

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Asap rokok merupakan salah satu pemicu terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS). Secara tidak langsung kesehatan orang-orang yang berada di sekitar perokok akan terkena dampak yang ditimbulkan oleh radikal bebas yang bersumber dari asap rokok. Beberapa diantaranya dapat menyebabkan munculnya emfisema, Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK), penyakit kardiovaskuler dan kanker paru.<sup>1</sup>

Data dari World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa sekitar 6 juta orang meninggal dunia per tahun disebabkan oleh rokok, 600.000 orang diantaranya berstatus sebagai perokok pasif pada tahun 2014. Jumlah tersebut diprediksi akan meningkat pada tahun 2030 yang dapat mencapai lebih dari 8 juta orang di seluruh dunia meninggal dunia per tahun, hingga akhirnya setengah dari 1 miliar perokok di dunia akan meninggal dunia karena penyakit terkait dengan rokok.<sup>2</sup> WHO juga menyatakan bahwa sebanyak 40% anak-anak, 33% pria dan 35% wanita di seluruh dunia menjadi perokok pasif pada tahun 2004. Paparan asap rokok tersebut menyebabkan 379.000 kematian dari penyakit jantung iskemik, 165.000 kematian dari infeksi saluran nafas, 36.900 kematian dari asma dan 21.400 kematian dari kanker paru.<sup>3</sup> Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menyatakan bahwa

pada tahun 2013 sekitar 85% rumah tangga terkena paparan asap rokok.<sup>4</sup> Sebanyak 59,1% balita di Indonesia telah menjadi perokok pasif.<sup>5</sup>

Jumlah *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam sel merupakan hal yang penting untuk dijaga keseimbangannya. Untuk mencapai proses oksidasi yang seimbang, sel tubuh telah mempunyai mekanisme antioksidan melalui beberapa enzim seperti superoksida dismutase, katalase, glutathione, peroksiredoksin maupun antioksidan vitamin C dan vitamin E.<sup>6</sup> Vitamin mempunyai fungsi untuk membantu kerja dari berbagai jenis enzim, selain itu juga sebagai antioksidan yang berkaitan dalam mempertahankan sistem imunitas tubuh dan dapat mencegah kerusakan sel oleh adanya radikal bebas.<sup>7</sup> Kondisi tertentu seperti terkena paparan asap rokok telah terbukti dapat menurunkan berbagai antioksidan tersebut dalam tubuh.<sup>8</sup> Vitamin yang bersumber dari makanan yang dikonsumsi menjadi tidak cukup dalam memenuhi kebutuhan zat gizi, maka suplemen vitamin dalam dosis yang sesuai anjuran dapat dijadikan sebagai pilihan alternatif.<sup>9</sup>

Vitamin E bereaksi 1000 kali lebih cepat dengan radikal peroksil yang terbentuk pada proses peroksidasi lipid. Hasil dari reaksi tersebut dapat membentuk radikal tokoferoksil.<sup>10</sup> Vitamin C mempunyai keistimewaan dapat meregenerasi radikal tokoferoksil yang merupakan produk proses pemutusan reaksi dengan radikal peroksil menjadi bentuk vitamin E yang dapat berfungsi kembali sebagai antioksidan.<sup>11</sup> Namun sampai saat ini, efek kombinasi antara vitamin C dengan vitamin E pada fungsi imunologis dan peroksidasi lipid

pada paparan asap rokok yang terjadi secara akut masih perlu pembuktian lebih lanjut.

Peroksidasi lipid merupakan suatu proses hasil reaksi antara ROS dengan asam lemak tak jenuh yang dikenal sebagai komponen utama membran sel.<sup>12</sup> Peroksidasi lipid mempunyai beberapa produk, salah satunya yaitu malondialdehida (MDA). Malondialdehida (MDA) yang terbentuk dapat dijadikan biomarker terjadinya stres oksidatif di dalam tubuh.<sup>13</sup>

Asap rokok juga dapat berpengaruhnya pada fungsi imunologis yaitu dengan meningkatkan jumlah neutrofil. Neutrofil akan memproduksi dan mensekresi beberapa mediator pro inflamasi termasuk kemokin yang selanjutnya akan menarik beberapa sel-sel yang lain seperti monosit-makrofag dan limfosit.<sup>14</sup> Salah satu marker yang dapat digunakan untuk mengevaluasi inflamasi sistemik yaitu Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL).<sup>15</sup> RNL merupakan metode pemeriksaan yang mudah dan murah dibandingkan dengan biomarker inflamasi yang lain dan dapat digunakan untuk diagnosis dan penentuan tingkat keparahan beberapa penyakit seperti penyakit kardiovaskular, infeksi *pulmonary*, gangguan endokrinologi dan beberapa penyakit kanker.<sup>16</sup>

