) seperti benz(a)antrasenen,

benzo(a)piren, dibenzo(a,e)piren, serta 5-metilkrisen.<sup>41</sup> Maleik hidrasid berperan sebagai agen mutagenik, serta fenol dan katekol berperan sebagai senyawa pemicu tumor (*tumor promoter*) dan kokarsinogen pada hewan coba.<sup>42</sup> Terdapat pula N-nitrosamin, senyawa heterosiklik seperti kuinolin dan furan, aldehid (termasuk formaldehid dan asetaldehid), hidrokarbon volatil, asam kafeik, *dichlorodiphenyltrichloroethane* (DDT), serta amina aromatik.<sup>43</sup> Bukti karsinogenitas pada manusia yang tinggi dimiliki oleh 2-naftilamin dan 4-aminobifenil yang termasuk dalam golongan amina aromatik, benzena yang termasuk dalam golongan hidrokarbon volatil, vinil klorida, serta senyawa anorganik seperti berilium, nikel, kromium, kadmium, dan polonium-210.<sup>44</sup> Zat-zat lainnya hanya memiliki bukti karsinogenitas tinggi pada hewan coba, namun tidak pada manusia.<sup>45</sup>

## **2.2 Peningkatan stres oksidatif pada perokok**

Terdapat senyawa-senyawa kimia yang memiliki efek karsinogenik, oksidator, dan inflamator yang timbul saat pembakaran rokok. Oksidan dalam asap rokok akan menginduksi terjadinya sekuestrasi mediator inflamasi, khususnya neutrofil dan monosit pada paru-paru. Neutrofilik granulosit bersama-sama dengan sel mediator inflamasi lainnya akan memproduksi anion  $O_2^-$  yang terikat pada membran dan menurunkan *nicotinamideadenine dinucleotide phosphate-oxidase* dan bertransformasi menjadi oksidan agresif seperti hidrogen peroksida.<sup>35</sup> Oksidan tersebut akan mengakibatkan kerusakan oksidatif yang akan bermanifestasi pada kerusakan matriks ekstraseluler dan sel-sel paru.

Pembakaran rokok pun akan menghasilkan suhu yang panas pada bagian belakang nyala api, dengan suhu sekitar 900°C. Proses pembakaran tersebut akan menurunkan jumlah oksigen pada arang di belakang titik nyala api. Udara di belakang nyala api tersebut kemudian dihisap oleh perokok, sehingga perokok menghisap udara yang mengandung kadar oksigen sangat rendah serta membentuk zat oksidan. Zat oksidan dalam bentuk ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS) akan menimbulkan kerusakan oksidatif pada lemak, protein, serta *deoxyribonucleic acid* (DNA) perokok. Selain itu, ROS dan RNS akan mengaktifkan reaksi redoks yang merangsang respons seluler berupa inflamasi. Inflamasi akan menghasilkan zat oksidatif endogen yang semakin memperparah kerusakan pada komponen tubuh. Kerusakan ini bermanifestasi dalam berbagai hal, termasuk adanya kelainan pada struktur bronkial paru.<sup>46,47</sup>

Salah satu bentuk ROS adalah radikal bebas. Radikal bebas dapat terbentuk oleh karena pembakaran tembakau dalam rokok, dan dapat dinetralkan oleh metaloenzim seperti *glutathione peroxidase* (GPX), katalase, serta *superoxide dismutase* (SOD) serta sistem pertahanan antioksidan non-enzimatik seperti tokoferol (vitamin E), beta karoten, ubikuinon, vitamin C, *glutathione*, asam lipoat, asam urat, metalotionein, dan bilirubin. Vitamin C dan E bertindak sebagai *scavenger* radikal bebas yang dapat mereduksi radikal bebas dengan mendonorkan elektron.<sup>48</sup> Radikal bebas juga dapat memberikan keuntungan dalam bentuk peningkatan sitotoksitas leukosit PMN, makrofag, dan monosit dalam proses *respiratory burst*.<sup>46</sup>

