

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Saat ini banyak orang yang sangat mudah terpapar dengan asap rokok, baik secara aktif sebagai perokok, maupun secara pasif karena menghisap asap pembuangan pembakaran rokok. Peningkatan jumlah perokok yang berkelanjutan telah menjadi masalah utama kesehatan masyarakat di dunia dari tahun ke tahun. Studi WHO tahun 2015 menyebutkan bahwa lebih dari 1,1 miliar penduduk dunia usia lebih dari 15 tahun saat ini merupakan perokok aktif. Prevalensi perokok ini ditemukan lebih tinggi di negara-negara Mediterania barat dan Afrika.

(1)

Prevalensi perokok aktif di Indonesia juga cenderung meningkat. Data WHO tahun 2013 menyebutkan bahwa prevalensi penduduk usia dewasa yang merokok setiap hari di Indonesia sebesar 29% dan menempati urutan pertama se Asia tenggara. Data dari Asia News Network tahun 2017, Indonesia menempati urutan pertama se Asia dengan angka perokok yaitu 76%, prevalensi laki-laki lebih banyak dari perempuan. <sup>(1-3)</sup>

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi penduduk umur >10 tahun yang merokok adalah 28,8%, sedikit mengalami penurunan dari sebelumnya yaitu 29,3% (Riskesdas 2013). 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 di bandingkan perokok perempuan (62,9% banding 48,1%) dan rerata batang rokok yang dihisap perhari penduduk umur  $\geq 10$  tahun di Indonesia adalah 12 batang (setara satu bungkus).<sup>(4, 5)</sup>

Asap rokok mengandung lebih dari 4000 bahan yang bersifat toksik dan karsinogenik, bersifat radioaktif serta adiktif. Asap rokok juga dapat menghasilkan radikal bebas berkali-kali lipat dibandingkan radikal bebas yang dihasilkan pada metabolisme tubuh pada keadaan

normal. Dalam 24 jam normalnya manusia akan menghasilkan radikal bebas sebanyak 2.5% atau  $\pm 3.4$  kg/24 jam. <sup>(6,7)</sup>

Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang terdiri dari satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada lapisan luarnya. Radikal bebas terbentuk sebagai hasil sampingan proses seluler yang melibatkan oksigen. Contoh radikal bebas yang sudah banyak dikenal yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan nitrogen seperti *Reactive Nitrogen Species* (RNS). Radikal bebas memainkan peran ganda dalam kehidupan. Pada tingkat rendah atau sedang, senyawa ini memberikan efek menguntungkan pada respons seluler untuk fungsi kekebalan tubuh. Ketika kadarnya berlebihan maka radikal bebas tidak dapat dihancurkan, dan secara bertahap akan terbentuk akumulasi zat ini dalam tubuh sehingga menghasilkan fenomena yang disebut stres oksidatif. <sup>(8,9)</sup>

Sifat dari radikal bebas sangat reaktif dengan mengambil elektron molekul sekitarnya dan memiliki waktu paruh yang sangat cepat. Radikal bebas memiliki molekul-molekul yang tidak stabil yang mampu menyerang dan merusak sel-sel yang sehat. Proses ini memainkan peranan utama dalam perkembangan penyakit inflamasi akut, kronis dan penyakit degeneratif seperti kanker, gangguan autoimun, katarak, rheumatoid arthritis, penyakit kardiovaskular dan neurodegeneratif. <sup>(8-10)</sup>

Radikal bebas secara mikromolekul dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel, oksidasi struktur protein, dan oksidasi DNA. Peroksidasi lipid dapat merusak senyawa lemak yang ada pada membran sel. Hal ini karena membran sel kaya akan sumber *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang mudah dirusak oleh bahan-bahan pengoksidasi. PUFA memiliki atom hidrogen reaktif yang sangat rentan terhadap serangan ROS sehingga dapat menimbulkan reaksi peroksidasi lipid berantai. Hasil akhir dari reaksi tersebut adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik terhadap sel

seperti *Melondialdehyde* (MDA). MDA merupakan salah satu marker yang banyak digunakan untuk meneliti terjadinya stres oksidatif <sup>(9,10)</sup>

Dalam bidang oftalmologi, beberapa studi melaporkan bahwa stres oksidatif berperan dalam beberapa penyakit okular seperti *age-related macular degeneration*, katarak, uveitis, *retinopathy of prematurity*, inflamasi pada kornea dan keratitis. Baru-baru ini mulai dikenal juga bahwa stres oksidatif juga berkaitan erat dengan munculnya gejala *dry eye* pada perokok.

