

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rokok

2.1.1 Definisi dan Demografi Perokok

Merokok adalah menghisap asap tembakau yang dibakar ke dalam tubuh dan menghembuskannya kembali keluar tubuh¹¹. Menurut Aritonang (1997) merokok merupakan perilaku yang kompleks, yang merupakan hasil interaksi dari aspek kognitif, lingkungan social, kondisi psikologis, *conditioning*, dan keadaan fisiologis.¹² Smet (1997) mengatakan bahwa usia pertama kali merokok umumnya berkisar antara usia 11-13 tahun. Data WHO juga menunjukkan perokok di dunia 30% adalah remaja (Republika, 1998). Hampir 50% perokok di AS adalah usia remaja.¹³

Merokok sendiri telah banyak dilakukan pada zaman Tiongkok kuno dan Romawi. Sekarang, perilaku merokok merupakan perilaku yang umum dijumpai yang berasal dari berbagai kelas sosial serta kelompok umur yang berbeda-beda. Poerwadarminta (1995) menjelaskan bahwa merokok sebagai menghisap rokok, sedangkan rokok sendiri adalah gulungan tembakau yang berbalut daun nipah atau kertas.¹¹ Sekitar 900 juta orang atau sekitar 84% dari total perokok tinggal di negara berkembang. Indonesia berada pada urutan ketiga terbanyak dengan angka mencapai 146.860.000 orang. Pada tahun 2004, sebanyak 40% anak-anak, 33% laki-laki yang tidak merokok, dan 35% wanita tidak merokok terpapar asap rokok

dari lingkungan sekitar mereka. Paparan asap rokok tersebut mengakibatkan sekitar 600.000 kematian per tahunnya di seluruh dunia.¹⁴

Menurut Smet (1997), berdasarkan jumlah batang rokok yang dihisap per harinya, perokok dapat dikategorikan menjadi 3 kelompok, yaitu ringan, sedang, dan berat. Seseorang dikatakan perokok ringan apabila dia menghisap 1-4 batang rokok dalam sehari, dikatakan sebagai perokok sedang apabila dia menghisap 5-14 batang rokok sehari, dan dikatakan berat apabila menghisap 20 batang rokok sehari.¹⁵ Terdapat pula index Brinkman (dihitung dengan rumus perkalian jumlah rata-rata batang rokok yang dihisap dalam sehari dengan lama merokok dalam tahun) yang sering digunakan untuk estimasi dosis kumulatif asap rokok. Tetapi, index Brinkman ini dipengaruhi oleh usia.¹⁶

2.1.2 Kandungan Berbahaya pada Rokok

Rokok merupakan hasil produk dengan bahan dasar tembakau.¹⁷ Rokok mengandung sekitar 4000 bahan kimia yang berbahaya, terutama adanya kandungan zat adiktif dan karsinogen¹⁸. Asap rokok sendiri memiliki berbagai macam kandungan, seperti tar, karbonmonoksida, dan nikotin yang merupakan tiga kandungan paling berbahaya pada asap rokok. Efek buruk asap rokok ini berpengaruh terhadap kesehatan bagi perokok aktif maupun perokok pasif. Rokok menghasilkan pembakaran yang tidak sempurna sehingga bisa mengendap dalam tubuh.¹⁹

Komponen rokok dapat dibagi menjadi 2 bagian, yaitu gas (92%) dan komponen padat atau partikel (8%). Komponen gas terdiri dari : karbonmonoksida,

karbondioksida, hidrogen sianida, amoniak, oksida dari nitrogen dan senyawa hidrokarbon dan partikel rokok terdiri dari: tar, nikotin, benzantracene, benzopiren, fenol, cadmium, indol, karbarzol dan kresol.¹⁹ Tar bersifat karsinogenik yang dapat mengakibatkan penyakit seperti kanker, penyakit jantung, impotensia, penyakit darah, emfisema, bronkitis kronik, gangguan kehamilan dan janin dan penyakit lainnya.¹⁸ Nikotin merupakan senyawa utama rokok berupa alkaloid alam yang bersifat toksik dan dapat menimbulkan ketergantungan psikis.¹⁹ Nikotin akan bereaksi langsung ke jantung melalui perubahan kecepatan denyut dan tekanan darah.¹⁷ Gas karbonmonoksida dapat mengganggu pengikatan oksigen oleh hemoglobin karena afinitasnya dua ratus kali lebih kuat. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa orang dewasa yang terpapar secara terus-menerus oleh asap rokok akan meningkatkan risiko terkena penyakit paru-paru dan jantung sekitar 20-30%.²⁰

