

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Stres oksidatif berlangsung ketika jumlah produksi radikal bebas melebihi kapasitas sistem perlindungan tubuh untuk menetralkannya, kemudian mengarah pada kerusakan lipid, protein serta DNA (Sadiq, 2023). Faktor lingkungan seperti polusi udara, radiasi ultraviolet, paparan asap rokok serta pola makan yang tidak sehat turut berperan dalam meningkatkan jumlah radikal bebas dalam tubuh (Irianti & Pramono, 2022). Kerusakan oksidatif yang terjadi pada lipid, protein serta DNA dapat menjadi salah satu penanda biologis pada suatu penyakit. Prostaglandin, 8-iso-prostaglandin F<sub>2A</sub> (8-iso-PGF<sub>2A</sub>) merupakan isoprostan yang diproduksi dari peroksidasi asam arakidonat non-enzimatik pada fosfolipid membrane sel (van 't Erve et al., 2020).

ROS merupakan komponen penting yang berperan dalam proliferasi, diferensiasi, migrasi, apoptosis maupun nekrosis sel (Vivarelli et al., 2021). ROS dengan kadar rendah penting untuk mempertahankan beberapa fungsi fisiologis sel. Ketidakseimbangan antara produksi ROS dan sistem antioksidan dapat menyebabkan stress oksidatif (Wibawa et al., 2020). ROS yang berlebihan menjadi penyebab rusaknya komponen seluler seperti peradangan sel-sel (Martins et al., 2021).

Produksi ROS dalam tubuh menyebabkan peningkatan stress oksidatif. Salah satu biomarker stress oksidatif yang paling sering digunakan adalah 8-iso-prostaglandin f<sub>2a</sub> (8-iso-PGF<sub>2A</sub>) yang memiliki stabilitas tinggi serta akurat terhadap kerusakan oksidatif. Apabila terjadi peroksidasi pada lipid maka akan dilepaskan 8-iso-PGF<sub>2A</sub> di dalam darah, urin jaringan paru serta jaringan tertentu lainnya (Jara-Gutierrez & Baladron, 2021). Untuk itu, biomarker ini digunakan dalam mengukur efektifitas antioksidan terhadap stress oksidatif.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa risiko stres oksidatif meningkat secara signifikan pada individu dengan pola hidup yang tidak sehat. Pola makan yang tidak seimbang, terutama konsumsi tinggi lemak jenuh, gula rafinasi serta rendahnya asupan antioksidan dari buah dan sayur, dapat meningkatkan produksi radikal bebas dalam tubuh (Comert et al., 2018). Kebiasaan merokok juga memberikan dampak be-

sar terhadap stres oksidatif, karena asap rokok mengandung ribuan senyawa toksik yang dapat merusak sel dan mengurangi efektivitas sistem pertahanan antioksidan (Mendel et al., 2018). Selain itu, asap rokok merupakan salah satu pemicu stress oksidatif yang paling banyak ditemui dinegara berkembang. Dari hasil penelitian Zang et al.,(2021) mengatakan bahwa paparan asap rokok dapat meningkatkan kadar 8-iso-PGF2a secara signifikan dan dapat memperparah kerusakan pada jaringan paru meningkatkan proses inflamasi, dan mengacu pada berbagai komplikasi kerusakan Kesehatan yang lain seperti penyakit jantung serta kanker paru paru. Dalam penelitian yang lain juga menyebutkan bahwa tikus yang terpapar oleh asap rokok akan mengalami peningkatan ROS yang memicu peningkatan stress oksidatif di tandai dengan adanya lonjakan kadar dari 8-iso-PGF2a di dalam darah dan jaringan paru-paru.

Merokok merupakan salah satu faktor risiko yang paling banyak untuk penyakit paru-paru dan kardiovaskuler karena digunakan secara luas di negara- negara berkembang (Poussin et al., 2021). Fakta yang ada membuktikan bahwa konsumsi tembakau memiliki persentase prevalensi yang lebih banyak pada kelompok usia lanjut di Asia, pria lebih sering mengkonsumsi tembakau (22,5%) daripada wanita (8,7%). Banyaknya kadar oksidan dan zat beracun dalam rokok dapat merusak jaringan epitel saluran pernapasan, lipid dan DNA, sehingga memicu stres oksidatif, peradangan kronis, serta dikaitkan dengan berbagai penyakit. Oleh karena itu, menemukan strategi yang efektif untuk mengurangi penuaan dan kerusakan paru-paru akibat ROS menjadi sangat penting dalam penelitian medis (Choukrallah et al., 2020).

