

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Teori tentang radikal bebas telah diperkenalkan sejak tahun 1956 oleh Denham Harman, namun baru berkembang khususnya dalam bidang kedokteran dan kesehatan dalam dua dekade terakhir. Clarkson dan Thompson (2000) mendefinisikan radikal bebas sebagai atom atau molekul yang tidak mempunyai elektron yang berpasangan pada lapisan luarnya.⁽¹⁾ Radikal bebas terbentuk sebagai hasil sampingan berbagai proses seluler yang melibatkan oksigen, seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) yang dihasilkan selama metabolisme normal dan pengaruh faktor eksogen, seperti radiasi, polusi udara, asap rokok, obat-obatan dan lainnya.⁽²⁾

Radikal bebas memainkan peran ganda dalam kehidupan. Pada tingkat rendah atau sedang, senyawa ini memberikan efek menguntungkan pada respons seluler dan fungsi kekebalan tubuh, namun ketika kelebihan radikal bebas tidak dapat dihancurkan, secara bertahap akumulasi zat ini dalam tubuh menghasilkan fenomena yang disebut stres oksidatif. Sifat dari radikal bebas adalah sangat reaktif dan memiliki waktu paruh yang sangat cepat dengan mengambil elektron molekul disekitarnya, terutama protein dan lemak tidak jenuh. Radikal bebas memiliki molekul-molekul yang tidak stabil yang dapat menyerang dan merusak sel-sel yang sehat. Proses ini memainkan peran utama dalam perkembangan penyakit kronis dan degeneratif seperti kanker, gangguan autoimun, penuaan, katarak, rematoid arthritis, penyakit kardiovaskular dan neurodegeneratif.^(2,3)

Radikal bebas menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid, dengan merusak senyawa lemak yang ada pada membran sel. Hal ini terjadi karena membran sel kaya akan sumber *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang mudah dirusak oleh bahan-bahan pengoksidasi. Untuk mencegah terjadinya kerusakan lapisan PUFA pada membran sel, diperlukan suatu senyawa yang dapat mencegah peroksidasi lipid tersebut. Senyawa itu disebut antioksidan, yang bekerja dengan memberikan elektron kepada radikal bebas sehingga radikal bebas tidak mempunyai kemampuan lagi untuk mencuri elektron dari sel lain. Secara alami tubuh manusia sebenarnya

telah memiliki mekanisme pertahanan terhadap radikal bebas, yaitu antioksidan endogen intrasel yang terdiri atas enzim-enzim yang disintesis oleh tubuh seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), *Catalase* (Cat) dan *Glutathione Peroxidase* (GPx).⁽²⁻⁴⁾

Dalam bidang oftalmologi, beberapa studi melaporkan stres oksidatif terlibat dalam proses inflamasi di konjungtiva, kornea, uvea, proses kataraktogenesis di lensa, proses degenerasi di retina, dan kondisi patologis saraf optik seperti neuritis optik dan glaukoma. Kelainan tersebut juga terkait dengan penambahan usia, yang dianggap merupakan hasil dari akumulasi kerusakan molekuler selama hidup, khususnya dari senyawa radikal ROS.^(5,6)

Asap rokok, radiasi sinar matahari maupun penggunaan telepon seluler merupakan beberapa contoh sumber radikal bebas yang kita hadapi sehari-hari dan dapat menimbulkan berbagai kelainan patologis pada mata. Sistem imun yang melemah dapat ditemukan pada perokok baik aktif maupun pasif, hal ini disebabkan pembakaran asap rokok yang menghasilkan radikal bebas berkali-kali lipat dibandingkan radikal bebas pada metabolisme tubuh pada keadaan normal.^(7,8)

Peningkatan jumlah perokok yang berkelanjutan telah menjadi masalah utama kesehatan masyarakat di dunia dari tahun ke tahun. Data WHO tahun 2013 menyebutkan prevalensi penduduk usia dewasa yang merokok setiap hari di Indonesia sebesar 29% yang menempati urutan pertama se-Asia Tenggara. Data *Asia News Network* pada tahun 2017, Indonesia masih menempati urutan pertama se-Asia dengan prevalensi perokok laki-laki sebesar 76%, yang memakan anggaran negara yang besar untuk membiayai penyakit-penyakit terkait merokok tersebut.⁽⁹⁻¹¹⁾