2.1.3 Efek Asap Rokok Terhadap Kadar MDA

Asap rokok dapat menyebabkan pembentukan radikal bebas dan dapat menurunkan kadar antioksidan di dalam tubuh. Target utama pada radikal bebas ini ialah ikatan lipid tak jenuh pada membran sel, sehingga akan mengganggu pertukaran cairan pada tingkat sel dan dapat berpotensi menyebabkan sel menjadi lisis.²¹ Beberapa aldehid seperti malonaldehid dan hidroksinonenal meningkat kadarnya akibat aktivitas radikal bebas²¹

Perokok merupakan salah satu faktor risiko yang paling terlihat dalam peningkatan peroksidasi lipid, dikarenakan adanya radikal bebas pada asap rokok.²²

Subjek yang mengalami stress oksidatif diperkirakan memiliki kadar MDA yang cukup tinggi.²⁰ Mekanisme biokimia dari asap rokok menyebabkan kerusakan pada deoxyribonucleic acid (DNA) oleh ROS. Oksidan dan radikal bebas pada asap rokok dapat memicu peroksidasi dan memicu atherosclerosis, disfungsi endotel dan penyakit kardiovaskular lainnya.²³

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kalra, dkk (1991) menyatakan bahwa kadar MDA serum pada perokok lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan peroksidasi lipid pada perokok, yang menandakan kerusakan sel-sel tubuh.²⁴ Pada penelitian yang dilakukan oleh Nielsen, dkk (1997) juga didapatkan hubungan antara kadar MDA serum dengan lama waktu paparan asap rokok, tetapi tidak ditemukan hubungan antara kadar MDA serum dengan jumlah rokok yang dihirup. Hal ini juga dapat dikarenakan beberapa perokok tidak menghirup asap rokoknya sendiri.²²

2.2 MDA

2.2.1 Radikal Bebas Sebagai Sumber Terbentuknya MDA

Radikal bebas terbentuk melalui metabolisme aerob secara normal.²⁵ Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan, menjadi berbahaya karena molekul yang tidak berpasangan ini akan bersifat reaktif dalam usaha untuk mendapatkan pasangan elektronnya sehingga dapat terbentuk radikal bebas yang baru.²⁶ Radikal bebas terbentuk di dalam tubuh akibat stimulus internal dan eksternal akibat proses patologis.²⁷ MDA merupakan produk alami peroksidasi lipid yang bersifat mutagenik dan

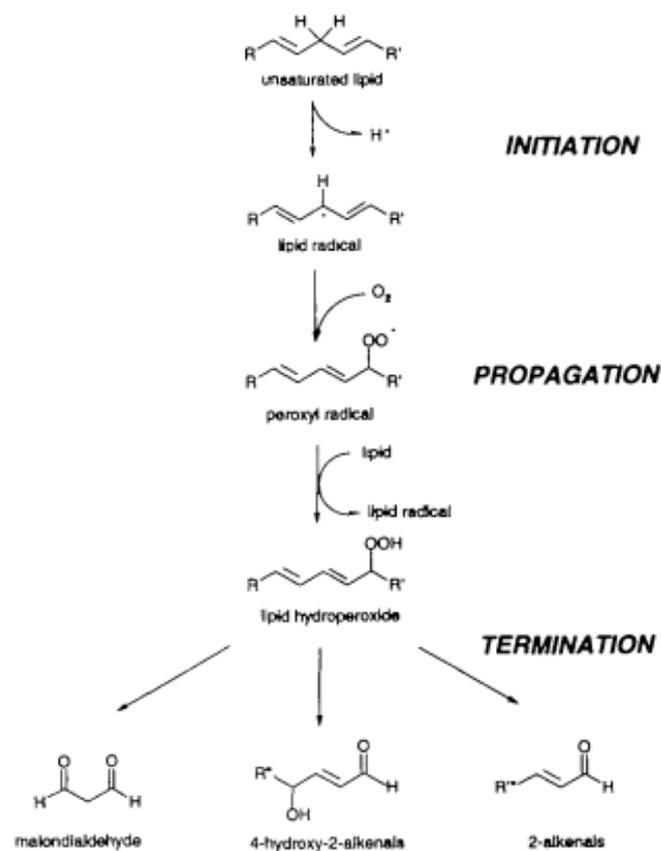
karsinogenik, yang jika bereaksi dengan DNA dapat membentuk aduksi deoksiguanosine dan deoksiadenosin.²⁸