Senyawa yang dapat membantu memperbaiki kerusakan oksidatif akibat radikal bebas adalah antioksidan. Senyawa antioksidan dapat berasal dari bahan alam salah satunya terdapat pada bunga telang (*Clitoria ternatea*). Bagian bunga pada tanaman ini memiliki warna ungu-kebiruan yang khas yang disebabkan oleh senyawa antosianin, yaitu pigmen warna yang telah diketahui memiliki sifat antioksidan yang kuat (Permatasari et al., 2022).

Bunga telang (*Clitoria ternatea*) mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder yang berperan sebagai antioksidan kuat termasuk antosianin, flavonoid, terpenoid, saponin dan asam fenolat (Yurisna et al., 2022). Antosianin sebagai pigmen warna khas yang memberi warna biru pada bunga telang. Pigmen ini memiliki akti-

vitamin antioksidan yang tinggi untuk menangkal radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif (Sumartini, 2020). Di samping itu, kandungan flavonoid berupa kaempferol dan quercetin berperan dalam meningkatkan pertahanan sel terhadap inflamasi dan penuaan dini (Cui et al., 2022). Saponin pada bunga telang juga diketahui memiliki sifat antioksidan dan imunomodulator, sedangkan asam fenolat berperan dalam menghambat peroksidasi lipid yang dapat merusak membran sel (Anggraini et al., 2023). Kombinasi dari berbagai senyawa bioaktif tersebut menjadikan bunga telang sebagai sumber antioksidan alami yang bermanfaat dalam menjaga kesehatan sel, meningkatkan daya tahan tubuh dan mencegah berbagai penyakit degeneratif yang berkaitan dengan stres oksidatif.

Di sisi lain, kombucha merupakan suatu minuman fermentasi yang telah digunakan secara tradisional karena manfaat kesehatannya yang luas, terutama dalam meningkatkan kesehatan pencernaan dan sistem imun (Sintyadewi et al., 2021). Kombucha dibuat dengan menambahkan kultur simbiotik dari bakteri dan ragi (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast* atau SCOBY) ke dalam teh yang telah diberi tambahan gula sebagai sumber nutrisi bagi mikroorganisme. Selama proses fermentasi, mikroba dalam SCOBY mengubah gula menjadi berbagai senyawa bioaktif, termasuk asam organik seperti asam asetat, glukuronat dan laktat yang berperan dalam mendukung kesehatan metabolik dan detoksifikasi tubuh (Antolak et al., 2021). Selain itu, kombucha juga mengandung vitamin B kompleks, mineral serta polifenol yang berasal dari teh, yang berfungsi sebagai antioksidan untuk melawan stres oksidatif dan peradangan. Proses fermentasi juga menghasilkan probiotik alami yang berkontribusi dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus, meningkatkan penyerapan nutrisi, serta memperkuat sistem kekebalan tubuh (Shafira & Dewi, 2023).

Kombinasi kombucha dan bunga telang semakin populer di dunia sains karena potensinya dalam meningkatkan efek antioksidan dan memberikan manfaat kesehatan yang lebih besar dibandingkan dengan kombucha atau bunga telang secara terpisah. Proses fermentasi pada kombucha tidak hanya meningkatkan ketersediaan senyawa bioaktif dari teh, tetapi juga dapat memperkaya kandungan antioksidan yang terdapat pada bunga salam, seperti antosianin, flavonoid dan asam fenolat. Kombucha bunga telang dapat menjadi sumber antioksidan alami yang efektif dalam menangkal radikal bebas, terutama ROS yang berperan penting dalam penuaan sel

dan berbagai penyakit degeneratif. Dalam konteks kesehatan paru-paru, akumulasi ROS dapat menyebabkan peradangan kronis, fibrosis, dan penurunan kapasitas respirasi, yang berdampak baik terhadap penyakit. Dengan aktivitas antioksidannya yang kuat, kombucha bunga telang memiliki potensi untuk membantu mengurangi stres oksidatif pada jaringan paru-paru, meningkatkan keseimbangan redoks dalam sel dan mendukung fungsi sistem kekebalan tubuh dalam melawan peradangan.