Pengukuran *in vitro* untuk stres oksidatif dapat dilakukan melalui pengukuran langsung maupun tidak langsung. Pengukuran stres oksidatif dengan mengukur ROS/RNS secara langsung dapat dilakukan namun memiliki keterbatasan oleh karena sensitifitasnya terbatas, *half-life* ROS/RNS yang singkat, serta memerlukan metoda invasif.<sup>18</sup> Di sisi lain, reaksi ROS/RNS dengan molekul lain akan menghasilkan produk molekuler yang bersifat stabil. Produk metabolit tersebut diantaranya merupakan produk akhir lipid peroksidasi seperti F-2 isoprostane, 4-hidroksi-2-nonenal, dan malondialdehida, maupun produk akhir protein teroksidasi seperti residu karbonil, oksidase, dan protein nitrat, yang dapat digunakan untuk mengukur tingkat stres oksidatif dalam tubuh dengan mengukur konsentrasi produk metabolit tersebut.<sup>49</sup>

## **2.3 Malondialdehida**

### **2.3.1 Definisi**

Malondialdehida (MDA) adalah produk sekunder akhir dekomposisi terinisiasi radikal dari asam lemak *poly-unsaturated*. Selain MDA, terdapat produk sekunder lainnya yaitu heksanal, propanal, dan 4-hidroksinonenal (4-HNE). Malondialdehida adalah produk peroksidasi lipid yang paling mutagenik, sedangkan 4-HNE adalah produk peroksidasi lipid yang paling toksik.<sup>50</sup> Malondialdehida akan bersifat mutagenik bila membentuk MIG pada reaksinya dengan deoksiguanosin dan deoksiadenosin pada DNA.<sup>18</sup> Baik MDA maupun 4-HNE memiliki aktivitas biologis yang berkontribusi terhadap aktivasi respon stres dan memicu kerusakan pada DNA.<sup>51</sup>

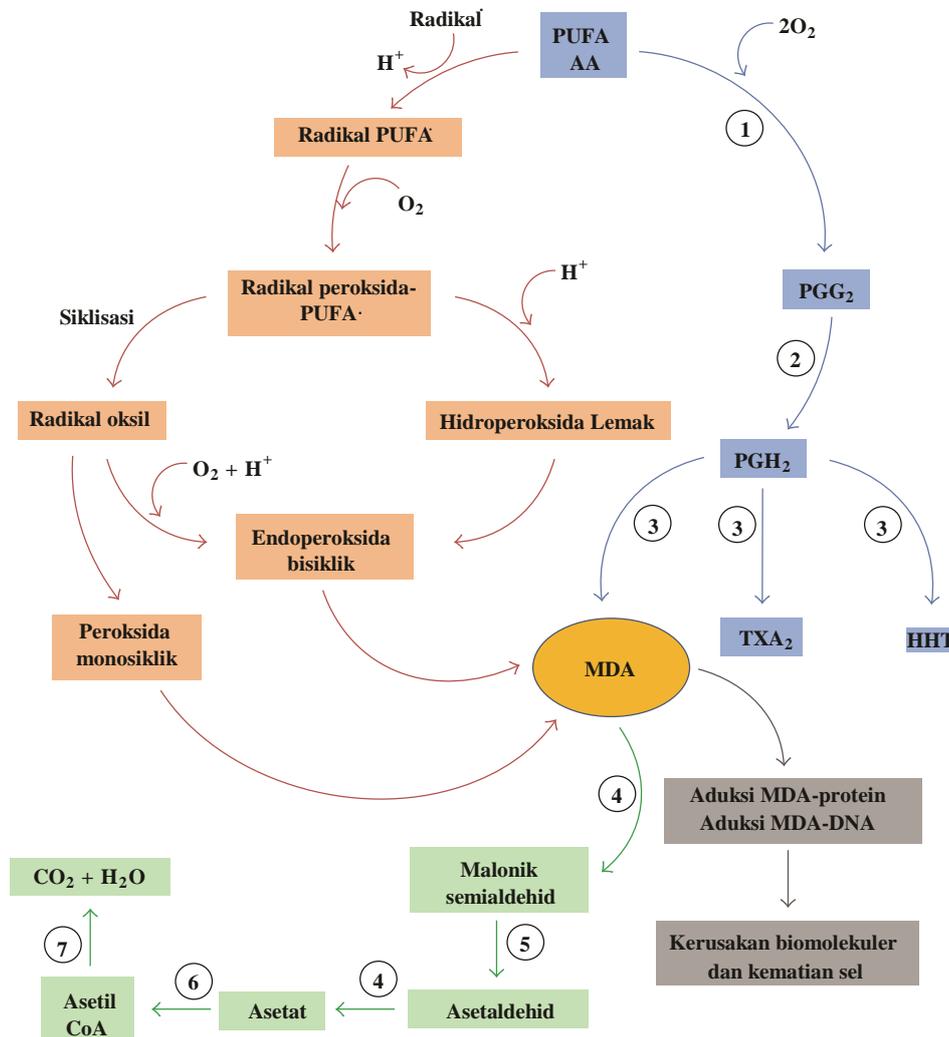
Dalam tubuh, MDA berfungsi sebagai *signaling messenger* yang mengatur *glucose-stimulated insulin secretion* (GSIS) dalam pankreas maupun sebagai induktor ekspresi gen-kolagen dengan mengatur ekspresi gen *specificity protein-1* (Sp1) dan *specificity protein-3* (Sp3).<sup>52,53</sup> Dalam kepentingan klinis, malondialdehida digunakan sebagai biomarker dari stres oksidatif.<sup>54</sup>