ROS merupakan radikal bebas yang penting pada beberapa proses fisiologis tubuh manusia yang bersifat toksik pada sel. Tubuh memiliki sistem pertahanan tersendiri sehingga mampu mempertahankan jumlah ROS dalam tubuh pada kadar normalnya atau hanya terdapat dalam jumlah sedikit saja untuk menjaga fungsi normal sel.²⁵ ROS akan memicu kerusakan membran sel melalui proses peroksidasi lipid ketika jumlah prooksidan terhadap antioksidan dalam tubuh melebihi kadar normalnya.^{6,29} Produk akhir dari peroksidasi lipid ini ialah MDA. Konsekuensi utama dari adanya peroksidasi lipid ini ialah meningkatnya permeabilitas membran yang akan mengganggu distribusi ion-ion di tingkat sel yang mengakibatkan kerusakan fungsi sel dan organel. Peroksida lipid diturunkan dari asam lemak tak jenuh jamak yang tidak stabil dan tersusun atas sejumlah reaksi yang melibatkan senyawa seperti MDA.

2.2.2 Proses Pembentukan MDA

Proses pembentukan MDA diawali oleh aktivitas radikal bebas pada ikatan lemak tak jenuh pada membran sel.²¹ Tahap pertama ialah proses inisiasi, yaitu terbentuknya radikal bebas (R^*) bila lipida kontak dengan panas, cahaya, ion metal dan oksigen. Reaksi ini terjadi pada grup metilen yang berdekatan dengan ikatan rangkap $-C=C-$. Tahap selanjutnya ialah tahap propagasi dimana autooksidasi terjadi ketika radikal lipida (R^*) hasil tahap inisiasi bertemu dengan oksigen membentuk radikal peroksida (ROO^*). Radikal peroksida yang terbentuk akan

mengekstrak ion hidrogen dari lipida lain (R1 H) membentuk hidroperoksida (ROOH) dan molekul radikal lipida baru (R1*). Selanjutnya reaksi autooksidasi ini akan berulang sehingga merupakan reaksi berantai, dan tahap terakhir dari oksidasi lipid ialah tahap terminasi, dimana hidroperoksida yang sangat tidak stabil pecah menjadi senyawa organik berantai pendek seperti aldehid, keton, alkohol, dan asam. Salah satu produk dari peroksidasi lipid ini ialah MDA yang bersifat toksik pada membran sel, sehingga dapat memicu berbagai penyakit degeneratif, kanker, penuaan dan lain-lain.⁷



Gambar 1. Proses pembentukan MDA³⁰

Sumber: *Genotoxic lipid peroxidation products*, Journal

2.2.3 MDA sebagai Biomarker Stress Oksidatif

Pengukuran radikal bebas secara langsung sangat sulit dilakukan, karena radikal bebas mempunyai waktu paruh yang pendek dan menghilang dalam hitungan detik dan bersifat tidak menetap. Berbagai substansi biologis dikembangkan sebagai biomarker adanya stress oksidatif.³¹ Substansi yang mudah dikenal dan banyak dipakai sebagai petanda biologis stress oksidatif ialah MDA.²⁷ Malonaldehida merupakan indikator dari adanya peroksidasi lipid yang paling sering digunakan.²² MDA merupakan salah satu indikator adanya radikal bebas dalam tubuh.²⁰

Malonaldehida terdapat dalam darah maupun urin. MDA menjadi biomarker pilihan karena merupakan hasil reaksi dari radikal bebas yang diproduksi secara konstan sehingga baik untuk melihat kecepatan (*rate*) peroksidasi lipid *in vivo*. Reaksi ionisasi senyawa-senyawa radikal bebas juga dapat membentuk MDA yang juga merupakan produksi samping dari biosintesis prostaglandin.³¹ Terdapat berbagai macam mediator stress oksidatif, diantaranya ialah radikal bebas, radikal hidroksil, radikal superoksida, nonradikal, hidrogen peroksida, singlet oksigen, produk peroksida lipid, radikal peroksil, radikal alkoksil, produk sekunder, malonaldehida, dan 4-hidroksialkenal.²⁷

