

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Traktus Respiratorius

Sistem pernafasan berfungsi sebagai tempat lalu lalang udara pernafasan – baik itu oksigen yang dibutuhkan tubuh ataupun gas buangnya, karbondioksida – dan juga meliputi proses pertukaran antar gas, yakni oksigen dan karbondioksida. Keseluruhan fungsi saluran nafas bertujuan menjaga tubuh dalam kondisi normal dan seimbang. Kelainan pada struktur dan fungsinya tentu akan mengganggu keseimbangan gas, asam basa, dan banyak hal lain yang terkait dengannya.^{14,15,16}

Bronkus terdiri dari cincin kartilago yang satu sama lain dihubungkan oleh ligamentum dan otot polos. Makin ke distal, lapisan kartilago semakin berkurang dan lebih didominasi oleh otot polos dan jaringan penyangga. Lapisan epitelnya terdiri dari epitel bertingkat bersilia dengan sel-sel goblet. Pada bagian proksimal saluran nafas terdapat kelenjar submukosa. Semakin ke distal, epitel bertingkat berubah menjadi epitel kuboid. Lamina basalis yang tebal memisahkan lapisan epitel dengan lamina propria dan banyak mengandung jaringan ikat retikulin dan elastin. Lamina proprianya banyak mengandung limfosit, mastosit, dan neutrofil yang berfungsi sebagai penjaga agar tidak ada benda asing ataupun mikroorganisme yang berhasil menembus saluran penting yang vital bagi kehidupan.¹⁴⁻¹⁷

Bronkiolus tidak memiliki kartilago dan sedikit sel goblet. Dari tingkatan dan lokasinya, bronkiolus terbagi menjadi bronkiolus terminalis dengan sel epitel yang masih lebih tinggi serta berhubungan dengan lebih sedikit alveoli dibandingkan bronkiolus respiratorius yang lebih distal, epitelnya lebih rendah, dan lebih banyak berhubungan dengan alveoli. Epitelnya terdiri dari sel epitel bersilia dan sel Clara. Selain itu ditemukan juga sedikit sel sikat, sel endokrin, dan sel intermedia. Sel Clara awalnya ditemukan pada bronkiolus oleh Clara. Kemudian diketahui ternyata tidak hanya ditemukan pada bronkiolus, tetapi di sepanjang lapisan epitel sistem respiratorius. Sel Clara tidak bersilia, bagian apikalnya cembung ke arah lumen. Sel ini banyak mengandung retikulum endoplasmik halus dan diduga berperan dalam pembentukan surfaktan. Sel sikat adalah reseptor sensoris dan berhubungan dengan serat saraf aferen. Disebut sel sikat karena permukaannya mengandung mikrovili, terdapat banyak vesikel pinositotik dekat mikrovilinya, suatu gambaran yang berhubungan dengan absorpsi. Sel intermedia adalah sel yang belum berdiferensiasi. Otot polos bronkiolus tidak tersusun sirkuler melainkan berupa berkas yang terletak di antara jaringan ikat. Saluran ini berhubungan dengan alveolus melalui duktus alveolaris.¹⁴⁻¹⁶

Alveolus merupakan kantung di akhir percabangan bronkiolus. Duktus alveolaris merupakan cabang bronkiolus respiratorius dan berakhir pada atrium. Atrium menghubungkan dua atau lebih sakus alveolaris. Sakus alveolaris dikelilingi oleh alveoli. Dinding alveolus sangat tipis, terdiri dari epitel dan jaringan ikat, bentuknya bulat atau poligonal dengan diameter 200 nm. Di

dalam saluran nafas dewasa jumlahnya sekitar 300 juta. Rongga di antara alveoli diisi jaringan pembuluh kapiler dan jaringan ikat kolagen dan elastin.¹⁴⁻¹⁷

Epitel alveolus terdiri atas sel tipe I dan tipe II. Berkaitan dengan sel epitel, juga terdapat makrofag alveolar atau sel debu (*dust cell*) yang berpindah sekitar permukaan epitel.¹⁶

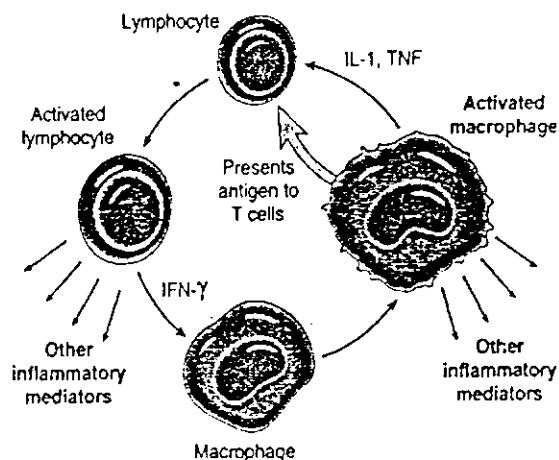
Sel alveolar tipe I atau disebut juga **pneumosit tipe I**, ukurannya kecil, inti kecil, gepeng, mirip endotel kapiler yang menempel padanya. Sel pneumosit tipe I ini merupakan 95% dari epitel pembatas alveoli. Sinar difusi antara darah dan udara terdiri atas sitoplasma sel endotel, dua lamina basalis (keduanya dipisahkan oleh jaringan ikat), dan sitoplasma sel alveolar tipe I. sel ini memiliki sedikit organel sel dan tidak mengalami mitosis. Apabila terjadi kerusakan pneumosit tipe I, maka pneumosit tipe II akan berdiferensiasi menjadi tipe I. Sel alveolar tipe II atau sel septal atau **pneumosit tipe II**, ukurannya relatif lebih besar dari pneumosit tipe I. bentuknya kuboid, inti besar dan bulat, sitoplasmanya mengandung sejumlah vakuol yang menonjol ke arah lumen. Fosfatidil kolin yang terkandung dalam vakuol tersebut dilepaskan ke bagian apikal sel dan membentuk film permukaan alveolar atau surfaktan. Surfaktan berfungsi menurunkan ketegangan permukaan alveoli terutama saat inspirasi dan menjaga alveoli tetap mengembang. Makrofag alveolar, sel debu, atau *dust cell* bergerak bebas pada permukaan film daerah respiratorik, menjaga saluran pernafasan tetap steril dari debu yang masuk bersamaan dengan udara inspirasi. Makrofag alveolar bergerak secara amuboid dari alveolus menuju bronkiolus, kemudian bergerak menuju trakea dengan sarana transportasi mukus

yang dihasilkan bronkiolus serta bronkus dan didorong atau disapu oleh silia dengan kecepatan 1 cm/ menit.^{14,16} Makrofag alveolar yang memasuki jaringan ikat akan mati dan bahan-bahan yang difagositnya akan dibuang ke pembuluh limfe di sekitar bronkiolus. Pada kasus dimana infiltrasi benda asing terjadi masif, misalnya pada perokok, makrofag yang mengalami lisis akan mengeluarkan bahan radikal yang bisa mencerna jaringan ikat serta merangsang terjadinya fibrosis. Makrofag alveolar berasal dari monosit darah. Beberapa peneliti mengatakan bahwa sel ini juga berasal dari pneumosit tipe II.¹⁶

Fungsi jaringan ikat elastin dan kolagen di sini adalah untuk mempertahankan bentuk alveoli agar tidak kolaps. Jaringan elastin juga menjaga elastisitas paru sehingga dapat mengembang dan kembali ke bentuknya semula. Kerusakan pada jaringan ikat paru akan mengganggu fungsinya sebagai saluran nafas.¹⁴⁻¹⁶ Jaringan ikat ini juga diisi sel-sel fibroblas, makrofag, mastosit, limfosit, dan plasmosit. Pada kasus infeksi atau infiltrasi benda asing akan terjadi peningkatan jumlah sel radang yang berasal dari darah, dan ketebalan dinding alveoli meningkat.^{14,16}