Tikus sering digunakan sebagai model dalam penelitian biomedis karena beberapa alasan, termasuk kesamaan genetik dan fisiologis dengan manusia, siklus hidup yang relatif singkat, serta kemudahan dalam pemeliharaan dan manipulasi genetik. Sebagai mamalia, tikus memiliki sistem organ dan jalur metabolik yang serupa dengan manusia, memungkinkan para peneliti untuk mengeksplorasi mekanisme biologis yang relevan dengan penyakit manusia. Selain itu, tikus berkembang biak dengan cepat dan memiliki masa hidup yang lebih pendek dibandingkan manusia, sehingga memungkinkan pengamatan terhadap efek jangka panjang suatu intervensi dalam waktu yang lebih singkat. Penggunaan tikus transgenik dan model penyakit tertentu juga memberikan wawasan yang lebih spesifik dalam memahami peran genetik dan lingkungan terhadap perkembangan penyakit (Nadeau, J. H., & Auwerx, 2019). Dengan demikian, tikus menjadi model penelitian yang efektif dalam studi biomedis, termasuk penelitian tentang stres oksidatif, penuaan dan penyakit paru, sebelum dilakukan uji coba lebih lanjut pada manusia. Setelah melakukan studi literatur, hingga saat ini belum ditemukan penelitian mengenai efektivitas kombucha bunga telang terhadap kadar 8-Iso- prostaglandin F2a (8-iso-PGF2a) pada tikus yang terpapar asap rokok.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini yaitu:

1. Apakah paparan asap rokok meningkatkan kadar 8-iso-prostaglandin F2a pada tikus wistar?
2. Apakah pemberian kombucha bunga telang mampu menurunkan kadar 8- iso- prostaglandin F2a pada tikus wistar?
3. Seberapa efektif kombucha bunga telang dalam mengurangi stress oksidatif

yang ditunjukkan melalui kadar 8-iso-prostaglandin F2a pada tikus wistar?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan penelitian yaitu:

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

Mengetahui pengaruh pemberian kombucha dan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea*) terhadap stres oksidatif dan fungsi mitokondria pada tikus Wistar yang dipapar asap rokok

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

1. Menyediakan data ilmiah yang dapat digunakan untuk perkembangan penelitian lanjutan dalam bidang Kesehatan dan farmakologi. Mengukur kadar 8-iso-prostaglandin F2a pada tikus wistar sebelum dan sesudah paparan asap rokok.
2. Menganalisis pengaruh pemberian bunga telang terhadap kadar 8-iso- prostaglandin F2a pada tikus wistar yang terpapar asap rokok.
3. Mengevaluasi efektifitas dosis kombucha bunga telang dalam menurunkan kadar 8-iso-prostaglandin F2a sebagai indikator stress oksidatif

### **1.4. Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat penelitian yaitu:

#### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan ilmiah mengenai potensi kombucha bunga telang (*Clitoria ternatea*) sebagai agen pelindung mitokondria melalui mekanisme antioksidan. Selain itu, penelitian ini juga dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu biomedis, khususnya dalam memahami hubungan antara stres oksidatif akibat paparan asap rokok dan disfungsi mitokondria yang ditunjukkan melalui kadar NDUFB8.

#### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Penelitian ini juga diharapkan dapat menyediakan data ilmiah yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu biomedis, kesehatan, dan farmakologi, khususnya dalam memahami hubungan antara paparan asap rokok, stres oksidatif, dan peran protektif antioksidan alami dari kombucha bunga telang.

#### **1.5. Penelitian Terdahulu**

Penelitian terdahulu merujuk pada beberapa penelitian sebelumnya mengenai pemanfaatan kombucha dan tanaman yang mengandung senyawa antioksidan dalam mengurangi dampak stres oksidatif, antara lain sebagai berikut:

Tabel 1.1 Penelitian Terdahulu

Nama Peneliti & Tahun	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
Firman Rezaldi et al (2024)	Efek Terapi Kombucha Bunga Telang ( <i>Clitoria ternatea</i> ) Sebagai Produk Bioteknologi Pada Konsentrasi dan Kematian Spermatozoa Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) Pasca Paparan Asap Rokok	Pemberian terapi dari kombinasi kombucha bunga telang dengan dosis 5 mL/100 gram BB pada mencit sangat berpotensi dalam meningkatkan konsentrasi dari spermatozoa serta penurunan persentase dari kematian sel spermatozoa pada mencit jantan pasca dipaparkan asap rokok. Hal ini disebabkan karena terdapat kandungan senyawa-senyawa bioaktif yang berada dalam kombucha bunga telang seperti alkaloid, flavonoid dan juga saponin. Vitamin C yang terkandung pada kombucha bunga telang yang berperan penting sebagai sumber antioksidan yang berpengaruh tinggi dalam memproteksi dari gangguan ROS yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sperma akibat adanya paparan yang berasal dari asap rokok.
Siti Asichah et al (2024)	The Influence of Blue Butterfly Pea Flower ( <i>Clitoria ternatea</i> ) Gel Extract on Interleukin-10 (IL-10) and Gluthathione Peroxidase (GPx) Levels	ekstrak dari bunga telang memiliki kemampuan dalam menghambat hiperpigmentasi kulit dengan meningkatkan kadar gen IL-10 dan meningkatkan kadar GPx untuk melawan stres oksidatif yang diinduksi oleh sinar UV-B. Oleh karena itu, bunga telang berpotensi sebagai agen untuk melindungi kulit dari kerusakan akibat UV-B