Analisis MDA merupakan analisis radikal bebas secara tidak langsung dan mudah dalam menentukan jumlah radikal bebas yang terbentuk. Sedangkan analisis MDA secara langsung sangat sulit dilakukan karena senyawa radikal yang sangat tidak stabil dan bersifat elektrofil dan reaksinya pun berlangsung cepat.³¹ Malonaldehida merupakan satu dari beberapa substansi dengan berat molekul

ringan yang dihasilkan dari reaksi peroksidasi lipid. Banyak peneliti yang mengalami kegagalan dalam pengukuran MDA bebas. Hal ini diakibatkan oleh kadarnya yang sangat rendah dan secara cepat bereaksi dengan grup amine dan thiol, MDA juga mudah diekskresi lewat urin.²⁷

Terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar MDA serum terhadap pengaruh jenis kelamin, dimana laki-laki memiliki kadar MDA serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan. Tetapi tidak didapatkan pengaruh yang signifikan pada faktor usia.²² Selain itu, terdapat pula kondisi patologis dimana terdapat kecenderungan kenaikan kadar stress oksidatif, yaitu: Alzheimer, infark miokard, atherosklerosis, penyakit Parkinson, penyakit autoimun, cedera radiasi, emfisema, *sunburn*.²⁷

Berikut merupakan nilai rujukan MDA pada rentang usia:

Tabel 2. Referensi kadar MDA serum²²

Kelompok usia	Satuan $\mu\text{mol/L}$
20-39 tahun	0,33-1,15
40-59 tahun	0,39-1,18
69-79 tahun	0,39-1,40
20-79 tahun	0,33-1,22
Pria	0,41-1,29
Rata-rata 21-79 tahun	
Wanita	0,33-1,22
Rata-rata 21-79 tahun	

Terdapat berbagai faktor lainnya yang dapat mempengaruhi kadar MDA tubuh, diantaranya ialah kondisi stress. Penelitian yang dilakukan oleh Tutik dkk (2009) menunjukkan adanya peningkatan kadar MDA pada tikus dengan intervensi stress.³²

2.2.4 Metode Pengukuran MDA

Pengukuran MDA dapat dilakukan dengan peraksi *Thiobarbituric acid* (TBA) dengan mekanisme reaksi penambahan nukleofilik yang membentuk senyawa MDA-TBA. Senyawa ini akan menghasilkan warna merah jambu yang dapat diukur intensitasnya dengan spektrofotometer. Metode ini merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk mengukur keberadaan radikal bebas dengan keuntungannya lainnya berupa kepekaan yang cukup tinggi, mudah diaplikasikan pada berbagai tahap oksidasi lipid.²⁷ Metode ini didasarkan pada reaksi kompleks antara MDA dengan TBA dalam suasana asam yang berwarna merah jambu yang kemudian diukur intensitasnya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 532 nm, tetapi metode ini masih memiliki banyak kekurangan, diantaranya banyak senyawa yang terdapat dalam sampel biologis seperti karbohidrat, hemoglobin, pirimidin, dan bilirubin yang dapat bereaksi dengan TBA.³⁰

Conti et al. (1991) telah mengembangkan suatu teknik analisis kadar MDA yang lebih baik dari sebelumnya. Teknik ini analog dengan teknik *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang dikembangkan Therasse dan Lemonnier. MDA direaksikan dengan *diethyl-thiobarbituric acid* (DETBA) dalam suasana asam, kemudian senyawa yang berwarna diekstrak dengan butanol dan diukur dengan menggunakan spektroskopi floresens sinkronos yang akan meningkatkan sensitifitas dan spesifisitas.