Epitel saluran nafas dilapisi oleh cairan yang membentuk lapisan tipis sebagai pembersih untuk menangkap debu yang berhasil masuk. Melihat anatomi dan fungsinya, saluran nafas merupakan sistem yang sering kontak dengan dunia luar karena merupakan tempat pertukaran udara, sehingga epitel permukaan saluran nafas sangat rentan terhadap radikal bebas dari luar. Saluran nafas memiliki sejumlah mekanisme proteksi untuk melindungi diri dari jejas inhalasi dari luar. Mekanisme proteksi yang dilakukan oleh silia dan mukus

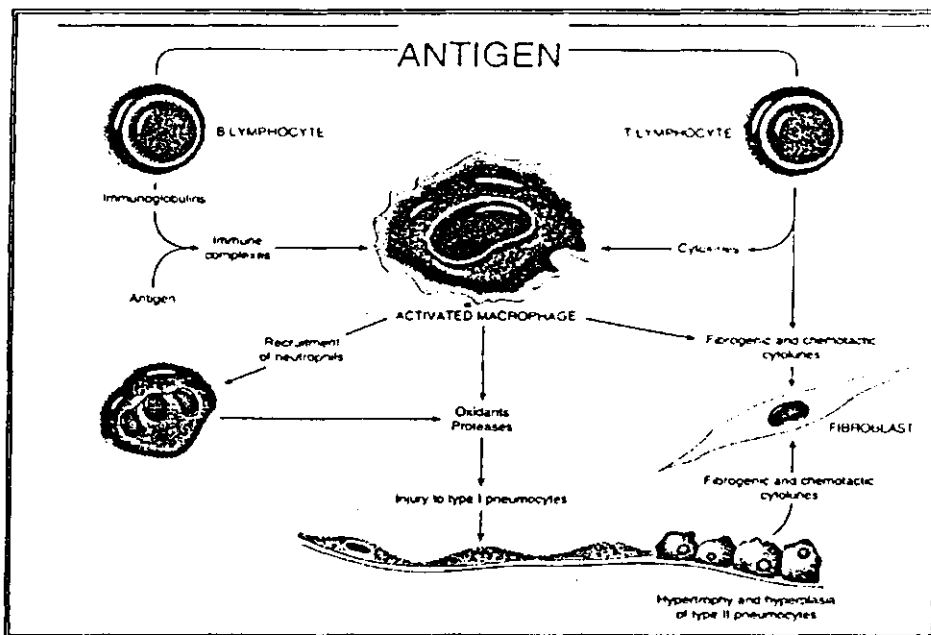
yang dihasilkannya berfungsi menghambat paparan organisme asing secara temporer dan akan dikeluarkan melalui reflek batuk atau bersin.^{14,15} Makrofag pada alveoli bertugas membersihkan lapisan permukaan alveolus dengan memfagosit semua benda asing yang masuk.¹⁴⁻¹⁷ Ketika distimulasi oleh produk metabolik dari organisme asing, makrofag akan melepaskan mediator radang – suatu faktor kemotaktik – yang menginduksi migrasi sel polimorfonuklear dan bekerja sama dengan makrofag untuk mengisolasi mikroorganisme.



Gambar 2.1. Limfosit yang tidak aktif akan teraktivasi dan berdiferensiasi jika diinduksi oleh masuknya benda asing. Limfosit yang teraktivasi akan mengeluarkan sitokin dan mediator radang yang akan meningkatkan aktivitas sel radang lainnya termasuk makrofag. Makrofag yang diaktivasi ini juga akan mensekresikan mediator inflamasi dan menyebabkan gejala peradangan (Kumar, Cotran, Robbins: Basic Pathology, 6th edition)

Enzim proteolitik yang dilepaskan makrofag ketika mengisolasi sel bakteri atau benda asing juga bisa merusak jaringan matriks ekstraseluler seperti serat elastin dan serat kolagen, sehingga paparan bakteri atau benda asing yang kronik akan menyebabkan kerusakan elastisitas alveoli dan akhirnya akan mengganggu fungsi pernafasan. Bahan radikal dari makrofag akan dinetralkan

oleh antioksidan plasma. Antioksidan dalam plasma tubuh diproduksi akibat ada proses inflamasi dan sifatnya enzimatis. Antioksidan yang berasal dari suplemen bersifat non enzimatis berfungsi secara umum untuk memperbaiki kinerja tubuh dalam menangani kasus invasi kuman atau perbaikan jaringan tubuh yang rusak.¹³⁻¹⁶

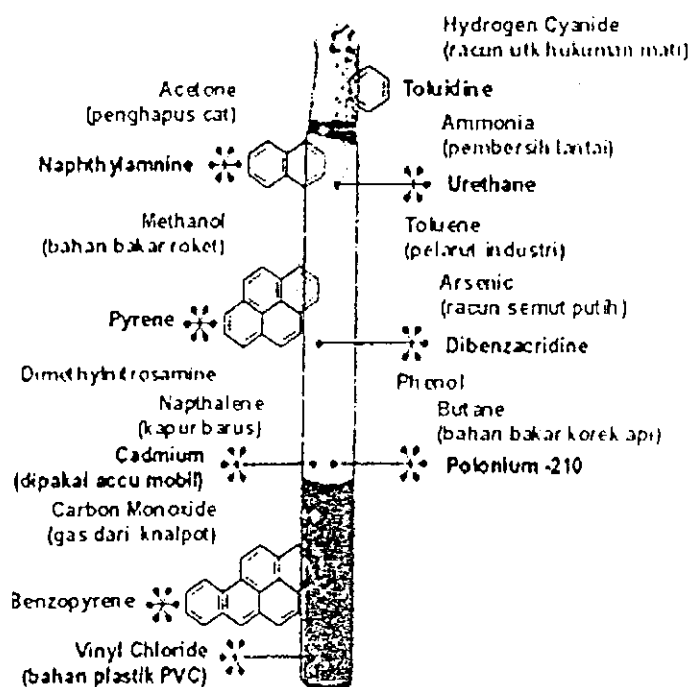


Gambar 2.2. Antigen akan merangsang diferensiasi sel-sel limfosit. Sel-sel limfosit merangsang aktivasi makrofag melalui sitokin dan kompleks imun. Aktivasi makrofag akan menghasilkan oksigen radikal yang akan mengoksidasi lapisan lipid-protein membran sel epitel pneumosit serta menghasilkan faktor pertumbuhan yang bersifat fibrogenik. Kerusakan membran alveoli juga merangsang fibrogenesis. (Kumar, Cotran, Robbins: Basic Pathology, 6th edition)

2 Asap Rokok dan Kandungannya

Asap rokok mengandung sejumlah kandungan kimia yang terdiri atas lebih dari 4000 jenis. Selain itu tiap gram rokok mengandung radikal bebas – senyawa berbahaya yang dapat bereaksi dengan sel tubuh – dalam jumlah yang

sangat besar. Halliwell dan Gutteridge (1999) mengatakan bahwa tiap gram rokok mengandung 10^{15} radikal bebas, McNee mengatakan 10^{17} (2000). Radikal bebas dalam jumlah kecil berfungsi dalam melawan sel mikroorganisme invasif. Apabila terjadi ketidakseimbangan jumlah antioksidan dan radikal bebas dalam tubuh maka terjadilah stres oksidatif, dimana radikal bebas bukan hanya bereaksi dengan sel mikroorganisme, tetapi juga sel tubuh sendiri dan menimbulkan banyak kerusakan yang sifatnya tidak hanya lokal (mulut dan saluran nafas) tetapi juga sistemik (melalui peredaran darah).^{17,18,21-26}



Gambar 2.3. Komponen pada batang rokok banyak yang mengandung bahan-bahan berbahaya (www.lefumeur.com/image)

Asap rokok merupakan campuran kompleks toksik yang terdiri atas radikal bebas, aldehid, dan bahan karsinogenik lainnya seperti nitrosamin.^{18,21-24}