## **BAB II**

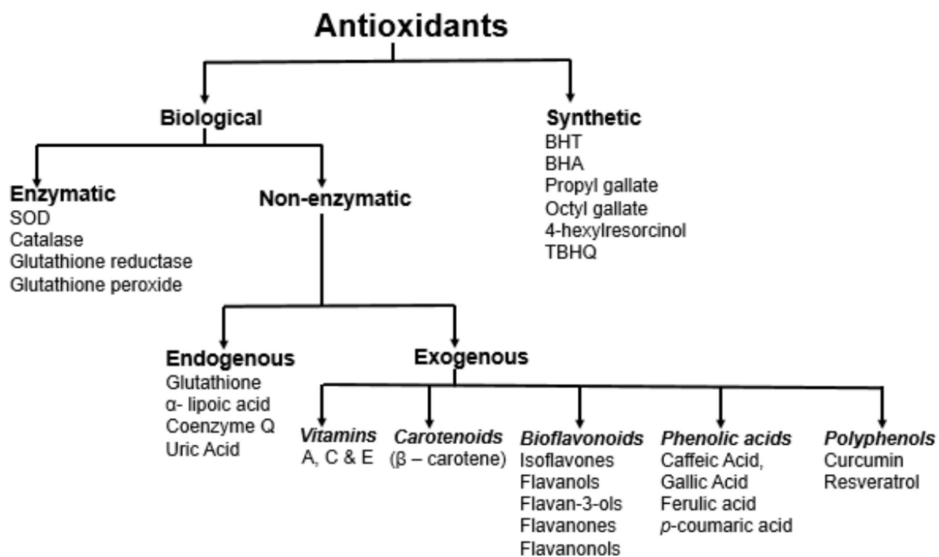
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Kombucha Bunga Telang sebagai Antioksidan**

Antioksidan merupakan suatu molekul yang berperan dalam menghambat proses oksidasi molekul lain, yang menjadi reaksi kimia yang dapat menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas merupakan senyawa tidak stabil yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan, sehingga sangat reaktif dan dapat merusak struktur biologis penting dalam sel, seperti lipid membran, protein dan DNA. Akumulasi radikal bebas dalam tubuh dapat menyebabkan stres oksidatif, suatu kondisi yang dikaitkan dengan berbagai penyakit degeneratif (Chaudhary et al., 2023). Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan elektron untuk menetralkan radikal bebas tanpa menjadi reaktif, sehingga membantu menjaga keseimbangan redoks dalam sel (George & Abrahamse, 2020). Sumber antioksidan dapat berasal dari mekanisme pertahanan endogen tubuh, seperti enzim superoksida dismutase (SOD) dan Glutathione (Kusmardika, 2020). Dapat pula bersumber dari makanan, terutama yang kaya akan vitamin C, vitamin E, flavonoid dan polifenol (Zawawi et al., 2021).

Secara umum, antioksidan dapat dikategorikan ke dalam beberapa jenis berdasarkan berbagai aspek yang menentukan mekanisme kerja dan asal-usulnya. Berdasarkan struktur kimianya, antioksidan terbagi menjadi dua kelompok utama, yaitu antioksidan alami yang berasal dari sumber hayati seperti flavonoid, vitamin C, dan polifenol, serta antioksidan sintetis yang dibuat secara kimiawi untuk memperkuat sistem pertahanan tubuh terhadap stres oksidatif. Dari segi sifat kelarutan, antioksidan dapat diklasifikasikan menjadi antioksidan polar, seperti glutathione dan asam askorbat yang larut dalam air, serta antioksidan non-polar seperti vitamin E dan karotenoid yang larut dalam lemak. Selain itu, berdasarkan sumber dan cara pembentukannya, antioksidan juga terbagi menjadi antioksidan endogen, yang diproduksi secara alami dalam tubuh, seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase, serta antioksidan eksogen yang diperoleh dari makanan atau suplemen. Dalam mekanisme kerja biologisnya, antioksidan dikategorikan sebagai enzimatik, seperti peroksidase dan Glutathione reduktase, atau non-enzimatik, seperti vitamin C dan E yang bekerja