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyatakan prevalensi penduduk umur >10 tahun yang merokok adalah 28,8%, sedikit mengalami penurunan dari sebelumnya yaitu 29,3% (Riskesdas 1013). Prevalensi merokok usia anak-anak (10-18 tahun) mengalami peningkatan, yaitu sebanyak 9,1%, dibandingkan Riskesdas 2013, yaitu sebanyak 7,2%. Prevalensi perokok pada laki-laki lebih banyak dibandingkan perokok perempuan (62,9% banding 48,1%) dan rerata batang rokok yang dihisap perhari penduduk umur ≥ 10 tahun di Indonesia adalah 12 batang (setara satu bungkus).^(12,13)

Merokok merupakan salah satu faktor resiko terjadinya katarak. McCarty (2000) dalam penelitiannya pada masyarakat Australia menunjukkan bahwa resiko terjadinya katarak nuklear dengan merokok adalah sebesar 17%.⁽¹⁴⁾ Menurut Sulochana (2002), stres oksidatif yang dibawa

oleh ROS yang ada di dalam rokok telah diduga terlibat dalam patogenesis katarak.⁽¹⁵⁾ Tana (2009), dalam penelitiannya menyatakan salah satu determinan yang paling berperan terhadap kejadian katarak di Indonesia pada usia 30 tahun ke atas adalah merokok.^{dikutip dari kepustakaan(12)}

Rokok mengandung bahan-bahan yang bersifat toksik dan karsinogenik, disamping beberapa bahan lain yang bersifat radioaktif dan adiktif. Asap rokok mengandung berbagai macam senyawa ROS, dalam bentuk substansi gas toksik dan substansi partikulat yang mengakibatkan kerusakan jaringan secara langsung atau senyawa ROS mengikuti aliran sistemik setelah inhalasi asap, mengganggu homeostasis sel dan memicu terjadinya stres oksidatif pada perokok itu sendiri serta orang-orang yang terpapar asap rokok.⁽⁷⁾

Lensa mata normal sebenarnya telah dilengkapi perlindungan sistem antioksidan alami, namun seiring bertambahnya usia dan adanya paparan yang terus-menerus oleh faktor eksogen seperti sinar matahari berlebihan, paparan asap rokok dan polutan lainnya dapat menyebabkan terganggunya mekanisme proteksi antioksidan alami lensa mata. Reaksi radikal bebas dengan asam lemak tidak jenuh ganda (PUFA) yang terdapat pada membran sel lensa akan menyebabkan degradasi protein lensa, merusak struktur membran lensa, dan peningkatan opasitas lensa melalui proses peroksidasi lipid yang menghasilkan produk senyawa *Malondialdehyde* (MDA). Reaksi oksidatif pada membran lensa juga menyebabkan terganggunya mekanisme transport aktif nutrisi dan elektrolit dari aqueous humor ke lensa, terganggunya komposisi komponen intraseluler lensa, dan terganggunya keseimbangan elektrolit kalium, natrium dan kalsium lensa yang berperan pada patogenesis terjadinya katarak.^(5, 16-18)

Salah satu upaya melindungi dan memperkecil resiko kerusakan pada sel tubuh dari serangan radikal bebas adalah dengan mengonsumsi makanan yang merupakan sumber antioksidan. Zat antioksidan merupakan substansi yang dapat menetralkan atau menghancurkan radikal bebas, sehingga diharapkan dapat memperlambat ataupun mencegahnya terjadinya kerusakan sel akibat proses stres oksidatif. Vitamin E atau α -Tocopherol (α -TOC) merupakan antioksidan mayor yang berperan langsung melindungi peroksidasi lipid di membran sel. Keunggulan vitamin E dibandingkan antioksidan lain yaitu karena vitamin E merupakan antioksidan larut dalam lemak yang mampu melindungi PUFA terhadap radikal bebas dengan menyumbangkan elektronnya, selain itu vitamin E mempunyai banyak ikatan rangkap yang mudah dioksidasi sehingga dapat melindungi lipid dari peroksidasi dan menghentikan penyebaran radikal bebas pada membran sel.^(18, 19)