### 2.3.2 Pembentukan dan metabolisme MDA

Terdapat dua *pathway* dalam pembentukan MDA, yaitu proses enzimatik dan proses non-enzimatik. Proses enzimatik dalam pembentukan MDA terjadi dalam biosintesis tromboksan A<sub>2</sub> yang dalam prosesnya secara *in vivo* menghasilkan produk sampingan berupa MDA.<sup>15</sup>

Proses non-enzimatik dalam pembentukan MDA terjadi dalam peroksidasi lemak yang menghasilkan hidroperoksida lemak. Radikal peroksil hidroperoksida akan membentuk radikal baru melalui proses pembentukan ikatan cis ganda dan siklisasi. Proses ini akan membentuk *bicycle endoperoxide* yang akan membentuk MDA melalui proses *cleavage*.<sup>15,55</sup>

Setelah terbentuk, MDA akan dimetabolisme secara enzimatik ataupun berikatan dengan protein sel, jaringan, maupun DNA untuk membentuk aduksi yang bermanifestasi terhadap kerusakan biomolekuler. MDA dapat dimetabolisme melalui oksidasi dengan enzim aldehyd dehidrogenase mitokondrial yang dilanjutkan dengan dekarboksilasi untuk memproduksi asetaldehyd, yang dioksidasi oleh aldehyd dehidrogenasi menjadi asetat dan dipecah lagi menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O.<sup>15,56,57</sup>



**Gambar 1.** Pembentukan dan metabolisme MDA.<sup>15</sup>

### 2.3.3 Metode pengujian MDA

MDA telah lama digunakan sebagai biomarker peroksidasi lipid dari asam amino omega-3 dan omega-5 oleh karena reaksinya dengan asam tiobarbiturat (TBA) dalam tes substansi bereaksi asam tiobarbiturat (tes TBARS). Pengujian TBARS didasarkan pada reaktivitas TBA terhadap MDA yang menghasilkan aduksi floresen kromogen berwarna merah.<sup>58,59</sup> Pembentukan aduksi MDA-TBA<sub>2</sub>

tersebut diinisiasi oleh reaksi nukleofilik karbon-5 pada TBA terhadap karbon-1 pada MDA, diikuti dengan dehidrasi dan reaksi serupa terhadap aduksi antara MDA-TBA dan molekul kedua TBA untuk membentuk MDA-TBA<sub>2</sub>.<sup>23</sup>

Pengujian malondialdehida dapat dilakukan dengan sampel tanpa antikoagulan maupun dengan antikoagulan. Antikoagulan yang dapat digunakan antara lain heparin dan EDTA. Secara umum, darah yang menggunakan antikoagulan EDTA akan memiliki hasil pengujian MDA yang lebih rendah dibandingkan darah dengan antikoagulan heparin maupun darah tanpa antikoagulan.<sup>23</sup> Hal ini disebabkan oleh pengikatan besi (Fe) oleh EDTA serta sifat EDTA sebagai antioksidan yang mereduksi aktivitas oksidasi ROS.