langsung menangkap radikal bebas. Lebih lanjut, antioksidan dapat diklasifikasikan berdasarkan cara mereka terlibat dalam reaksi kimia, seperti mekanisme transfer atom hidrogen (Hydrogen Atom Transfer, HAT), transfer elektron (Electron Transfer, ET), serta khelasi logam yang mengikat ion logam transisi untuk menghambat pembentukan ROS. Antioksidan alami terbentuk melalui berbagai jalur biosintesis yang kompleks di dalam sel tumbuhan dan organisme lain. Proses ini melibatkan konversi prekursor sederhana menjadi senyawa antioksidan kompleks melalui serangkaian reaksi enzimatik (Martemucci et al., 2022).



Gambar 2.1 Klasifikasi antioksidan (Kotha et al., 2022)

Bunga telang (*Clitoria ternatea*) memiliki susunan kimia yang kaya akan senyawa bioaktif, menjadikannya bahan alami dengan potensi antioksidan yang kuat. Komponen utama yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan Bunga Telang adalah antosianin, khususnya delphinidin-3,5-diglucoside. Antosianin adalah pigmen flavonoid yang tidak hanya memberikan warna biru pada bunga tetapi juga berfungsi sebagai antioksidan kuat. Senyawa tersebut bekerja dengan menetralkan radikal bebas, yang merupakan molekul tidak stabil yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan (Permatasari et al., 2022).

Selain antosianin, bunga telang juga mengandung flavonoid lain seperti quercetin dan kaempferol, yang keduanya dikenal memiliki aktivitas antioksidan. Misalnya

quercetin mampu menghambat pembentukan ROS (Reactive Oxygen Species) dan meningkatkan pertahanan antioksidan tubuh, yang penting untuk melindungi jaringan paru-paru dari kerusakan oksidatif (Cui et al., 2022). Kaempferol juga memiliki kemampuan untuk memodulasi jalur sinyal seluler yang terkait dengan respon antioksidan dan inflamasi (Anggraini et al., 2023).

Fermentasi kombucha memberikan pengaruh penting dalam meningkatkan bioaktivitas komponen tanaman, termasuk bunga telang (*Clitoria ternatea*). Proses fermentasi yang melibatkan SCOBY mengubah gula dalam teh menjadi berbagai senyawa bioaktif, seperti asam organik, enzim dan polifenol. Metabolisme tersebut dapat meningkatkan aktivitas antioksidan dalam kombucha, sehingga meningkatkan potensi manfaat kesehatannya. Selain itu, fermentasi juga dapat meningkatkan ketersediaan hayati senyawa bioaktif dari Bunga Telang, memperkuat efek fungsionalnya dalam mencegah stres oksidatif dan mendukung kesehatan secara keseluruhan (Sintyadewi et al, 2021).

Penambahan bunga telang (*Clitoria ternatea*) pada fermentasi kombucha tidak hanya memberikan warna biru khas yang menarik, tetapi juga meningkatkan kandungan antosianin dan senyawa bioaktif lainnya. Perpaduan keduanya menghasilkan minuman dengan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kombucha konvensional atau ekstrak Bunga Telang secara terpisah. Selama fermentasi, Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast (SCOBY) berperan dalam meningkatkan stabilitas dan ketersediaan hayati antosianin, sehingga meningkatkan penyerapan senyawa ini dalam tubuh. Meningkatnya ketersediaan bioavailabilitas tersebut berdampak pada efek perlindungan yang lebih kuat terhadap kerusakan oksidatif, termasuk pada jaringan paru-paru, yang dapat bermanfaat dalam mengurangi risiko gangguan yang disebabkan oleh stres oksidatif (Kushargina et al., 2024).

Penelitian yang lebih baru berfokus pada efek kombucha bunga telang terhadap kesehatan paru-paru. Dalam model eksperimental, pemberian Kombucha Bunga Telang telah menunjukkan pengurangan signifikan dalam penanda stres oksidatif di jaringan paru-paru, serta perbaikan pada fungsi paru-paru secara keseluruhan. Efek ini menunjukkan bahwa Kombucha Bunga Telang dapat berperan sebagai agen protektif alami.