Penelitian menggunakan paparan asap rokok dengan lama paparan pada mencit 60 menit per hari selama 7 hari dari jenis rokok yang berbeda, menyebutkan bahwa asap rokok kretek maupun asap cerutu berpengaruh pada peningkatan jumlah total sel leukosit, jumlah neutrofil & limfosit absolut, jumlah makrofag serta menyebabkan jumlah marker pro inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 menjadi tinggi.<sup>17</sup> Penelitian lain yang menggunakan tikus

wistar untuk dipapari asap rokok selama 4 minggu menunjukkan kadar MDA sebesar 0,637  $\mu\text{g/mL}$  lebih tinggi dibandingkan dengan kadar MDA tikus kelompok kontrol yang hanya sebesar 0,126  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>18</sup>

Penelitian dari Daga et al menyebutkan bahwa vitamin E dengan pemberian dosis 400 IU per hari tidak menimbulkan perubahan signifikan pada kadar plasma tokoferol dan SOD. Pengukuran melalui spirometri menunjukkan hasil yang tidak signifikan baik pada hari ke 1 atau setelah 12 minggu pemberian vitamin E. Pemberian vitamin E tidak memiliki efek signifikan meskipun menurunkan kadar MDA.<sup>19</sup> Disisi lain, stres oksidatif akibat paparan asap rokok dapat menyebabkan menurunnya jumlah vitamin E dalam tubuh secara cepat.<sup>20</sup> Proses oksidasi yang terjadi pada tokoferol dipercaya sebagai penyebab tercepat berkurangnya vitamin E.<sup>21</sup>

Vitamin C dikenal sebagai pereduksi ion ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) menjadi ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) sehingga mudah diabsorpsi oleh usus halus. Disisi lain terdapat penelitian yang membuktikan bahwa vitamin C dapat berperan sebagai pro-oksidan saat terdapat *free-iron*.<sup>22</sup> Sementara itu, asap dari sebatang rokok diketahui mengandung Fe sekitar 0,4 mg yang dapat terakumulasi pada beberapa organ tubuh, salah satunya pada liver.<sup>23</sup> Lama paparan terhadap asap rokok mempengaruhi jumlah ferritin yang mengikat ion ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) menjadi semakin meningkat. Jumlah ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) yang berlebihan tidak mampu lagi diikat oleh ferritin sehingga berpotensi memicu terbentuknya *free-iron* yang mempengaruhi fungsi vitamin C menjadi pro-oksidan.<sup>22</sup>

Selain itu ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) hasil reduksi oleh vitamin C yang bereaksi dengan hidrogen peroksida akan kembali membentuk ion Ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) dan radikal hidroksil ( $\text{OH}^-$ ) yang berkontribusi menyebabkan stres oksidatif. Sebagaimana diketahui radikal hidroksil mempunyai sifat yang sangat reaktif, waktu paruh sangat singkat dan daya ikatnya terhadap molekul lain sangat besar.<sup>24</sup> Mengacu pada mekanisme pembentukan ROS yang dapat dipicu oleh paparan asap rokok dan antioksidan tunggal baik vitamin C maupun vitamin E, maka diharapkan dengan pemberian kombinasi vitamin C dan vitamin E dapat menunjukkan efek yang sinergis sehingga memberikan pengaruh terhadap Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan kadar malondialdehida (MDA) pada tikus yang dipapari asap rokok secara akut.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut diatas maka dapat dibuat beberapa rumusan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah pemberian kombinasi vitamin C dan vitamin E dapat mempengaruhi Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan kadar malondialdehida (MDA) pada tikus yang dipapari asap rokok?
2. Apakah pemberian vitamin C dapat mempengaruhi Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan kadar malondialdehida (MDA) pada tikus yang dipapari asap rokok?

3. Apakah pemberian vitamin E dapat mempengaruhi Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan kadar malondialdehida (MDA) pada tikus yang dipapari asap rokok?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas pemberian kombinasi vitamin C dan vitamin E dalam mengurangi efek inflamasi dan peroksidasi lipid yang terjadi pada perokok pasif.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan secara khusus dari penelitian ini adalah :

1. Untuk menganalisa pengaruh pemberian kombinasi antara vitamin C dengan vitamin E terhadap Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan kadar malondialdehida (MDA) pada tikus yang dipapari asap rokok
2. Untuk menganalisa pengaruh pemberian vitamin C terhadap Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan kadar malondialdehida (MDA) pada tikus yang dipapari asap rokok
3. Untuk menganalisa pengaruh pemberian vitamin E terhadap Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan kadar malondialdehida (MDA) pada tikus yang dipapari asap rokok