Pengujian lain yang dapat menentukan jumlah MDA total dan MDA bebas di antaranya kromatografi gas-spektrometri massa (GC-MS/MS), kromatografi cairan-spektrometri massa (LC-MS/MS), dan cara berbasis derivatisasi. Namun, dalam kepentingan klinis, metode yang paling sering dilakukan adalah pengujian TBARS.<sup>60</sup> Penelitian ini menggunakan metode TBARS, sebab metode TBARS cukup sensitif, mudah dikerjakan, serta sering digunakan dalam keperluan klinis sehingga dapat merefleksikan kondisi pasien secara klinis pada umumnya.

#### **2.3.4 Malondialdehida sebagai penanda stres oksidatif**

MDA adalah marker oksidatif stress yang paling populer dan reliabel yang menentukan stres oksidatif pada kondisi klinis, termasuk dalam merokok.<sup>61</sup> Hal ini dikarenakan oleh radikal bebas yang menjadi penyebab utama peroksidasi lipid memiliki reaktivitas tinggi dan tidak stabil secara kimia, sehingga sulit ditentukan kadarnya dalam darah.<sup>15</sup> Sebaliknya, MDA dan hidroperoksida lemak lainnya

cenderung lebih stabil pada kondisi reaksi moderat seperti pada kondisi temperatur rendah dan kondisi ketiadaan ion metal, serta kadar hidroperoksida lemak serum merepresentasikan tingkat stres oksidatif pada jaringan.<sup>62</sup>

MDA banyak digunakan sebagai penanda biologis stres oksidatif diantaranya karena sifat pembentukan MDA yang merepresentasikan tingkat stres oksidatif, pengukurannya dapat dilakukan secara akurat dengan berbagai metode, bersifat stabil secara *in vitro* maupun *in vivo*, pengukurannya tidak dipengaruhi oleh kandungan lemak dalam diet, serta terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi dalam berbagai cairan tubuh dan jaringan.<sup>18,63,64</sup>

#### **2.4 Pengaruh merokok terhadap stres oksidatif dan kadar MDA**

Stres oksidatif akan meningkatkan radikal bebas yang akan meningkatkan *biomarker* biologis stres oksidatif yaitu MDA. Merokok mengandung karsinogen, radikal bebas stabil, radikal bebas tidak stabil serta ROS dalam fase partikulat (padat) dan fase gas dari rokok yang dapat mengakibatkan kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan. Tar pada rokok dapat menghasilkan hidrogen peroksida dalam bentuk radikal hidroksil dalam jumlah yang banyak, serta dapat mempengaruhi lepasnya besi dari feritin dan mengganggu metabolisme besi dalam paru-paru.<sup>46</sup> Kerusakan sel terjadi akibat paparan oksidan eksternal dari asap rokok maupun oksidan yang dihasilkan secara endogen dari fagosit sebagai respon terhadap paparan asap rokok. Oksidan pada rokok yang berjumlah  $10^{17}$  molekul sekali hisap akan mengakibatkan kerusakan paru-paru melalui menurunnya tingkat *glutathione* dan antioksidan lain, dimulainya mekanisme siklus redoks, peningkatan jumlah

neutrofil dan makrofag dalam paru-paru, inaktivasi inhibitor  $\alpha_1$ -antitripsin, serta kerusakan secara langsung terhadap lemak, protein dan asam nukleat.<sup>47,65</sup>