Menurut strukturnya, asap rokok dapat dibagi menjadi dua bagian besar, yakni:

1. Komponen gas (fase gas)

Komponen ini mengandung kurang lebih 10^{15} radikal bebas perhembusan, terutama tipe alkil dan peroksil. Fase ini merupakan bagian yang dapat melewati filter fibre glass (misalnya FFG Cambridge). Yang termasuk dalam komponen ini adalah karbon monoksida (CO), oksida nitrogen (NO), amonia, gas nitrosamin, hidrogen sianida, aldehid, asetaldehid, dan formal dehid.²²⁻²⁴

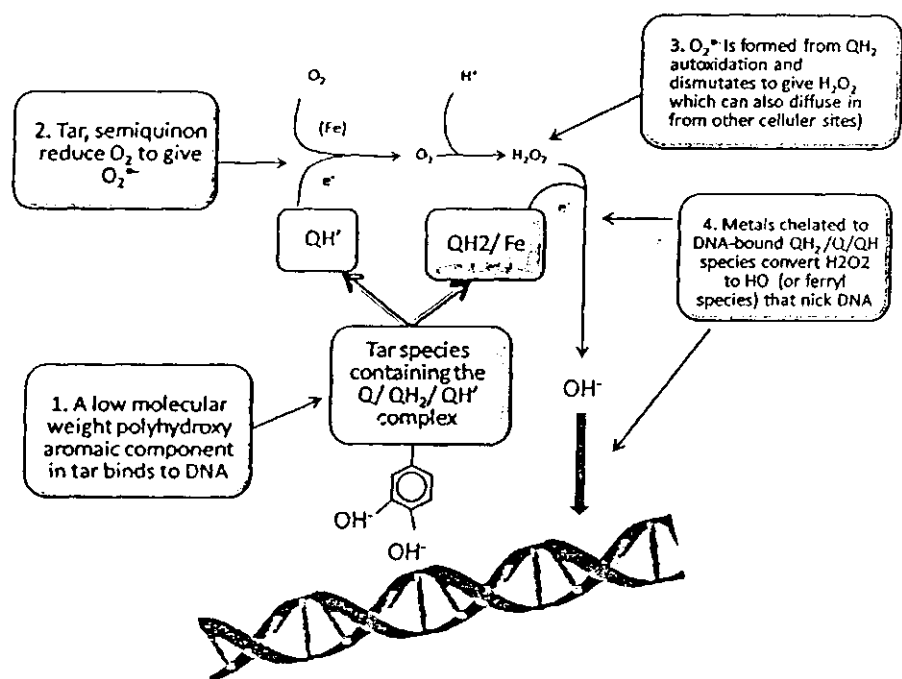
Komponen-komponen tadi dapat menyebabkan penurunan kadar GSH – *suatu antioksidan alami yang diproduksi tubuh* – dan memodifikasi kelompok protein –SH dan NH_2 . Jumlah total aldehid yang dihasilkan oleh satu batang rokok, jika larut seluruhnya dalam cairan epitel alveolar berjumlah kurang lebih 2-3 mM. Fase gas ini dihirup oleh para perokok pasif selain juga tentunya oleh perokok aktif. Asap yang dihirup oleh perokok pasif bisa mencapai 10^{15} radikal NO dan NO_2 dengan konsentrasi tinggi, yakni sekitar 500-1000 ppm. Nitrat yang ditambahkan ke dalam rokok untuk meningkatkan pembakaran, merupakan sumber nitrogen radikal.^{21-24,27,29}

2. Komponen padat (fase partikulat)

Komponen ini bisa tersaring di dalam filter dan merupakan radikal yang stabil. Yang termasuk dalam komponen ini adalah radikal semiquinon, quinon, nikotin, tar, logam (nikel, besi, kadmium), benzipren, dan dibensokarbasol.

^{21,22,27,29}

Asap rokok non filter mengandung fase gas dan fase partikulat, yang keduanya mengandung radikal bebas. Asap ini mengandung lebih dari 4700 bahan kimia, 60 macam diantaranya bersifat karsinogen. Tar merupakan fase partikulat yang mengandung 10^{17} bahan radikal dalam setiap gram rokok. Tar ini juga mengandung lebih dari 3000 bahan kimia aromatik. Tar merupakan zat berwarna coklat kekuningan dan disebut juga getah tembakau. Apabila asap rokok dihirupkan melalui kain berwarna putih akan terlihat endapan berwarna coklat akibat endapan tar.^{22,27,29}



Gambar 2.4. Komponen asap rokok yang mengandung tar, semiquinon, dan radikal bebas. Tar akan mengikat senyawa peroksida dan merusak struktur DNA. (www.bodysmoking.com/image dengan modifikasi)

Berdasarkan toksikologinya, asap rokok dibagi menjadi 2 kategori , yaitu:

1. *Mainstream smoke* (MS)
2. *Sidestream smoke* (SS)

MS adalah asap yang dihisap langsung oleh perokok aktif saat rokok dihisap. SS adalah asap pembakaran rokok antara dua hisapan. Perokok aktif terpapar asap MS maupun SS, sedangkan perokok pasif hanya terpapar asap SS. Kendatipun begitu komposisi kimia MS dan SS relatif sama. Perbedaan antara keduanya adalah temperatur MS yang lebih tinggi dari SS. Perbedaan temperatur ini tidak membuat asap SS menjadi lebih aman ketimbang MS, tembakau yang terbakar pada temperatur lebih rendah (tidak sedang dihisap) menyebabkan pembakaran yang tidak sempurna dan asap rokok yang dihasilkannya lebih banyak mengandung bahan kimia. Perokok pasif bernaas dengan udara yang mengandung asap rokok yang dikeluarkan perokok aktif atau disebut juga *environment tobacco smoke* (ETS) dan asap SS (sisa pembakaran tembakau). Hal ini jelas sangat mengancam kesehatan para perokok pasif.^{28,29}

2.3 Efek Yang Ditimbulkan Asap Rokok

2.3.1 Kerusakan Umum

Rokok menimbulkan masalah lokal yakni masalah higien mulut, gangguan gigi, dan halitosis (bau mulut). Leukoplakia yang merupakan bercak putih pada mukosa pipi dapat ditemukan pada perokok. Leukoplakia merupakan lesi yang

diinduksi oleh iritasi lokal akibat tembakau/ rokok. Kasus ini disebabkan oleh kontak langsung dengan asap tembakau dan memiliki korelasi positif dengan lamanya merokok. Walaupun leukoplakia merupakan lesi jinak pada mulut namun memiliki potensi menjadi ganas. Lesi leukoplakia bisa mengalami regresi apabila merokok dihentikan.^{17,23,29,30}

Masalah lain yang paling sering dihubungkan dengan merokok adalah penyakit jantung dan pembuluh darah. Rokok meningkatkan peroksidasi membran lipid dan menginduksi terjadinya ateroma pada pembuluh darah. Ateroma yang terjadi pada pembuluh darah kecil jantung menimbulkan keadaan iskemi jantung yang dikenal sebagai Penyakit Jantung Koroner (PJK). Selain itu, nikotin dan CO yang terdapat pada asap rokok meningkatkan kebutuhan tubuh terhadap oksigen melalui persaingan ikatan dengan hemoglobin, ini juga mengganggu suplai oksigen ke otot jantung dan mengganggu faal miokardium.^{2,3,4,6,12,17}

