

BAB V

PEMBAHASAN

Dari hasil uji statistik diperlihatkan bahwa pemaparan asap rokok, tanpa pemberian asam askorbat atau teh hijau, selama 10 ataupun 20 hari memberikan hasil skoring kerusakan yang sama. Hasil ini menunjukkan bahwa pajanan asap rokok selama 10 hari sudah menyebabkan kerusakan paru pada tikus coba.

Jika kontrol dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi asam askorbat 20 hari diikuti dengan pajanan asap rokok selama 10 hari (AsR10), tampak adanya perbedaan yang bermakna, yaitu adanya sebaran sel-sel radang, fibrosis, dan ditemukannya juga sejumlah sel datia pada kelompok tikus yang diberi asam askorbat 20 hari diikuti dengan pajanan asap rokok selama 10 hari (AsR10). Perbandingan antara kelompok asam askorbat 20 hari diikuti dengan pajanan asap rokok selama 10 hari (AsR10) dengan kelompok tikus yang diberikan teh hijau 20 hari dan asap rokok 10 hari (Tkr10 dan Tbr10) relatif tidak berbeda. Hasil penilaian ini belum menunjukkan adanya perbedaan potensi antioksidan asam askorbat dan antioksidan yang terkandung dalam teh hijau. Kemungkinan disebabkan waktu penelitian yang singkat. Dari kepustakaan diketahui antioksidan yang terdapat dalam teh hijau terdiri dari beberapa bentuk yakni epikatekin (EC), epikatekin galat (ECG), epigalokatekin (EGC), dan epigalokatekin 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}

Perbandingan antara efek pemberian teh hijau dosis rendah (dosis EGCG 270 mg/kgbb) jika dibandingkan dengan teh hijau dosis tinggi (dosis EGCG 330 mg/kgbb) tidak memperlihatkan adanya perbedaan yang bermakna terhadap hambatan kerusakan akibat pajanan asap rokok. Beberapa penelitian yang sudah dilakukan terlebih dahulu menunjukkan adanya pengaruh perbedaan pemberian dosis terhadap percobaan. Juga didapatkan adanya perbedaan kekuatan antara beberapa jenis antioksidan. EGCG memiliki potensi antioksidan yang lebih kuat dibandingkan asam askorbat. Bahkan dikatakan pemberian dimer, yakni gabungan golongan katekin yang satu dengan yang lain, akan memberikan potensi antioksidan yang lebih kuat lagi. Sebagian besar dari penelitian tersebut dilakukan secara *in vitro* yakni terhadap sel hela, CLL-B (leukemia limfosit B), sel Sarkoma Kaposi, dan bakteri klamidia.^{12,29,30,32} Penelitian yang sudah dilakukan secara *in vivo* (tikus dan manusia) adalah untuk melihat efek farmakologisnya.^{4,19,21} Penelitian yang dilakukan kali ini tidak mendapatkan perbedaan yang signifikan antara pemberian dosis rendah dan dosis tinggi. Hal ini sangat mungkin terjadi karena dilakukan secara *in vivo*, sehingga banyak sekali faktor yang mempengaruhi ambilan antioksidan dari larutan teh hijau yang diberikan secara per oral. Hal lain yang mungkin mempengaruhi hasil penelitian ini adalah waktu penelitian yang singkat. Peneliti juga merasakan adanya kekurangan dalam menyusun format skoring untuk menilai hasil pembacaan preparat. Beberapa literatur mengatakan peradangan

paru akan menimbulkan penebalan dinding alveoli, namun peneliti mendapat kesulitan dalam ketersediaan instrumen untuk mengukur ketebalan dinding alveoli.