(dikutip dari kepustakaan 11, 12)

*Dry eye* merupakan penyakit multifaktorial air mata dan permukaan okular yang menyebabkan keluhan tidak nyaman pada mata, gangguan penglihatan, dan instabilitas air mata yang berpotensi menyebabkan kerusakan permukaan okular. *Dry eye* muncul sebagai kelainan *lacrimal functional unit* (LFU) yang merupakan suatu sistem terintegrasi yang terdiri dari glandula lakrimal, permukaan okular (kornea dan konyungtiva), serta kelopak mata yang dihubungkan oleh nervus sensoris dan motorik. <sup>(13, 14)</sup>

*Dry eye* merupakan alasan utama pasien datang untuk berobat ke dokter mata. Gejala *dry eye* dapat muncul akibat evaporasi yang terlalu cepat (karena kurangnya lapisan lipid) atau produksi *aquos* yang berkurang (karena gangguan produksi di glandula lakrimal). Hiramam *et al* menyatakan *dry eye* yang diakibatkan karena disfungsi glandula lakrimal lebih sering terjadi dari pada akibat kurangnya lapisan lipid. <sup>(dikutip dari kepustakaan 15)</sup> *Dry eye* dapat berdampak pada penurunan kualitas hidup penderitanya yang disebabkan oleh gejala nyeri dan iritatif pada mata, penurunan tajam penglihatan, yang akan berefek pada psikologis pasien. <sup>(16,17)</sup>

Insiden *dry eye* selain sudah dikenal meningkat pada usia tua akibat proses *aging*, juga mulai ditemukan meningkat pada perokok. Paparan asap rokok aktif maupun pasif berdampak sama terhadap munculnya gejala *dry eye*. Lamanya paparan dan jumlah rokok yang dikonsumsi setiap harinya juga berpengaruh pada beratnya gejala *dry eye*. Penelitian oleh Moss ES didapatkan bahwa prevalensi *dry eye* pada perokok yaitu 17,6%. Prevalensi ini ditemukan

meningkat pada perokok yang mengkonsumsi lebih dari satu bungkus rokok perhari. <sup>(18)</sup> Penelitian oleh Lee AJ didapatkan bahwa prevalensi *dry eye* pada perokok meningkat 1,5 kali (34,1%) dari pada yang bukan perokok (22,1%).<sup>(17)</sup> Penelitian *Beaver Dam Study* pertama kali melaporkan bahwa merokok merupakan faktor risiko untuk terjadinya *dry eye*, dimana prevalensinya meningkat 1,4 kali dibandingkan yang tidak merokok. <sup>(dikutip dari kepustakaan 17)</sup>

Kaitan antara merokok dengan meningkatnya gejala *dry eye* hingga saat ini masih belum sepenuhnya dimengerti. Menurut beberapa hipotesa, gejala *dry eye* dapat terjadi akibat efek toksik langsung paparan asap rokok terhadap permukaan okular yang mengakibatkan terjadinya inflamasi permukaan kornea dan konyungtiva. Penelitian oleh Agrawal *et al* (2018) dari pemeriksaan sitologi impresi konyungtiva didapatkan metaplasia sel squamosa dan berkurangnya jumlah sel goblet konyungtiva pasien perokok aktif.