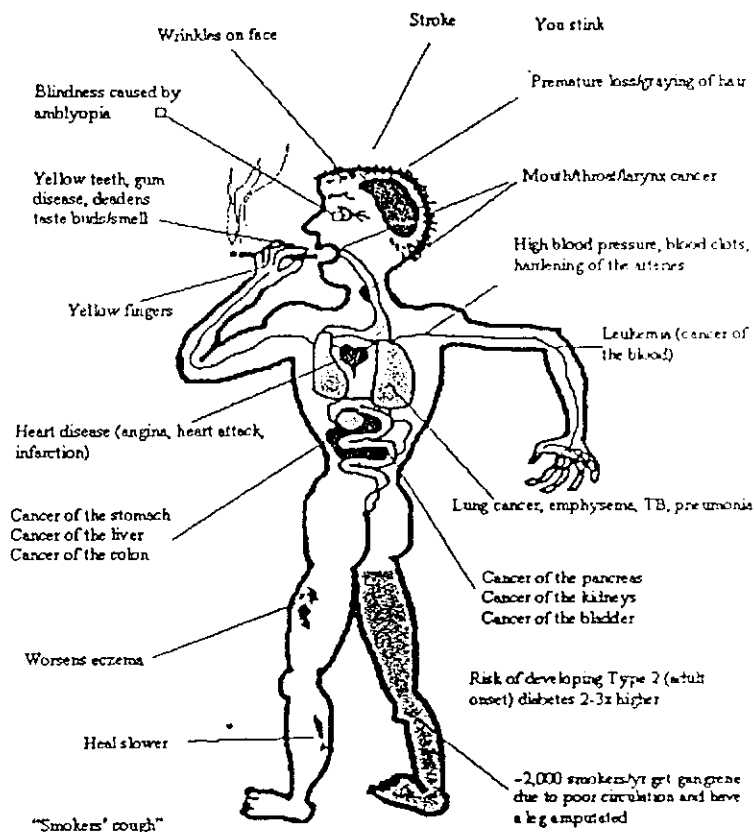
Nikotin mengganggu sistem syaraf simpatis yang juga meningkatkan kebutuhan oksigen miokardium.^{4,6} Nikotin memacu pelepasan adrenalin yang berpotensi meningkatkan denyut jantung, tekanan darah, kebutuhan oksigen jantung, dan menyebabkan gangguan irama jantung. Gangguan irama jantung akibat gangguan kerja miokardium akhirnya menyebabkan berkurangnya *stroke volume* (isi sekuncup, volume darah yang dikeluarkan ventrikel kiri dalam sekali kontraksi) dan menimbulkan banyak sekali gangguan sistemik.^{4,6} Gangguan faal jantung terjadi secara perlahan dan bertahap sehingga seringkali terabaikan oleh perokok. Efek langsung dari pelepasan adrenalin adalah perasaan segar dan

meningkatkan daya konsentrasi, efek inilah yang menyebabkan banyak perokok sulit menghentikan kebiasaan merokok.^{4,6}

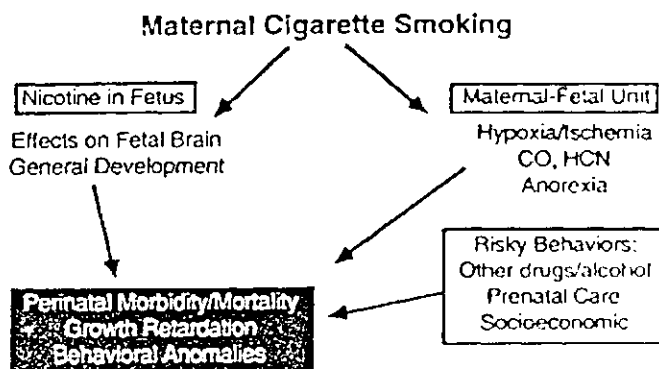
Terhadap trombosit, nikotin akan mengaktifkan kerja trombosit dan meningkatkan adhesi trombosit ke dinding pembuluh darah. Plak trombosit walnya bisa terjadi pada pembuluh darah besar. Lepasnya plak dari dinding pembuluh darah besar dan terbawa arus sirkulasi dapat menyumbat pembuluh darah kecil di jantung ataupun otak. Sumbatan plak di pembuluh darah koroner jantung menyebabkan iskemia miokardium (Penyakit Jantung Koroner, PJK) dan sumbatan pada otak akan memicu terjadinya penyakit serebrovaskuler (*serebrovasculare disease*, CVD) atau lebih dikenal dengan istilah *stroke*.^{4,5,6}

Karbonmonoksida pada asap rokok menimbulkan desaturasi hemoglobin dan menurunkan asupan oksigen untuk jaringan tubuh secara keseluruhan. CO menggantikan posisi oksigen di hemoglobin, mengganggu pelepasan oksigen, dan mempercepat proses aterosklerosis. Dengan demikian CO menurunkan kapasitas latihan fisik, meningkatkan viskositas darah, dan mempermudah penggumpalan darah.^{4,5,6}

Di samping itu, toksin rokok mempengaruhi profil lemak darah. Bandingkan dengan non-perokok, kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida rokok lebih tinggi. Sedangkan profil HDL lebih rendah. Rokok memang menahan nafsu makan melalui peningkatan adrenalin. Sebaliknya, efek reksia akibat rokok tidak mencapai tujuan 'diet' yang sebenarnya. Tujuan pengaturan makanan (diet) adalah kesehatan tubuh menyeluruh dengan lemak darah seimbang, tetapi rokok malah menyebabkan kebalikannya.^{4,5,6}



Gambar 2.5. Organ-organ tubuh yang beresiko terhadap penyakit akibat asap rokok (www.bodysmoking.com/image)



Gambar 2.6. Pengaruh rokok maternal terhadap pertumbuhan janin intra uterin (www.bodysmoking.com/image)

2.3.2 Kerusakan Saluran Nafas

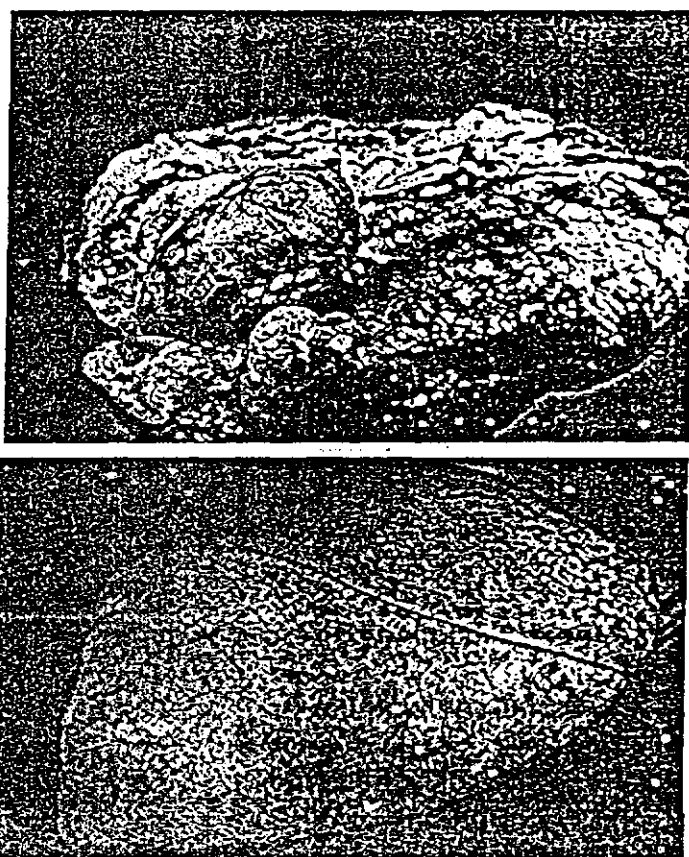
Lapisan sub epitel saluran nafas adalah lapisan yang kaya akan jalinan pembuluh darah kecil. Jalinan ini yang membawa aliran darah dari hidung, trakeobronkial, dan paru menuju peredaran darah sistemik. Pembuluh darah ini juga yang memberi nutrisi dan memiliki fungsi proteksi terhadap mukosa saluran nafas. Pertahanan pertama dari saluran nafas ditandai dengan lesi non-trauma yang reversibel, tetapi stimulasi – merokok dan menghirup udara polutan – berlebihan, kronik, dan persisten akan menyebabkan kerusakan jaringan paru melalui kerusakan oksidatif yang disebabkan leukosit, radikal bebas, dan pelbagai agen toksik lainnya.^{17,23,29,30}

Bronkitis kronik adalah salah satu bentuk kerusakan yang paling banyak disebabkan oleh rokok. Bronkitis kronik berawal dari suatu kondisi peradangan akut bronkus dan paru yang menyebabkan saluran nafas mengalami edema dan iritasi kronik. Iritasi kronik ini menyebabkan peningkatan produksi mukus dan akan terjadi kerusakan jaringan paru. Saluran nafas akan terus membatukkan mukus ini keluar dan akan terus memperburuk kondisi pasien dari tahun ke tahun. Menurut Rutehrford, 'terapi' terpenting pada kasus bronkitis kronik adalah berhenti merokok karena kebanyakan penderita bronkitis kronik adalah perokok.