Secara epidemiologis, ditemukan bahwa perokok memiliki konsentrasi MDA yang lebih tinggi dalam darahnya.<sup>23</sup> Hal ini disebabkan oleh karena tingginya stres oksidatif yang dihasilkan pada kegiatan merokok. Proses pembakaran rokok akan menghasilkan ROS yang terdapat dalam fase gas maupun fase partikulat asap rokok.<sup>46</sup> ROS yang terdapat dalam fase gas hanya bertahan dalam waktu singkat dan hanya berpengaruh terhadap saluran nafas bagian atas, sedangkan ROS yang terdapat dalam fase partikulat, terutama dalam bentuk radikal semikuinon akan menghasilkan lebih banyak radikal bebas sekunder serta menginduksi lebih banyak peroksidasi lipid. Stres oksidatif ini akan meningkatkan produk-produk peroksidasi lipid, seperti MDA dan F<sub>2</sub>-isoprostan.<sup>66</sup>

F<sub>2</sub>-isoprostan merupakan prostaglandin bioaktif yang diproduksi oleh peroksidasi asam arakidonat yang dikatalisasi oleh radikal bebas tanpa adanya keterkaitan dengan enzim siklooksigenase. F<sub>2</sub>-isoprostan awalnya dihasilkan *in situ* di fosfolipid dan kemudian dilepaskan ke darah manusia.<sup>22</sup> Malondialdehida merupakan produk peroksidasi lipid yang merupakan aldehyd reaktif yang dihasilkan sebagai dampak dari radikal bebas yang diukur menggunakan TBARS secara spektrofotometri. Malondialdehida merupakan *biomarker* peroksidasi *in vivo* yang baik dan merefleksikan jumlah radikal oksigen bebas dalam darah, memiliki kadar yang stabil dan juga lebih mudah diteliti dalam klinis dibandingkan dengan F<sub>2</sub>-isoprostan.<sup>18</sup>

Hal lain yang berpengaruh terhadap peningkatan stres oksidatif dan kadar MDA pada perokok adalah fakta bahwa secara umum perokok memiliki pola diet yang kurang mengandung sumber-sumber antioksidan, seperti vitamin C, vitamin E, serta beta karoten. Kurangnya jumlah antioksidan dalam tubuh, baik kurangnya asupan maupun kurangnya level antioksidan dalam darah, berpengaruh terhadap kadar malondialdehida karena tubuh tidak mampu untuk mengurangi stres oksidatif dalam tubuh.<sup>67</sup> Studi menunjukkan bahwa suplementasi antioksidan pada perokok akan meningkatkan resistensi terhadap stres oksidatif dan peroksidasi lipid. Kondisi merokok yang secara umum terkait dengan peningkatan stres oksidatif akan diperparah dengan ketiadaan antioksidan, sehingga hal tersebut akan sangat berpengaruh terhadap kadar malondialdehida perokok.<sup>68</sup>