Beberapa ahli juga berhipotesa bahwa gejala *dry eye* pada perokok dapat terjadi karena akumulasi radikal bebas sistemik yang mencapai multiorgan salah satunya glandula lakrimal. Hal ini menyebabkan terjadi stres oksidatif di glandula lakrimal. Stres oksidatif ini akan menyebabkan inflamasi di sel asinar ataupun jaringan disekitar sel asinar yang berdampak pada penurunan sekresi *aquos tear film* sehingga muncul gejala *dry eye*. Penelitian oleh Higuchi A (2011) dari hasil pemeriksaan imunohistokimia glandula lakrimal tikus yang dipaparkan dengan asap rokok, terdapat peningkatan ekspresi *CYP1A1*. Peningkatan ekspresi *CYP1A1* ini akan menginduksi produksi ROS yang berdampak pada disfungsi glandula lakrimal dalam menghasilkan lapisan *aquos tear film*. <sup>(21-22)</sup>

## 1.2. Rumusan Masalah

*Dry eye* merupakan salah satu keluhan yang paling sering ditemui pada pasien yang datang berobat ke dokter mata. Banyak faktor yang bisa memicu terjadinya *dry eye*, salah satunya adalah akibat paparan asap rokok. Asap rokok yang dihisap akan memasuki sistem sirkulasi dan masuk ke berbagai organ didalam tubuh termasuk glandula lakrimal. Asap rokok

mengandung lebih dari 4000 senyawa toksik yang dapat memicu stres oksidatif. Saat ini dicurigai bahwa stress oksidatif di glandula lakrimal menyebabkan terjadinya inflamasi akut maupun kronik pada jaringan glandula lakrimal yang berdampak pada menurunnya produksi *aquos*. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari efek dari paparan asap rokok terhadap glandula lakrimal, dimana asap rokok yang beredar di sistemik akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif di glandula lakrimal. Salah satu tanda terjadinya stres oksidatif adalah rusaknya senyawa lemak yang ada pada membran sel akibat peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid akan memutus rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik terhadap sel seperti MDA. Stres oksidatif tingkat seluler akan memicu terjadinya inflamasi jaringan. Inflamasi yang berkelanjutan di glandula lakrimal akan menyebabkan apoptosis dan nekrosis sel asinar maupun jaringan disekitar sel asinar sehingga dapat semakin menurunkan produksi dan ekskresi *aquos*.

Berdasarkan pada latar belakang masalah yang telah dipaparkan, maka peneliti ingin mengetahui bagaimana pengaruh paparan asap rokok terhadap kadar MDA dan histopatologi glandula lakrimal pada tikus percobaan?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum :**

Mengetahui pengaruh paparan asap rokok terhadap kadar MDA dan histopatologi glandula lakrimal tikus percobaan.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus :**

1. Mengetahui kadar MDA glandula lakrimal tikus yang diberi paparan asap rokok dan tanpa paparan asap rokok.
2. Mengetahui gambaran histopatologi glandula lakrimal tikus yang diberi paparan asap rokok dan tanpa paparan asap rokok.

3. Menilai hubungan kadar MDA glandula lakrimal dengan kelainan histopatologi glandula lakrimal tikus percobaan tanpa dan dengan paparan asap rokok.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### 1.4.1. Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Memberi kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai etiopatogenesis *dry eye* dalam hubungannya dengan inflamasi yang dipicu oleh stres oksidatif akibat paparan asap rokok dengan parameter kadar MDA dan kelainan histopatologi glandula lakrimal melalui hewan coba (tikus putih).

##### 1.4.2. Bidang Klinik

Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut mengenai faktor risiko dan manajemen penyakit degeneratif yang dipicu stres oksidatif, khususnya pada kasus *dry eye*, sehingga dapat dipertimbangkan pemberian terapi yang tepat, efektif dan rasional.

##### 1.4.3. Bidang Masyarakat

Memberikan edukasi kepada masyarakat mengenai bahaya merokok bukan hanya bagi perokok aktif namun juga efek buruk polutan yang ditimbulkan asap rokok terhadap orang disekitarnya yang menghirup asap rokok (sebagai perokok pasif).