^{23,29,30}

Penelitian in vitro menunjukkan fase gas rokok kretek menyebabkan peroksidasi lipid, oksidasi tiol plasma (asam amino metionin dan sistein) serta lipoprotein densitas rendah (LDL). Asam askorbat dalam hal ini sangat berperan

dalam mengatasi efek radikal bebas yang akan merusak struktur lipid sel. Para peneliti menyimpulkan bahwa peroksidasi lemak diinduksi oleh oksidan dari fase gas rokok dan menyebabkan perubahan bentuk lipoprotein, hal ini berkaitan erat dengan aterosclerosis. Di sini juga dikatakan bahwa efek glutathione, asam askorbat, dan antioksidan lain seperti katekin adalah melawan oksidan tembakau melalui perbaikan dan hambatan efek tembakau pada parenkim paru.^{23,29,30}



Gambar 2.7. Makroskopi paru yang sering terpajan asap rokok (atas) dibandingkan dengan paru yang sehat (bawah). Volume paru perokok relatif lebih kecil, tampak adanya penarikan jaringan akibat fibrosis, endapan tar dan logam-logam dari asap rokok, serta nodul-nodul peradangan kronis (Joel's Library: WhyQuit.com)

2.3.3 Histopatologi Saluran Nafas

Saluran nafas manusia memiliki mekanisme pembersihan yang mengagumkan. Sistem ventilasi ini banyak sekali bersentuhan dengan lingkungan luar dan mengharuskan tubuh kita menseleksi zat atau partikel apa saja yang terhirup dari udara yang boleh memasuki saluran nafas. Partikel terbesar disaring oleh vibrissae yang terdapat dalam rongga hidung. Partikel yang lebih kecil dapat melalui filter ini dan akan ditangkap oleh sistem mukosilier untuk dibatukkan kembali keluar saluran nafas. Partikel yang sangat kecil (dibawah 1 μm) bisa mencapai duktus alveolaris terminalis dan sakus, tetapi masih bisa diekspirasikan.^{10,14-16}

Partikel yang berdiameter 1-5 μm dapat menimbulkan bahaya besar karena partikel ini memiliki resistensi tinggi terhadap aliran udara, mudah bertubrukan, atau menetap dalam bronkioli respiratorius atau sakus alveolaris. Beberapa partikel difagositosis oleh makrofag alveolar dan dibuang melalui sistem limfatik. Banyak diantara menetap dan menimbulkan kerusakan.^{10,14-16}

Secara umum, pengaruh zat/ partikel polutan terhadap saluran nafas tergantung pada 4 variabel, yakni: (1) konsentrasi polutan di udara, (2) jumlah yang tertahan dalam saluran nafas dan paru, (3) ukuran dan bentuk kontaminan, serta (4) kelarutan dan reaktivitas fisikokimianya.¹²

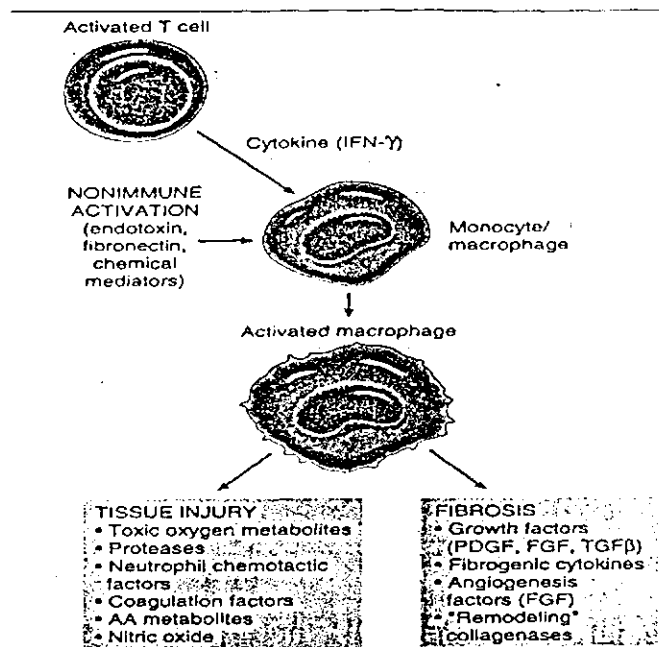
Bila agen polutan bersifat larut (misalnya fase gas asap rokok) akan bersifat lebih reaktif dan akan menimbulkan reaksi eksudatif paru akut. Partikel

yang tidak larut secara relatif (misalnya fase partikulat pada rokok) – melalui proses bertahap – akan cenderung mengaktivasi proses fibrosis.¹²

Zat/ partikel yang larut akan mempengaruhi atau merusak struktur membran sel dan lebih jauh lagi struktur genetik sel. Kerusakan struktur ini akan direpson oleh sistem imunitas tubuh sebagai sel rusak yang harus dieliminasi. Makrofag alveolar bertugas memfagosit sel-sel rusak dan yang mengalami mutasi. Aktivitas makrofag dibantu oleh serangkaian sel-sel radang akut lain melalui faktor kemotaktik yang dilepaskan oleh makrofag sendiri. Proses kemotaktik ini meningkatkan permeabilitas kapiler ke lokasi radang, terjadi penimbunan cairan plasma yang mengandung banyak protein, dan disebut sebagai **reaksi eksudatif**.^{12,14-16}

Zat/ partikel yang tidak larut, akan ditanggapi oleh tubuh sebagai partikel asing. Limfosit T akan teraktivasi untuk mengenal antigen tersebut. Aktivasi limfosit akan mensekresikan sitokin yang merangsang aktivitas makrofag alveolar untuk memfagosit benda asing tersebut. Makrofag yang aktif juga akan mensekresikan sejumlah mediator radang yang juga menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitarnya seperti metabolit oksigen toksis, nitrit oksid, protease, dan beberapa faktor pertumbuhan yang akan menginduksi terjadinya fibrosis.

^{12,14-16} Gambar 2.2 pada halaman sebelum ini menunjukkan respon limfosit T terhadap antigen dari luar.



Gambar 2.8. Sel T yang teraktivasi akan mempengaruhi aktivitas makrofag melalui pelepasan interferon γ . Aktivasi makrofag akan menghasilkan metabolit toksik dan protease yang bisa merusak jaringan sekitar. Aktivasi makrofag juga menghasilkan faktor pertumbuhan yang memicu terjadinya fibrosis. (Kumar, Cotran, Robbins: Basic Pathology, 6th edition)

2.3.4 Histopatologi Saluran Nafas Bawah Karena Asap Rokok

Asap rokok – MS maupun SS – menyebabkan peningkatan oksidan di saluran nafas melalui dua cara, yakni secara langsung melalui inhalasi dan secara tidak langsung melalui proses inflamasi.¹⁸ Secara langsung, asap rokok yang memang mengandung radikal bebas akan berinteraksi dengan sel-sel epitel bronkus dan alveolus dan merusak dinding saluran nafas. Melalui proses inflamasi, fase partikulat asap rokok akan menginduksi terjadinya proses peradangan yang ditandai dengan meningkatnya infiltrasi sel-sel radang ke jaringan paru. Sel-sel radang yang terlibat aktif dalam proses ini, terutama

makrofag alveolar, akan memfagosit debu-debu nikotin dan tar dari asap rokok dan mencernanya. Tar dan nikotin yang sudah dicerna akan dieksositosis.