## **2.5 Pengaruh merokok dan peningkatan MDA terhadap penyakit sistemik**

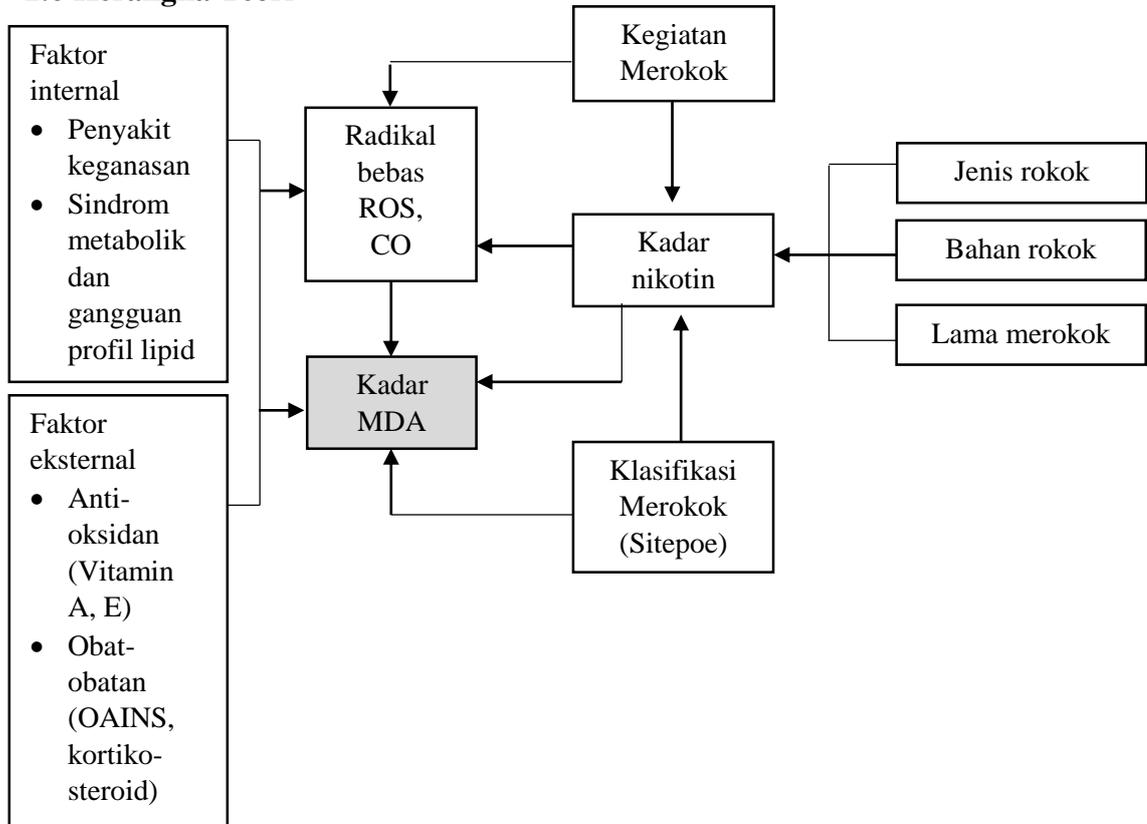
Merokok dan peningkatan MDA yang merefleksikan peningkatan stres oksidatif dapat menyebabkan berbagai penyakit sistemik, antara lain adalah *Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD)*.

Perkembangan ASCVD sangat dipengaruhi oleh merokok sebagai faktor risiko utamanya. Radikal bebas yang terdapat dalam rokok akan merusak lemak dalam aktivitas peroksidasi lipid dan membentuk partikel lemak teroksidasi pro-aterogenik, khususnya LDL teroksidasi. Secara teori, jumlah lemak yang sedikit di dalam tubuh dapat menjadi faktor protektif terhadap kejadian ASCVD yang disebabkan oleh merokok oleh karena sedikitnya lemak yang dapat dioksidasi, namun penelitian menunjukkan level kolesterol yang rendah tetap tidak dapat

menjadi faktor protektif terhadap ASCVD yang disebabkan oleh merokok, baik pada subjek pria maupun wanita.<sup>69,70</sup>

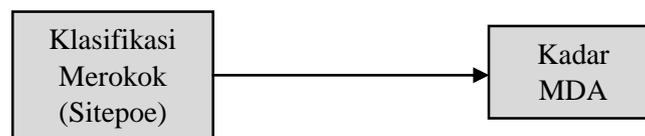
Perokok berisiko 2 kali lebih besar untuk mendapatkan serangan jantung, 10 kali berisiko kanker paru dan kanker jenis lain, 3 kali berisiko terkena serangan *stroke*, ulkus peptikum, dan fraktur, serta usia harapan hidup atau kematian 5-8 tahun lebih awal dibanding subjek bukan perokok. Perokok, terutama perokok berat, juga memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami penurunan pendengaran bila dibandingkan dengan subjek bukan perokok.<sup>71</sup>

## 2.6 Kerangka Teori



**Gambar 2.** Kerangka teori

## 2.7 Kerangka Konsep



**Gambar 3.** Kerangka konsep

## 2.8 Hipotesis

Berdasarkan kepustakaan di atas, maka hipotesis yang diajukan adalah:

Terdapat perbedaan kadar MDA serum pada subyek bukan perokok, perokok ringan, serta perokok sedang-berat.