## 2.2. Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan suatu molekul atau atom yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan di dalam orbit luarnya. Elektron yang tidak berpasangan ini membuat radikal bebas sangat reaktif karena keinginan mereka untuk menstabilkan diri dengan cara mengambil ataupun memberikan elektron dari/ke molekul lain, yang dapat menyebabkan kerusakan pada molekul- molekul tersebut. Hal ini dapat memulai reaksi berantai yang merusak banyak molekul (Chaudhary et al., 2023).

Terdapat beberapa jenis Radikal bebas seperti:

1. Superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ), Radikal Hidroksil ( $OH^{\bullet}$ ), Nitrogen Dioksida ( $NO_2^{\bullet}$ ), dll. Superoksida adalah radikal bebas yang terbentuk ketika satu elektron ditambahkan ke molekul oksigen. Meskipun secara relatif kurang reaktif dibandingkan dengan beberapa radikal bebas lainnya, superoksida dapat diubah menjadi radikal yang lebih reaktif seperti radikal hidroksil (Andres et al., 2023).
2. Radikal Hidroksil ( $OH^{\bullet}$ ) merupakan salah satu radikal bebas yang paling reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan besar pada hampir semua jenis molekul biologis, termasuk DNA, lipid, dan protein (Andres et al., 2023).
3. Nitrogen Dioksida ( $NO_2^{\bullet}$ ) adalah radikal bebas yang mengandung nitrogen dan oksigen. Ini sering terbentuk dalam proses-proses yang melibatkan nitrogen oksida dan dapat berkontribusi pada stres oksidatif (Zhumadilov et al., 2024).

Radikal bebas tidak hanya dapat diproduksi secara normal dari hasil proses metabolisme pada tubuh dari proses endogen, tetapi juga dapat diperoleh dari sumber eksogen dari polusi udara, asap rokok, paparan sinar UV. Dalam jumlah yang tidak berlebihan, radikal bebas bermanfaat sebagai sistem pertahanan tubuh dengan menyerang dan membunuh patogen (Suryadinata, 2018). Paparan berlebihan dari zat-zat luar akan mengakibatkan banyaknya molekul oksigen yang terpecah menjadi atom tunggal dan menyebabkan terbentuknya radikal bebas yang tidak stabil. Jika terjadi dalam waktu yang lama maka akan terbentuk proses stress oksidatif (Martemucci et al., 2022).

Rokok merupakan salah satu produk tembakau ketika dibakar akan menghasilk-

an asap yang mengandung berbagai zat kimia berbahaya, termasuk nikotin, karbon monoksida dan senyawa karsinogenik seperti benzopiren, formaldehida, dan nitrosamin (Adiba & Arsanti, 2023). Paparan asap rokok secara terus-menerus, terutama dalam konsentrasi tinggi, telah terbukti secara ilmiah berkontribusi terhadap berbagai masalah kesehatan serius. Nikotin bersifat adiktif dan dapat meningkatkan tekanan darah serta denyut jantung, sehingga berisiko menyebabkan penyakit kardiovaskular, termasuk hipertensi, aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Karbon monoksida dalam asap rokok dapat mengikat hemoglobin lebih kuat daripada oksigen, mengurangi kapasitas darah dalam mengangkut oksigen, yang berpotensi menyebabkan hipoksia jaringan. Selain itu, senyawa karsinogenik dalam asap rokok dapat memicu mutasi genetik dan kerusakan DNA, meningkatkan risiko kanker paru-paru, kanker mulut serta berbagai jenis kanker lainnya (Shahab et al., 2017).

Asap rokok menjadi salah satu penyebab yang paling umum dalam peningkatan radikal bebas dalam tubuh. Dalam asap rokok terdapat lebih dari 7.000 bahan kimia, termasuk nikotin, tar, dan karbon monoksida (Mendel et al., 2018). Bahan-bahan kimia ini, jika terhirup baik secara langsung ataupun tidak langsung akan masuk ke dalam saluran pernapasan dan mencapai paru-paru. Lalu kemudian dapat menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS) yang berlebihan di dalam tubuh.

**Tabel 2.1 Sumber radikal bebas**

Endogen	Eksogen
Sel	Polusi udara dan air
Enzim	Asap rokok
Mitokondria	Sinar UV
Retikulum Endoplasma	Sinar Gamma
	Obat-obatan
	Proses memasak (Asap daging)

ROS adalah molekul oksigen yang sangat aktif. Ketidak seimbangan antara produksi ROS dan sistem antioksidan dapat menyebabkan stress oksidatif (Wibawa et al., 2020). ROS yang berlebihan menjadi penyebab rusaknya komponen seluler seperti peradangan sel-sel, (Su et al., 2019). Peradangan kronis pada saluran pernapasan mengakibatkan peningkatan jumlah sel goblet, terjadinya hiperplasia mukus, fibrosis dan penyempitan saluran udara (Suryadinata, 2018). Oleh karenanya asap rokok juga dapat menyebabkan peningkatan kadar 8-iso-PGF2a.