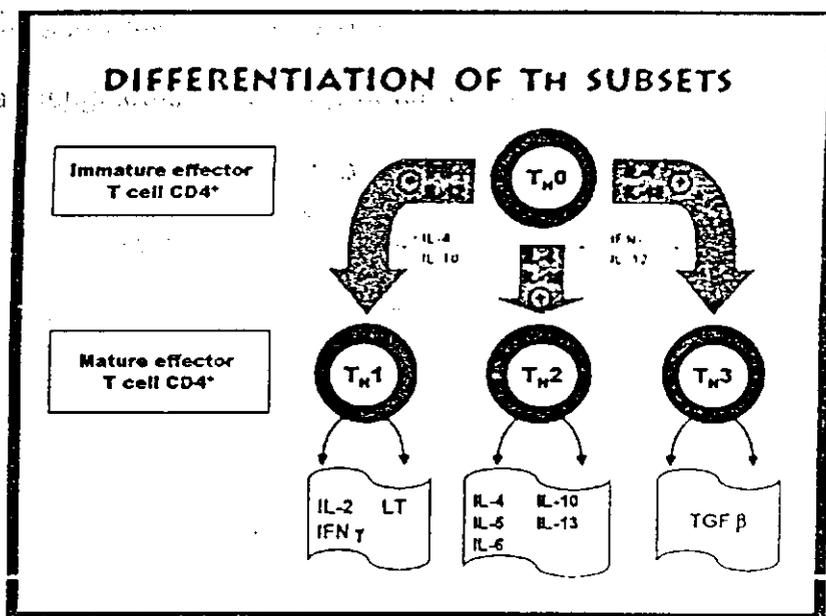
Analisis data menunjukkan ada pengaruh positif dari pemberian teh hijau pada tikus coba yang diberi pajanan asap rokok. Pemberian teh hijau maupun asam askorbat sama-sama meminimalkan kerusakan pada paru akibat rokok yang ditandai dengan berkurangnya infiltrasi sel radang, granuloma, proses fibrosis, jumlah sel datia yang terjadi dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi asap rokok saja, dan kerusakan pada silia pun minimal.

Kenyataan ini menyokong teori yang telah diungkapkan sebelumnya bahwa teh hijau yang mengandung senyawa polifenol katekin meredam terjadinya peradangan.^{2,4,6, 13-16}

Sel datia yang semula diasumsikan akan meningkat jumlahnya pada kelompok tikus coba yang diberi larutan teh hijau ternyata jumlahnya malah rendah. Hal ini disebabkan oleh penekanan EGCG pada teh hijau terhadap produksi limfokin (γ interferon yang dihasilkan limfosit akibat adanya partikel asap rokok) yang semestinya akan mengaktivasi makrofag dan sel mononuklear lain.^{25,26}

Partikel dari asap rokok akan menginduksi sel T naif yang belum berdiferensiasi menjadi sel-sel T yang memiliki fungsi spesifik, seperti sel T CD8, sel T CD4, dan sel Th0. Sel Th0 kemudian akan berdiferensiasi menjadi sel Th1 dan sel Th2 yang fungsinya saling mengimbangi satu sama lain.^{24,26}

Sel T CD8 atau disebut juga sel T sitotoksik, berfungsi melisis sel target dengan granulanya serta kontak dengan sel target untuk menginduksi apoptosis. Sel T CD4 menghasilkan sitokin TGF β yang akan mengaktifkan kerja sel radang neutrofil serta menghambat aktivasi makrofag. Sel Th1 akan memproduksi interleukin 2 (IL 2) yang menstimulasi faktor pertumbuhan (VEGF, PDGF, FGF, dan lain-lain); interferon γ (IFN γ) yang akan mengaktifkan kelas MHC (makrofag) dan menghambat kerja sel Th2; interleukin 3 (IL 3) yang menginduksi hematopoiesis dan merekrut sel radang lain untuk datang ke lokasi radang; GM-CSF untuk menginduksi myelopoiesis dan bersifat kemotaktik terhadap sel radang lain; serta TNF α yang berfungsi mengaktifkan makrofag dan menginduksi neovaskularisasi.²⁴



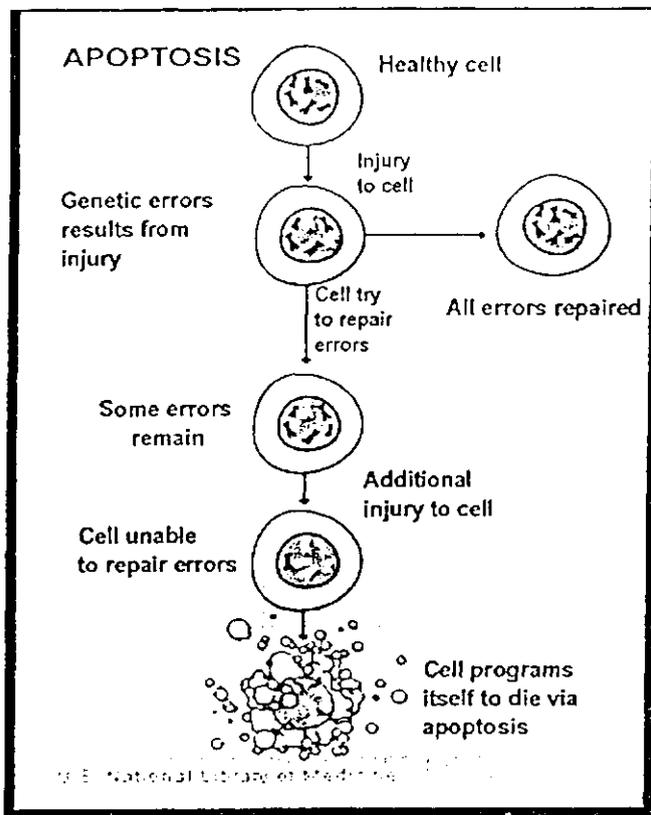
Gambar 5.1. Skema diferensiasi sel-sel T, maturasi sel-sel T menjadi bentuk yang lebih spesifik membutuhkan berbagai interleukin sebagai induktor (www.fedem.org)