Metode lainnya ialah dengan menggunakan TBARS. Banyak penelitian yang menggunakan hewan percobaan dengan metode ini. Pengujian TBARS didasarkan pada reaktivitas TBA terhadap MDA yang menghasilkan aduksi floresen kromogen berwarna merah.²⁷ Pembentukan aduksi MDA-TBA₂ 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-TBA₂.²² Metode TBARS ini dilakukan dengan mengukur kadar MDA menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 532 nm.³³ 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 Air alkali

2.3.1 Definisi dan Sejarah Air Alkali

Air alkali adalah air hasil elektrolisis menggunakan unit ionisasi air. Air alkali merupakan air yang telah mengalami reduksi sehingga menyediakan sejumlah besar elektron untuk berpasangan dengan oksigen aktif di dalam sel.³⁴ Air alkali ini mengandung pH di atas 7 dengan nilai ORP (*Oxidation Reduction Potential*) yang sangat negatif, molekul air mikro kluster, dan hidrogen terlarut yang sangat tinggi.¹⁰ Air alkali pertama kali digunakan dalam bidang pertanian dan medis. Penelitian air alkali pada bidang pertanian ini telah dimulai sejak tahun 1931 dan pada tahun 1954 mulai digunakan dalam bidang pertanian. Pada tahun 1965

oleh Departemen kesehatan Jepang air alkali ini mulai digunakan untuk pengobatan gangguan gastro intestinal, hingga pada tahun 1994 jepang mulai membentuk *Functional water Foundation* untuk mempromosikan air alkali ini.^{10,34}

2.3.2. Proses Pembuatan Air Alkali

Air alkali diproduksi menggunakan perangkat elektrolisis yang membawa kation ke katoda negatif dan anion ke katoda positif. Jumlah ion yang ditransferkan ini bervariasi dengan substansi yang bereaksi.³⁵ Air alkali diolah dengan cara elektrolisis melewati logam alkali tanah. Di alam, berbagai macam mineral, termasuk magnesium, lithium, dan kalsium yang memiliki kemampuan untuk mengubah air biasa menjadi air alkali.¹⁰ Proses pembuatan air alkali ini menggunakan unit ionisasi air. Proses pertama pada air keran ketika masuk ialah filtrasi melalui arang yang aktif. Kemudian air yang telah difiltrasi ini akan melewati ruangan berlapis platinum dengan elektroda dari titanium dimana merupakan proses elektrolisis berlangsung. Ion positif akan tertarik ke elektroda negatif dan akan membentuk air alkali, sedangkan ion negatif akan tertarik ke elektroda positif membentuk air teroksidasi. Air alkali ini akan keluar melalui keran dan dapat kita minum, sedangkan air yang teroksidasi akan dikumpulkan dalam suatu bak dan kita dapat menggunakannya untuk sterilisasi ataupun cuci tangan.⁹

Berikut gambaran tipe air dengan potensial redoks pada kandungannya:

Tabel 3. Potensial Redoks terhadap tipe air⁹

Potensial reduksi-oksidasi (redoks)			
Tipe Air	Potensial redoks	pH	Efek yang ditimbulkan
Air keran	+400 to +500 mV	7	Potensial oksidasi kecil
Air tereduksi	-250 to -350 mV	8	Potensial reduksi kuat, mengandung elektron yang dapat didonasikan
Air Teroksidasi	+700 to +800 mV	4	Potensial oksidasi kuat, kurangnya elektron memberikan kemampuan untuk mengoksidasi dan sterilisasi