### 2.3. 8-iso-Prostaglandin F<sub>2α</sub>

8-iso-Prostaglandin F<sub>2α</sub> (8-iso-PGF<sub>2α</sub>) merupakan produk dari hasil peroksidasi lipid akibat dari stres oksidatif dan peningkatan dari ROS. Berbeda dengan prostaglandin yang dihasilkan melalui jalur enzimatik siklooksigenase (COX), 8-iso-PGF<sub>2α</sub> terbentuk melalui oksidasi non-enzimatik asam arakidonat yang terkandung dalam fosfolipid membran sel (van 't Erve et al., 2020). Mekanisme ini dipicu oleh radikal bebas reaktif, seperti superoksida ( $O_2^-$ ) dan hidroksil (OH), yang menyebabkan oksidasi lipid membran sel dan menghasilkan isoprostan sebagai produk sampingan (Roberts & Morrow, 2000).

Beberapa penyakit dikaitkan dengan kadar 8-iso-PGF<sub>2α</sub>, termasuk penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), asma, fibrosis paru, dan kanker paru-paru. Zhang et al. (2021) melaporkan bahwa kadar serum 8-iso-PGF<sub>2α</sub> dapat digunakan sebagai prediktor keparahan dan prognosis pada pasien pneumonia yang didapat dari komunitas. Selain itu, penelitian oleh Jara-Gutiérrez & Baladrón (2021).

Salah satu cara untuk mengevaluasi tingkat kerusakan stres oksidatif dengan menggunakan biomarker 8-iso-PGF<sub>2α</sub> karena diketahui merupakan biomarker stres oksidatif yang sangat sensitif dan spesifik. Kadar 8-iso-PGF<sub>2α</sub> dapat diukur dalam berbagai cairan biologis, seperti plasma, urin, dan jaringan paru-paru, yang mencerminkan tingkat peroksidasi lipid dalam tubuh (van 't Erve et al., 2020). Dalam satu penelitian mengemukakan bahwa kadar 8-iso-PGF<sub>2α</sub> meningkat secara signifikan dalam berbagai kondisi patologis, seperti penyakit kardiovaskular, kanker, gangguan neurodegeneratif, dan inflamasi kronis (Cracowski et al., 2002).

Struktur kimia 8-iso-PGF<sub>2α</sub> mirip dengan prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), tetapi memiliki perbedaan konfigurasi isomer yang menyebabkan sifat biologis yang berbeda. Secara kimiawi, berikut struktur kimia dari 8-iso-PGF<sub>2α</sub> (Zhang et al., 2021).

1. Nama IUPAC: (5Z,9α,11α,13E,15S)-9,11,15-Trihydroxyprosta-5,13-dien-1-oic acid
2. Rumus Molekul: C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>
3. Berat Molekul: 354.48 g/mol
4. Struktur:

- Memiliki kerangka 20 karbon khas prostaglandin
- Mengandung tiga gugus hidroksil (-OH) pada posisi C9, C11, dan C15
- Memiliki rantai samping di posisi C1 dan C16
- Konfigurasi cis-trans pada ikatan rangkapnya berbeda dengan prostaglandin endogen yang disintesis oleh enzim.

Salah satu cara untuk mengevaluasi tingkat kerusakan stres oksidatif dengan menggunakan biomarker 8-iso-PGF2A karena diketahui merupakan biomarker stres oksidatif yang sangat sensitif dan spesifik. Kadar 8-iso-PGF2 $\alpha$  dapat diukur dalam berbagai cairan biologis, seperti plasma, urin, dan jaringan paru-paru, yang mencerminkan tingkat peroksidasi lipid dalam tubuh (van 't Erve et al., 2020). Dalam satu penelitian mengemukakan bahwa kadar 8-iso-PGF2 $\alpha$  meningkat secara signifikan dalam berbagai kondisi patologis, seperti penyakit kardiovaskular, kanker, gangguan neurodegeneratif, dan inflamasi kronis (Cracowski et al., 2002).