Beberapa hasil penelitian yang menggunakan larutan teh hijau sebelum ini menyatakan bahwa larutan teh hijau tampak menghambat faktor-faktor pertumbuhan yang disekresikan makrofag aktif, seperti PDGF, VEGF, dan menginduksi apoptosis.³²⁻³⁴ Sel Th2 juga akan menghasilkan interleukin 4 (IL 4) yang menghambat aktivitas makrofag, dimana aktivasi makrofag akan mengeluarkan faktor-faktor pertumbuhan; interleukin 5 (IL 5) yang menginduksi pertumbuhan dan diferensiasi eosinofil; serta G-CSF dan IL 3.²⁴

Granuloma yang terbentuk selama 10 hari pertama pajanan asap rokok, terjadi karena sel-sel T (sel Th1 dan sel Th2) berusaha membatasi aktivitas partikel asap rokok yang masuk.^{25,31} Kedua jenis sel T ini mengeluarkan IL 3 yang akan merekrut sel radang lain – termasuk makrofag – untuk datang ke lokasi radang. Sel Th1 juga memproduksi IFN γ yang akan mengaktifkan makrofag, sehingga makrofag mengeluarkan faktor-faktor pertumbuhan. Selain itu IFN γ juga menginduksi makrofag untuk berubah menjadi sel epiteloid yang lebih besar. Sel-sel epiteloid akan bergabung menjadi sel raksasa, kumpulan sel-sel raksasa ini akan membentuk granuloma. Walaupun ada sel Th2 yang menyeimbangi kerja sel Th1 untuk membatasi pembentukan granuloma dan menghambat aktivitas sel epiteloid, namun sinyal aktivasi lebih banyak dihasilkan oleh sel Th1.²⁴⁻²⁶

Sel Th2 menon-aktifkan sebagian makrofag dan menjadi makrofag *senescent*, yakni makrofag yang kehilangan kemampuannya untuk mencerna partikel yang dimakannya. Kerja sel Th2 mencegah pengeluaran radikal bebas yang akan menyebabkan kerusakan jaringan paru. Makrofag *senescent* akan

didegradasi oleh sel Th1, sel T CD4, atau diinduksi apoptosisnya oleh sel T CD8.^{24,26}



Gambar 5.2. Proses apoptosis terjadi karena perbaikan sel tidak terjadi sebagaimana mestinya, sehingga sel akan diprogram untuk menghancurkan dirinya. Sel T CD8 memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis sel rusak (www.ghr.nlm.nih.gov)

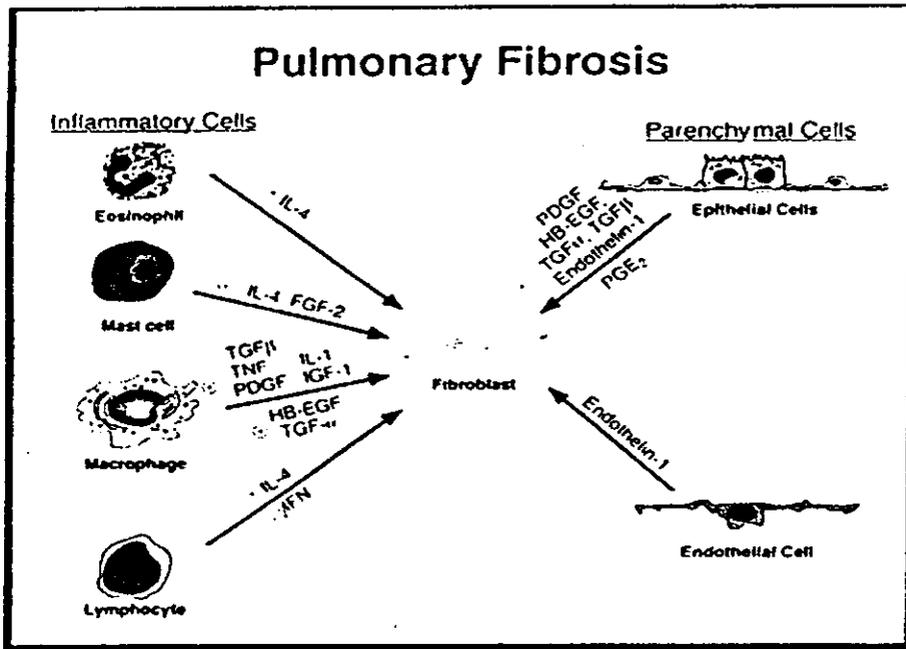
Proses eliminasi tidak bisa berlangsung lengkap akibat pajanan asap rokok terus menerus, sehingga masih terbentuk granuloma. Pada pemberian teh hijau setelah 10 hari perlakuan dengan asap rokok, EGCG yang terkandung dalam teh hijau akan menghambat IFN γ dan faktor-faktor pertumbuhan (FGF, VEGF, dan PDGF). Hambatan EGCG terhadap iFN γ menyebabkan hambatan proliferasi kelas MHC dan hambatan terhadap sel Th2. Hambatan terhadap sel Th2 tidak menyebabkan aktivitas makrofag terhambat, tetapi menghambat