2.3.3. Manfaat Air Alkali Sebagai Antioksidan

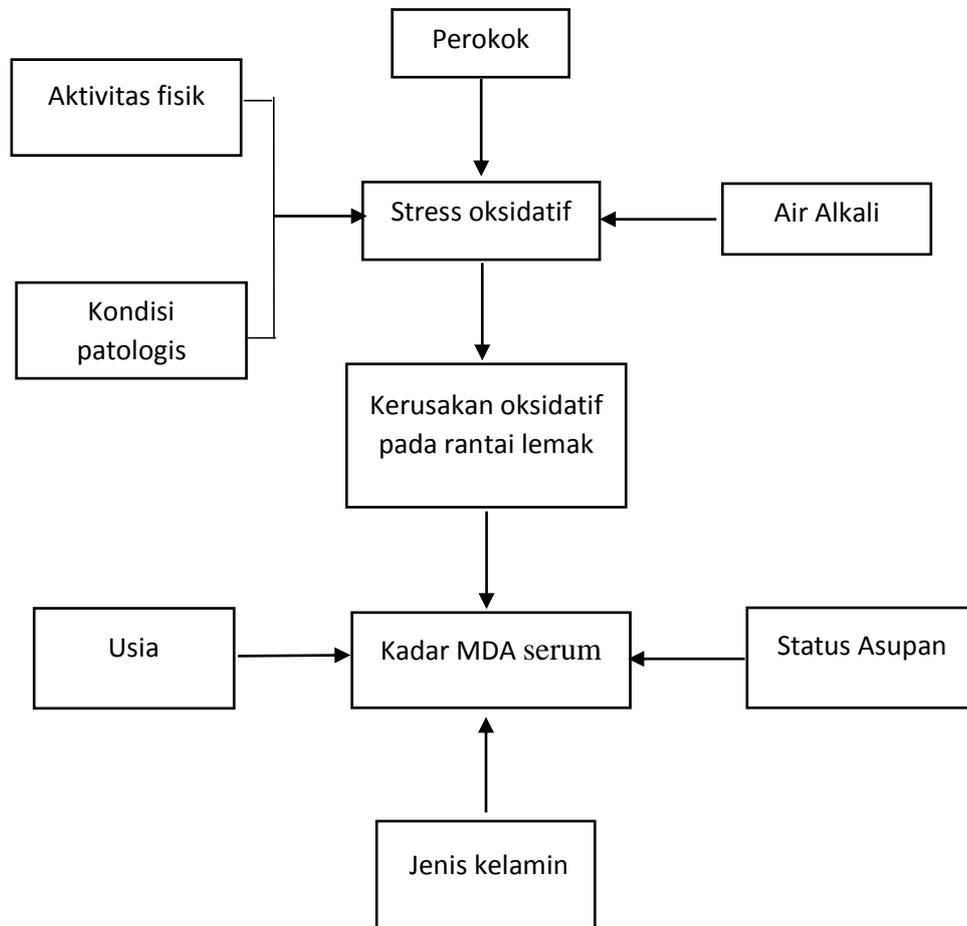
Antioksidan merupakan senyawa yang berperan sebagai donor elektron, sehingga dapat menstabilkan radikal bebas dalam tubuh. Terdapat berbagai senyawa yang berperan sebagai antioksidan, seperti yang terkandung pada buah-buahan dan sayuran diantaranya ialah biji buah alpukat dll.^{36,8} Air alkali ini dapat menghentikan kerja radikal bebas pada berbagai jenis sel. Air ini juga diduga memiliki efek positif berupa pencegahan terhadap penyakit-penyakit seperti

diabetes, kanker, arteriosklerosis, penyakit degeneratif, dan efek samping dari hemodialisis.³⁷

Air yang kaya akan hidrogen ini telah banyak digunakan dalam upaya promosi dan pencegahan dalam kesehatan. Air ini mampu membersihkan ROS, melindungi DNA dari kerusakan oksidatif dan memacu metabolisme. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh *Dhia Ramdhani* (2014) menunjukkan adanya efek positif penurunan gula darah setelah pemberian air alkali terhadap tikus putih yang hiperglikemi.¹⁰ Penurunan ini diduga karena adanya penekanan efek radikal bebas oleh air alkali. Air alkali ini juga kaya akan elemen seperti magnesium dan juga menyaring beberapa elemen dari tanah secara alami.³⁸

Air yang diproses melalui elektrolisis ini menyediakan elektron bebas yang dapat menjadi penyedia elektron untuk radikal bebas.³⁴ Manfaat air alkali ini juga dapat menghambat stress oksidatif pada pasien dengan penyakit ginjal dan dapat memperlambat proses penuaan dimana stress oksidatif sebagai pemeran utama proses patologis ini.³⁸ Hayakawa (1999) melaporkan sebuah penelitian terhadap tikus yang diberi air alkali dalam 8 minggu mengalami penurunan total rantai asam lemak secara signifikan pada apendiks dibandingkan tikus kontrol.³⁷

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

2.6.1 Hipotesis Mayor

Terdapat perbedaan kadar MDA serum pada perokok sebelum dan sesudah pemberian air alkali

2.6.2 Hipotesis Minor

- a. Terdapat perbedaan kadar MDA serum sebelum pemberian air alkali pada perokok sedang-berat dan perokok ringan
- b. Terdapat perbedaan selisih kadar MDA serum setelah pemberian air alkali pada perokok