Makrofag alveolar memiliki enzim pencernaan untuk mencerna partikel yang difagositnya, disebut enzim lisosom. Enzim lisosom yang sebenarnya adalah juga radikal bebas (NO) dilepaskan ke jaringan paru, sehingga neutrofil dan makrofag yang aktif dalam proses inflamasi ini juga akan meningkatkan jumlah radikal bebas di lokasi radang. Selain enzim lisosom, makrofag dan sel radang lain yang aktif juga akan melepaskan mediator inflamasi. Mediator inflamasi yang dilepaskan sel-sel radang dan NO sendiri sel tersebut juga akan meningkatkan efek hipersekresi mukus, efek vasoaktif yang menyebabkan kebocoran membran plasma, dan efek bronkokonstriksi.^{18,26,35,38}

Radikal hidroksil yang dilepaskan dalam asap rokok juga menimbulkan reaksi rantai yang dikenal dengan peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik bagi sel.^{3,7} Radikal hidroksil yang langsung bersentuhan dengan sel-sel saluran pemapasan, merusak lapisan dwi lapis lipid yang menjadi bahan utama membran sel dan menyerang basa purin dan pirimidin yang terdapat dalam DNA. Kerusakan struktur DNA menyebabkan kerusakan sel atau mutasi pada susunan genetik sel. Hal ini yang menerangkan mengapa rokok menjadi penyebab utama kanker paru. Karsinoma bronkogenik adalah jenis karsinoma paru terbanyak (90-95%).^{3,7,12} Sisanya adalah jenis bronkial karsinoid, neoplasma mesenkimal, dan lain-lain. Istilah bronkogenik tidak menyatakan asal penyebarannya. Dilaporkan kejadian bronkogenik karsinoma merupakan kasus

karsinoma terbanyak pada laki-laki, dengan perbandingan insiden kematian dibandingkan wanita adalah 7:1. Rokok merupakan penyebab utama penyakit

ini.^{2,3,8,12}

Salah satu bentuk klinis dari kerusakan sel adalah kerusakan silia.²⁰

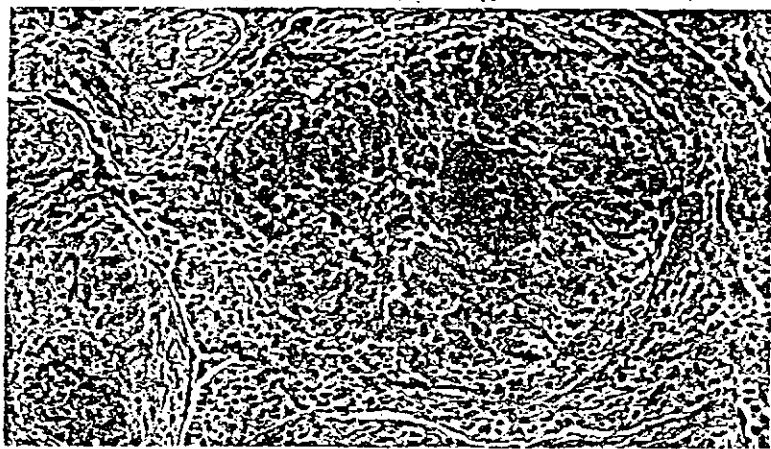
Hipersekresi mukus akibat pelepasan mediator radang dan peningkatan kadar radikal bebas menyebabkan mukus yang sulit dikeluarkan. Hal inilah yang melatarbelakangi terjadinya bronkitis kronik. Halliwell dan Gutteridge mengatakan paparan NO_2 langsung dari asap rokok akan menyebabkan kerusakan pneumosit tipe I dan menginaktivasi $\alpha 1$ -antitripsin yang merupakan inhibitor protease. Hambatan terhadap $\alpha 1$ -antitripsin mengakibatkan rendahnya hambatan enzim hidrolitik – termasuk elastase – yang dihasilkan makrofag alveolus dan sel polimorfonuklear lain (sel PMN) yang lepas dalam jaringan.^{15,19-}

²² Elastase akan mencerna jaringan elastin dan kolagen, sehingga jaringan paru akan kehilangan daya elastisitasnya. Kerusakan jaringan ikat akan digantikan dengan fibrosis sehingga daya lentur (*compliance*) dari paru menurun dan terjadi PPOK.^{15,21-22}

Asap rokok tidak hanya mengandung radikal bebas, tetapi juga fase partikulat seperti tar dan beberapa jenis logam. **Makrofag alveolar** atau sel debu memakan partikel asing yang berhasil masuk ke saluran nafas dan mencernanya. Secara faali, makrofag – dalam mukus yang dihasilkan saluran nafas – akan disapu oleh silia dari bronkiolus menuju trakea dan akan dibatukkan keluar. Terkadang, sel debu memasuki jaringan ikat dan mengalami lisis di tempat itu. Partikel yang dicernanya akan dibuang melalui saluran limfe

atau terkadang mengendap di dalam parenkim paru. Secara makroskopik, paru yang seringkali terpapar asap rokok (baik perokok aktif maupun pasif) akan menunjukkan warna kecoklatan akibat endapan tar.^{15-16,21-22}

Tar dan logam-logam dari asap rokok yang tidak bisa dicerna oleh makrofag akan menampilkan tanda-tanda peradangan kronik. Dalam hal ini, makrofag yang mengandung partikel asing dari asap rokok akan bergabung membentuk sel raksasa (sel datia, *giant cell*). Kumpulan sel-sel raksasa ini akan dikelilingi oleh sel-sel mononuklear lainnya, terutama limfosit T khususnya kelas CD4. Pola patologis seperti ini disebut **granuloma**. Sel-sel raksasa akan berkumpul membentuk inti dari granuloma. Sel MN bertindak sebagai pagarnya. Tujuan pembentukan granuloma sebenarnya adalah untuk membatasi kerusakan agar tidak semakin meluas. Bagian inti granuloma mengalami kematian akibat kekurangan oksigen dan efek sitotoksik makrofag sehingga terjadi degenerasi sentral.^{36,40}



Gambar 2. 9. Granuloma pada jaringan paru memperlihatkan kumpulan sel-sel raksasa multinuklear pada bagian tengah dan dikelilingi oleh sel-sel mononuklear di bagian luar. Bagian yang lebih halus di tengah granuloma adalah degenerasi sel. (Underwood: General and Systematic Pathology)

2.4 Radikal Bebas dan Stres Oksidatif

Radikal bebas adalah molekul yang memiliki elektron di kulit terluar yang bebas tanpa pasangan.^{7,11,13,19,23-24} Elektron di orbit luarnya itu sangat reaktif dengan struktur kimia lain dalam sel. Apabila terjadi reaksi antara elektron radikal bebas dengan molekul di dalam sel, maka terjadilah stres oksidatif yang akan membuat molekul yang teroksidasi tersebut rusak struktur kimianya. Misalnya rantai ganda dan tunggal DNA akan terurai oleh superoksida, hal ini akan memicu terjadinya mutasi gen. Mutasi gen merupakan awal munculnya keganasan.