Penelitian untuk mempelajari efek terapi vitamin E yang telah banyak dilakukan menunjukkan bahwa terapi vitamin E oral atau topikal bermanfaat mencegah atau menghambat kelainan patologi akibat stres oksidatif di okular. Dalam studi terkontrol plasebo, vitamin E oral mampu meningkatkan kadar *glutathione* dalam aquos humor dan lensa manusia, kelinci dan tikus.⁽¹⁸⁾

Suplemen vitamin E 400 IU umumnya direkomendasikan untuk semua individu dengan beban oksidatif 'normal'. Penambahan 400 IU (total 800 IU) per hari disarankan untuk individu berisiko tinggi untuk serangan jantung, kanker, dan kelainan mata oksidatif. Studi lain menyatakan dibutuhkan pemberian vitamin E dosis tinggi baik secara oral dan parenteral, hingga 1000–1200 IU (100 kali lipat dari dosis yang direkomendasikan) untuk memenuhi kebutuhan antioksidan di okular yang dapat memberi efek perlindungan dimata terhadap pasien resiko tinggi terpapar radikal bebas.^(2, 20, 21)

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Rocksén (2003) membuktikan bahwa pemberian α -TOC injeksi 50 mg/kgBB pada mencit mampu menurunkan jumlah neutrofil akibat inflamasi pada saluran pernafasan dan cedera paru secara signifikan.⁽²²⁾ Seth dan Kharb (1999) yang meneliti tentang efek protektif α -TOC dalam mencegah kataraktogenesis pada manusia menyimpulkan terdapat penurunan level MDA lensa saat terjadi serum vitamin E dengan pemberian suplementasi vitamin E 100 mg/hari selama 1 bulan pada penderita katarak.⁽²³⁾

Penggunaan vitamin E topikal dalam bentuk emulsi liposomal juga telah terbukti menghambat perkembangan katarak di beberapa studi katarak *in vivo*, bahkan aplikasi topikal vitamin E dianggap lebih ideal digunakan pada pasien katarak karena dengan aplikasi vitamin E topikal diharapkan konsentrasi vitamin E yang sampai ke lensa lebih tinggi dibandingkan untuk pemberian vitamin E sistemik, dengan syarat larutan ophthalmik tersebut memiliki viskositas rendah dan tidak stimulatif.⁽²⁴⁾

Kojima *et al.* (1996) melakukan studi untuk meneliti efektifitas vitamin E 5% topikal pada lensa tikus yang diinduksi katarak dengan pemberian steroid menyatakan pemberian vitamin E 5% topikal dapat menghambat perkembangan katarak yang signifikan pada tikus.⁽²⁵⁾ Nagata *et al.* (1999) melakukan pemberian vitamin E *acetate* 1% topikal, 5 kali sehari pada mata tikus yang diinduksi katarak dengan pemberian naftalen menemukan bahwa aplikasi vitamin E topikal bermanfaat memperlambat perkembangan katarak.⁽²⁶⁾ J. Xin *et al.* (2015) dalam studinya tentang efektivitas α -TOC topikal dalam mencegah kerusakan akibat stres oksidatif ocular

mengatakan bahwa pemberian α -TOC topikal mampu melindungi ocular terhadap stres oksidatif, namun dibutuhkan pengembangan formulasi yang lebih stabil yang mempertahankan aktivitas α -TOC.⁽²¹⁾

Studi penggunaan antioksidan baik sistemik atau topikal untuk menghambat kataratogenesis telah banyak dilakukan, namun studi yang membandingkan perbedaan efektifitas penerapan antioksidan secara topikal atau sistemik masih terbatas dan masih perlu dipelajari lebih lanjut. Berdasarkan latar belakang ini peneliti ingin mengetahui lebih lanjut pengaruh pemberian antioksidan vitamin E (α -TOC) topikal dan sistemik terhadap kerusakan lensa tikus putih yang diberi paparan asap rokok dengan parameter *Malondialdehyde*.