proses myelopoiesis dan datangnya sel mononuklear lain ke lokasi radang melalui hambatan sinyal kemotaktik.^{26,32,33}

Makrofag yang sudah terkumpul pada lokasi radang akibat partikel asap rokok akan mensekresikan faktor pertumbuhan. Sekresi makrofag akan memodifikasi dirinya menjadi sel epiteloid dan akan bergabung dengan sel epiteloid lain untuk menjadi sel datia. Dengan terhambatnya faktor pertumbuhan oleh EGCG dalam teh hijau, maka aktivitas makrofag untuk bermodifikasi menjadi sel raksasa terhambat. Hal ini yang menerangkan efek 'reversibel' pada radang paru tikus yang diberikan larutan teh hijau pada 10 hari kedua, setelah mengalami kerusakan pada 10 hari pertama. Pemberian teh hijau menyebabkan jumlah sel datia berkurang, tetapi partikel asap rokok tetap akan diingesti oleh makrofag aktif dan beberapa sel radang lain seperti neutrofil. Hal ini sangat menguntungkan karena pembentukan granuloma menyebabkan ruang paru yang aktif menjadi berkurang. Granuloma yang aktif juga berpotensi menghasilkan radikal bebas yang akan mencerna jaringan paru sendiri, sehingga terjadi kerusakan anatomis paru. Secara umum, pemberian larutan teh hijau tidak akan mengalami depresi sumsum tulang dan penekanan daya tahan tubuh karena EGCG tidak melakukan hambatan yang berarti pada proses hematopoiesis dan myelopoiesis.²²⁻²⁴

Fibrosis luas tampak terjadi pada jaringan paru yang hanya diberi asap rokok baik 10 hari maupun 20 hari (AR10 dan R20). Fibrosis juga terjadi pada kelompok yang diberi rokok saja terlebih dahulu selama 10 hari pertama dan dilanjutkan dengan pemberian antioksidan. Fibrosis pada kelompok yang juga

diberi antioksidan lebih ringan secara bermakna dibanding fibrosis yang terjadi pada kelompok asap rokok saja. Hal ini bisa terjadi karena penekanan radikal bebas terhadap enzim α 1-antitripsin tidak terjadi.^{7,13,14}



Gambar 5.3. Pada penelitian ini tampak adanya pengaruh fibrosis datang dari sel limfosit dan makrofag yang teraktivasi, serta melalui pelepasan faktor-faktor pertumbuhan oleh sel epitel parenkim. Hambatan katekin terhadap proses fibrosis adalah melalui inhibisi kerja γ IFN, FGF, VEGF, dan PDGF (www.ghr.nlm.nih.gov)

Fibrosis nampak pada semua kelompok perlakuan, namun lebih ringan terjadinya pada kelompok yang menerima antioksidan (larutan teh hijau ataupun asam askorbat). Walaupun larutan teh hijau diberikan terlebih dahulu 10 hari sebelum mendapat paparan asap rokok, namun baik EGCG dalam teh hijau ataupun asam askorbat adalah senyawa yang larut dalam air dan tidak dideposit oleh tubuh, EGCG mencapai waktu puncaknya 24 jam setelah pemberian per

oral dan akan menurun sesudah itu. EGCG ditemukan pada urin setelah 24-48 jam dalam bentuk utuh maupun terkonjugasi.²⁰

Fibrosis pada kelompok yang diberi rokok terlebih dahulu (R20Tk, R20Tb, dan R20As) juga minimal dibandingkan dengan kelompok AR10. Selain karena tidak ada yang menekan kerja enzim α 1-antitripsin yang menjaga keutuhan jaringan ikat paru, hambatan EGCG terhadap faktor pertumbuhan yang bersifat kemotaktik terhadap sel-sel fibroblast menyebabkan pembentukan jaringan fibrosis dihambat.