Berdasarkan pengelompokan asal senyawanya, dikenal dua macam radikal bebas, yaitu:

(1) Senyawa oksigen reaktif (ROS)

Berasal dari oksigen. Diantaranya adalah senyawa radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$) merupakan radikal bebas yang paling reaktif, senyawa radikal peroksil ($\cdot\text{OOH}$), senyawa radikal alkoksil ($\text{RO}\cdot$), senyawa radikal superoksida ($\text{O}_2\cdot^-$). Sedangkan oksigen reaktif yang non radikal adalah hidrogen peroksida (H_2O_2), ion hipoklorit (ClO_4^-), dan oksigen singlet.¹⁸⁻²¹

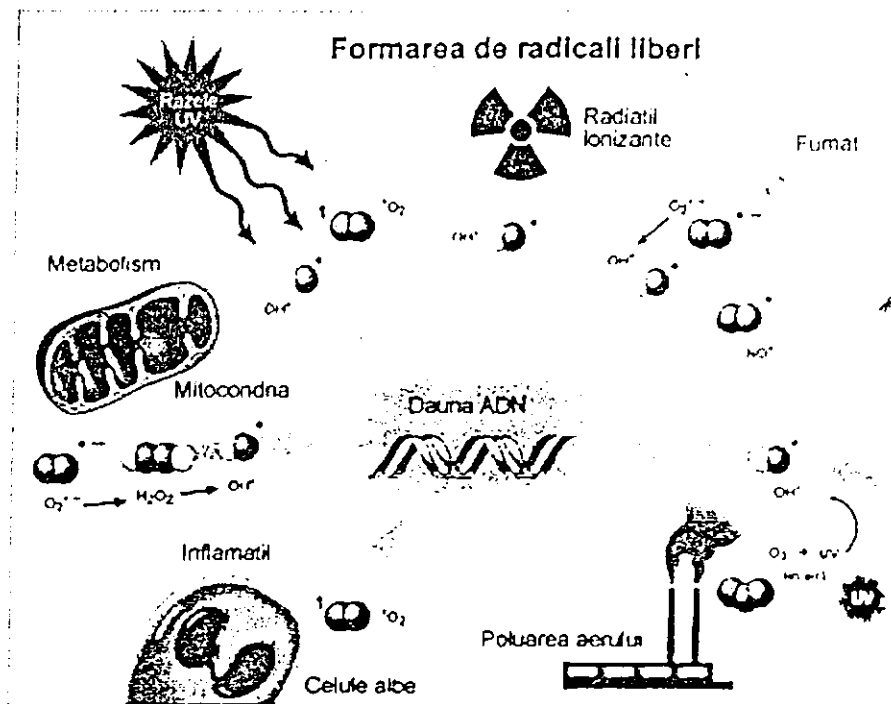
(2) Senyawa nitrogen reaktif (RNS)

Berasal dari nitrogen. Juga dikenal ada yang radikal yaitu $\text{NO}_2\cdot$ dan $\text{NO}\cdot$, sedangkan N_2O_3 adalah RNS yang non radikal. $\text{NO}_2\cdot$ yang bersifat sangat reaktif, dilepaskan oleh hasil pembakaran tembakau. Selain dari rokok, pembakaran emisi kendaraan juga mengandung senyawa reaktif ini.

Manusia bisa bertahan dengan kandungan NO_2 4 ppm tanpa terjadi kerusakan paru.¹⁸⁻²¹

Stres oksidatif adalah suatu ketidakseimbangan antara antioksidan dengan radikal bebas. Radikal bebas berasal dari beberapa sumber yakni hasil reaksi redoks yang melibatkan oksigen pada metabolisme sel, reaksi inflamasi yang menginduksi terjadinya fagositosis dan pelepasan superoksida untuk membunuh kuman, dan respon tubuh terhadap pajanan dari luar seperti merokok, sinar ultraviolet, aktivitas fisik berlebihan, dan kondisi iskemik.¹⁹⁻²³

Banyak studi yang melihat hubungan penting antara stres oksidatif pada beberapa organ penting akibat asap rokok dan gas beracun lain dari lingkungan. Ironisnya hal ini berlangsung terus menerus dan menurunkan status kesehatan masyarakat di banyak negara. Juga dilaporkan morbiditas, mortalitas akibat merokok (kretek, cerutu, ataupun pipa) serta penyakit oral akibat mengunyah tembakau. Studi epidemiologi menunjukkan implikasi kuat antara tembakau dengan patogeneis aterosklerosis, penyakit jantung koroner, emfisema, dan berbagai keganasan (termasuk malignansi orofaringeal dan paru). Konsumsi rokok kretek berhubungan dengan peningkatan kadar radikal bebas yang diinduksi oleh kerusakan oksidatif. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa dari pengukuran sampel darah, urin, dan jaringan, berbagai antioksidan dapat menjadi terapi suportif bagi kerusakan oksidatif jaringan yang sehubungan dengan merokok dan polusi lingkungan.¹⁸⁻²⁴



Gambar 2.10. Banyak faktor pencetus terbentuknya radikal bebas, rokok adalah salah satunya (Fumat). Metabolisme mitokondria (metabolism mitochondria), pajanan ultra violet (razale UV), radiasi (radiatii ionizante), peradangan dan peningkatan aktivitas sel darah putih (inflamatii celule albe), serta polusi udara (poluarea aerului) juga meningkatkan oksigen bebas (www.lefumeur.com/image)

2.5 Daun Teh

Daun teh adalah tanaman yang lazim dibuat minuman sejak zaman nenek moyang kita. Tanaman ini tumbuh di dataran China, Tibet, India Utara yang kemudian dibawa ke banyak penjuru dunia. Dari tanaman yang sama dikenal tiga varietas utama tanaman the, yakni:

1. Camellia sinensis, bentuk daunnya kecil, tumbuh di daerah dingin, pegunungan yang tinggi di sekitar China dan Jepang

2. *Camellia assamica*, daunnya lebih lebar, kualitas terbaiknya tumbuh di ketinggian yang lebih rendah beriklim tropis, seperti India Utara, Szechuan, dan provinsi Yunan, China.
3. Tipe Hibrid, yakni jenis tumbuhan the yang berada di antara kedua jenis the di atas, tersebar di banyak tempat pegunungan daerah beriklim tropis.

Umumnya teh China dibagi menjadi dua jenis yakni teh Bohea dan teh Viridis. Teh Bohea lebih sering dibuat menjadi teh hitam, sedangkan teh Viridis lebih cocok dibuat menjadi teh hijau. Akan tetapi, teh hijau dan teh hitam pada hakikatnya adalah perbedaan pemrosesan daun teh tersebut. Proses tersebut meliputi pelayuan (*whitering*), penggulungan (*rolling*), fermentasi (*fermentation/oxidation*), pengeringan (*drying or firing*). Proses pelayuan bertujuan melemaskan daun teh sehingga mudah digulung. Penggulungan bertujuan mematahkan sel-sel daun dan mengeluarkan getahnya. Getah daun teh mengandung flavanol oxidase. Begitu getah daun bersentuhan dengan udara maka terjadilah proses fermentasi. Tujuan proses fermentasi adalah menghilangkan rasa sepat dari daun teh tersebut. Proses selanjutnya adalah pengeringan, yang bertujuan menghentikan proses fermentasi untuk menjaga mutu daun teh. Pengeringan dilakukan dengan uap panas.

Teh hijau langsung dilakukan penguapan begitu selesai dipanen, mencegah terjadinya fermentasi oleh enzim flavanol oxidase. Teh oolong mengalami fermentasi sebagian, sebelum terjadi oksidasi sempurna dari daun teh, daun teh segera diuapkan. Teh hitam mengalami fermentasi sempurna,

mana daun teh yang berwarna hijau mengalami pencoklatan akibat oksidasizim getah teh. Proses oksidasi akan merusak antioksidan yang terkandung dalam daun teh.