B. Rumusan Masalah

Asap rokok mengandung senyawa toksik yang dapat memicu reaksi inflamasi dan stres oksidatif akut ataupun kronis pada seluruh organ, termasuk pada mata. Oleh karena itu, tubuh memerlukan suatu substansi penting yakni antioksidan yang dapat membantu melindungi tubuh dari serangan radikal bebas, salah satunya mencegah proses kataraktogenesis yang terjadi pada mata. Penelitian untuk mempelajari efek terapi vitamin E sistemik maupun topikal pada katarak telah banyak dilakukan, menunjukkan bahwa terapi vitamin E bermanfaat mencegah atau menghambat perkembangan katarak secara signifikan. Berdasarkan pada latar belakang masalah yang telah dipaparkan, maka penelitian ingin mengetahui bagaimana pengaruh pemberian vitamin E topikal dan sistemik terhadap kadar MDA lensa tikus percobaan yang diberi paparan asap rokok?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum :

Mengetahui pengaruh pemberian vitamin E topikal dan sistemik terhadap kadar MDA lensa tikus percobaan yang diberi paparan asap rokok.

2. Tujuan Khusus :

- a.
 - 1) Mengetahui kadar MDA lensa tikus percobaan yang tidak diberi paparan asap rokok
 - 2) Mengetahui kadar MDA lensa tikus percobaan yang diberi paparan asap rokok
 - 3) Mengetahui kadar MDA lensa tikus percobaan yang diberi paparan asap rokok dan antioksidan vitamin E topikal
 - 4) Mengetahui kadar MDA lensa tikus percobaan yang diberi paparan asap rokok dan antioksidan vitamin E sistemik

- b. Mengetahui perbedaan kadar MDA lensa tikus yang tidak diberi paparan asap rokok, yang diberi paparan asap rokok, yang diberi paparan asap rokok dan antioksidan vitamin E topikal, serta yang diberi paparan asap rokok dan antioksidan vitamin E sistemik

- c.
 - 1) Mengetahui perbedaan kadar MDA lensa tikus tidak diberi paparan asap rokok dengan tikus yang diberi paparan asap rokok tanpa antioksidan dan yang diberi paparan asap rokok serta antioksidan vitamin E topikal dan sistemik.
 - 2) Mengetahui perbedaan kadar MDA lensa tikus yang diberi paparan asap rokok tanpa antioksidan dengan tikus yang diberi paparan asap rokok serta antioksidan vitamin E topikal dan sistemik.
 - 3) Mengetahui perbedaan kadar MDA lensa tikus yang diberi paparan asap rokok serta antioksidan vitamin E topikal dengan tikus yang diberi paparan asap rokok serta antioksidan vitamin E sistemik.

D. Manfaat Penelitian

1. Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Memberi kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai etiopatogenesis kerusakan lensa dalam hubungannya dengan stres oksidatif melalui hewan coba (tikus putih) yang diberi paparan asap rokok, dengan parameter kadar MDA lensa, serta perbedaan efektifitas pemberian antioksidan vitamin E topikal dan sistemik.

2. Bidang Klinik

Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut mengenai manajemen penyakit degeneratif yang dipicu stres oksidatif, khususnya pada mata, dan pemilihan pemberian terapi antioksidan yang tepat, efektif dan rasional.

3. Bidang Masyarakat

Memberi edukasi kepada masyarakat mengenai bahaya merokok dan efek buruk polutan yang ditimbulkan asap rokok, bukan hanya pada orang yang merokok, namun juga terhadap orang disekitarnya yang menghirup asap rokok (sebagai perokok pasif), serta pentingnya penggunaan antioksidan dalam diet sehari-hari.