#### 1.4 Originalitas Penelitian

Berdasarkan sumber jurnal internasional online “*Pubmed US National Library of Medicine, National Institutes of Health*”, penelitian mengenai pengaruh pemberian vitamin C, vitamin E serta kombinasi keduanya terhadap Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan kadar malondialdehida (MDA) pada tikus yang dipapari asap rokok belum pernah dilakukan. Beberapa penelitian yang terkait dengan penelitian ini diantaranya yaitu:

**Tabel 1.1 Penelitian yang Berhubungan dengan Variabel yang Diteliti**

No	Judul	Metode	Hasil
1.	Khabour et al Paparan akut asap cerutu tembakau memicu perubahan oksidatif dan <i>marker</i> inflamasi pada paru mencit Inhal Toxicol 2012; 24(10): 667-75	Desain studi eksperimental, Subjek: mencit balb/c usia 6 minggu, Perlakuan: mencit dibagi 3 kelompok yaitu asap rokok kretek, asap cerutu tembakau dan udara segar, perlakuan dilakukan selama 7 hari Parameter yang diukur: jumlah absolut neutrofil, makrofag, limfosit serta marker inflamasi seperti TNF- $\alpha$ dan IL-6 dan marker stres oksidatif seperti aktivitas GPx	Baik paparan asap rokok kretek maupun cerutu tembakau dapat meningkatkan jumlah absolut neutrofil, makrofag dan limfosit. Peningkatan juga terjadi pada marker inflamasi TNF- $\alpha$ dan IL-6 serta marker stres oksidatif yaitu aktivitas GPx
2.	Mansour et al Ekstrak buah manggis dapat	Desain studi eksperimental,	Tikus yang dipapari asap rokok mempunyai kadar MDA sebesar

No	Judul	Metode	Hasil
	menurunkan kadar MDA pada tikus yang dipapari asap rokok IRJES 2013; 2(9): 1-5	Subjek: Tikus wistar jantan dengan berat badan 180-200 gr,  Perlakuan: 1 kelompok kontrol negatif, 1 kelompok kontrol positif dengan paparan asap rokok dan 3 kelompok ekstrak buah manggis yang memiliki dosis berbeda  Parameter yang diukur: kadar MDA	0,637 $\mu\text{g/ml}$ lebih tinggi dibandingkan dengan kadar MDA tikus kelompok kontrol yang hanya sebesar 0,126 $\mu\text{g/ml}$
3.	Koul et al Efek vitamin E terhadap sistem pertahanan <i>pulmonary</i> dan peroksidasi lipid pada mencit yang terpapar asap rokok BMC Biochemistry 2001; 2: 14	Desain studi eksperimental, Subjek: mencit jantan balb/c Perlakuan: mencit kelompok perlakuan dipapari asap rokok selama 2, 4, 6 dan 8 minggu Parameter yang diukur: kadar <i>glutathione</i> (GSH) sebagai marker peroksidasi lipid	Pemberian vitamin E dengan dosis 5 IU/kg per hari pada kelompok perlakuan paparan asap rokok selama 4,6 dan 8 minggu dapat menurunkan reaksi peroksidasi lipid melalui modulasi kadar <i>glutathione</i> (GSH)
4.	Kurata et al Peran vitamin C pada tikus yang terpapar asap rokok Biosci. Biotechnol. Biochem 1998; 62(5): 842-5	Desain studi eksperimental, Subjek: tikus jantan wistar, Perlakuan: tikus kelompok perlakuan dipapari asap rokok 2 jam per hari selama 25	Pemberian vitamin C pada kelompok perlakuan paparan asap rokok dapat meningkatkan kadar vitamin C pada plasma dibandingkan dengan kelompok kontrol

No	Judul	Metode	Hasil
		hari Parameter yang diukur: kadar vitamin C pada plasma	

## 1.5 Manfaat Penelitian

### 1.5.1 Manfaat Ilmiah

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek protektif antioksidan kombinasi antara vitamin C dengan vitamin E maupun vitamin C dan vitamin E dapat berperan sebagai anti inflamasi yang terjadi pada saat terpapar oleh asap rokok.

### 1.5.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan harapan untuk penelitian secara klinis dari antioksidan dalam mempengaruhi inflamasi yang terjadi pada manusia saat terpapar oleh asap rokok. Diharapkan dapat digunakan oleh para dokter atau ahli medis lainnya sebagai salah satu cara untuk mencegah proses stress oksidatif.

### **1.5.3 Manfaat Bagi Masyarakat**

Penelitian dengan menggunakan hewan coba ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat Indonesia mengenai manfaat efek sinergis dari kombinasi dua antioksidan sebagai salah satu cara dalam mencegah dampak yang ditimbulkan oleh paparan asap rokok.