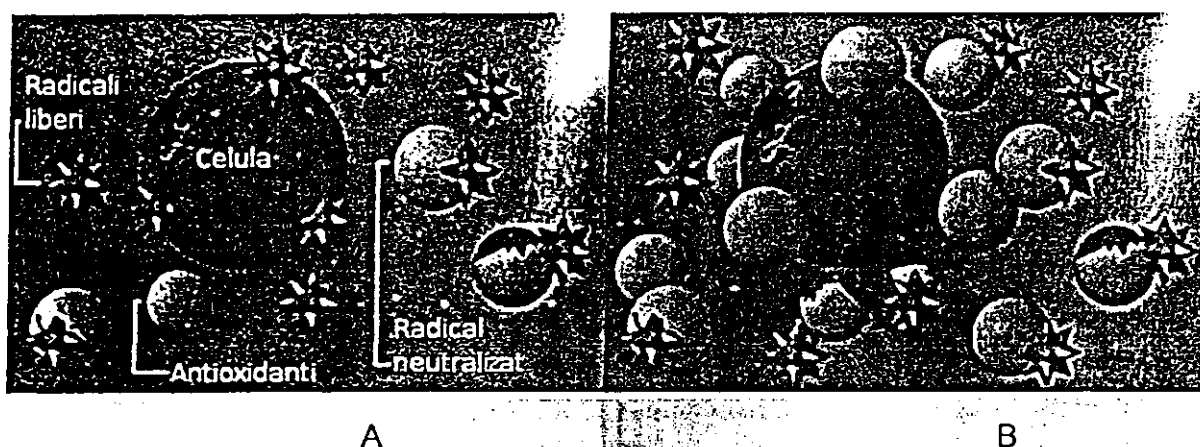
abel 2.1. Perbandingan komposisi teh hijau dan teh hitam

Komponen	% berat kering	Komponen	% berat kering
Kafein	7,43	Kafein	7,56
Epikatekin	1,98	Epikatekin	1,21
Epikatekin galat	5,20	Epikatekin galat	3,86
Epigalo katekin	8,42	Epigalo katekin	1,09
Epigalo katekin galat	20,29	Epigalo katekin galat	4,63
Flavanol lain	2,23	Flavanol lain	trace
Asam glutamat	0,50	Asam glutamat	trace
Asam aspartat	0,50	Asam aspartat	trace
Asam amino lain	0,74	Asam amino lain	3,03
Kalium	0,74	Kalium	4,83
Gula	3,96	Gula	6,85

2.6 Antioksidan

Menurut Shahidi dan Naczk dalam *Food Phenolics: Sources, Chemistry, Effect and Applications*, antioksidan adalah suatu senyawa yang dapat menangkap radikal bebas dengan melepaskan atom hidrogen dari gugus hidroksilnya. Pemberian atom hidrogen ini akan menyebabkan radikal bebas menjadi stabil dan berhenti melakukan gerakan ekstrim, sehingga tidak merusak lipid, protein, dan DNA yang menjadi target kerusakan seluler. Kandaswami dan Middleton mengatakan juga bahwa antioksidan (dalam hal ini flavonoid) juga bertindak sebagai pemadam oksigen singlet dan sebagai pengikat logam.^{20,21,25}

Salah satu jenis senyawa antioksidan yang terkenal adalah bioflavonoid. Flavonoid menghentikan tahap awal reaksi dengan melepaskan satu atom hidrogen dan berikatan dengan satu radikal bebas. Selanjutnya dengan mekanisme seperti itu juga radikal peroksida dapat dihancurkan atau distabilkan oleh resonansi dari gugus hidroksil yang membuat energi aktivasiya berkurang.¹⁸⁻³⁰

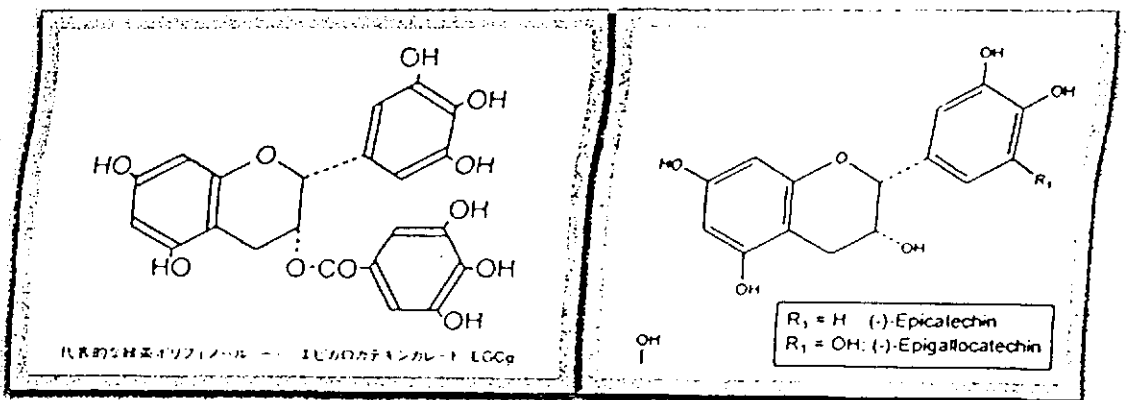


Gambar 2.11. Skema kerja antioksidan terhadap radikal bebas. Gambar A menunjukkan adanya radikal bebas yang menyerang sel kemudian diikat oleh antioksidan. Gambaran B menunjukkan bahwa selain mengikat radikal bebas, antioksidan juga memberikan perlindungan terhadap sel (www.lefumeur.com/image)

Katekin adalah senyawa bioflavonoid dan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Senyawa ini terbanyak dijumpai pada teh hijau. Menurut jenisnya, teh dapat dibedakan dalam tiga kategori utama berdasarkan pengolahannya. Yaitu teh hijau (tidak mengalami fermentasi), teh oolong (semi fermentasi) dan teh hitam (fermentasi penuh). Meski ketiga jenis teh ini berasal dari tanaman yang sama yakni *Camelia sinensis*, namun ada perbedaan yang cukup berarti dalam kandungan polifenolnya karena perbedaan cara pengolahan. Kandungan polifenol, senyawa antioksidan yang kemudian diyakini berkhasiat bagi

ke kesehatan, tertinggi diperoleh pada teh hijau, kemudian oolong, lalu disusul teh hitam. Sumber lain dari flavonoid yang sering ditemukan di sekitar kita adalah coklat dan apel.^{18-23,25,26}

Teh kaya akan senyawa golongan flavonoid yang diduga memiliki efek protektif terhadap kerusakan jaringan tubuh, termasuk paru. Lebih dari 4000 senyawa flavonoid telah teridentifikasi dan dikelompokkan ke dalam 6 subkelas utama, yakni katekin, flavonol, flavon, flavonon, antosianidin, dan isoflavonoid. Katekin merupakan senyawa flavonoid yang terbanyak ditemukan pada teh, terutama teh hijau yang lebih banyak dikonsumsi masyarakat negara belahan timur ($\pm 30\%$) dibandingkan dengan teh hitam ($\pm 9\%$) yang lebih banyak dikonsumsi masyarakat negara-negara belahan barat.^{22,23,27,29,32}



Gambar 2.12. Struktur senyawa katekin, kekuatan antioksidannya berbanding lurus dengan jumlah atom H (www.kunjudo.co.jp)

Katekin merupakan senyawa tanin utama pada teh hijau. Proses fermentasi dari teh hitam mereduksi kadar katekinnya. Katekin bersifat larut dalam air dan sangat mudah teroksidasi. Katekin dalam teh memiliki beberapa bentuk yakni epikatekin (EC), epikatekin galat (ECG), epigalokatekin (EGC), dan

epigallocatekin galat (EGCG). EGCG adalah katekin yang memiliki kemampuan antioksidan yang paling kuat, yakni sekitar 25 sampai 100 kali lebih poten dibandingkan vitamin C dan E.^{22,23,29,32}

Dari hasil penelitian diketahui bahwa katekin bekerja mereduksi lapisan lipid pada dinding arteri, melindungi kerusakan DNA yang diinduksi pada eksperimen, menghambat inisiasi dan progresivitas koloni sel invasif melalui peningkatan kualitas imunoproteksi tubuh. Senyawa ini mudah berikatan dengan protein dinding sel bakteri atau virus, sehingga menghambat bakteri atau virus tersebut menginvasi membran sel tubuh pejamu. Katekin juga mudah bereaksi dengan toksin protein, logam timah, merkuri, krom, dan kadmium yang merupakan logam-logam yang banyak terdapat pada fase partikulat.^{22,23,29,32}