Struktur kimia 8-iso-PGF2 $\alpha$  mirip dengan prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ), tetapi memiliki perbedaan konfigurasi isomer yang menyebabkan sifat biologis yang berbeda. Secara kimiawi, berikut struktur kimia dari 8-iso-PGF2A (Zhang et al., 2021).

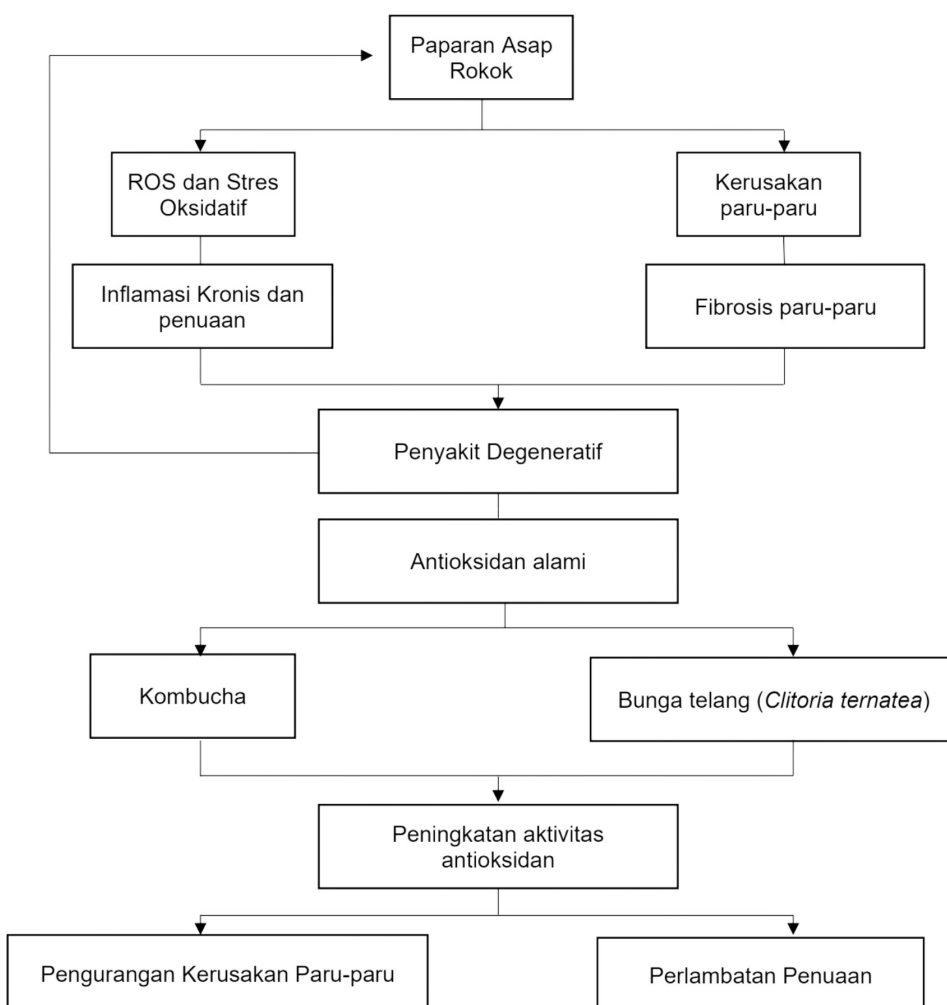
Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa kadar 8-iso-PGF2 $\alpha$  yang mengalami pelonjakan drastis berhubungan dengan gangguan paru-paru kronis. Berikut adalah beberapa penyakit yang dikaitkan dengan peningkatan kadar 8-iso-PGF2 $\alpha$ :

1. Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). Meningkatnya stres oksidatif memperparah peradangan paru. Menyebabkan kerusakan jaringan epitel dan hipersekresi lendir, yang memperburuk obstruksi saluran napas (Kavakli et al., 2006)
2. Asma. Meningkatkan sensitivitas saluran napas terhadap iritan dan alergen, menyebabkan peningkatan kontraksi otot polos bronkus, sehingga terjadi sesak napas dan bronkokonstriksi (Miyazaki et al., 2021).
3. Fibrosis Paru Peroksidasi lipid akibat 8-iso-PGF2 $\alpha$  dapat memicu proliferasi fibroblas, yang mempercepat pembentukan jaringan parut di paru-paru (Zhang et al., 2021).
4. Kanker Paru. Radikal bebas yang menyebabkan peningkatan kadar 8-iso-

PGF2 $\alpha$  dapat merusak DNA, meningkatkan mutasi genetik, dan memicu proliferasi sel kanker (Mdpi et al., 2023).

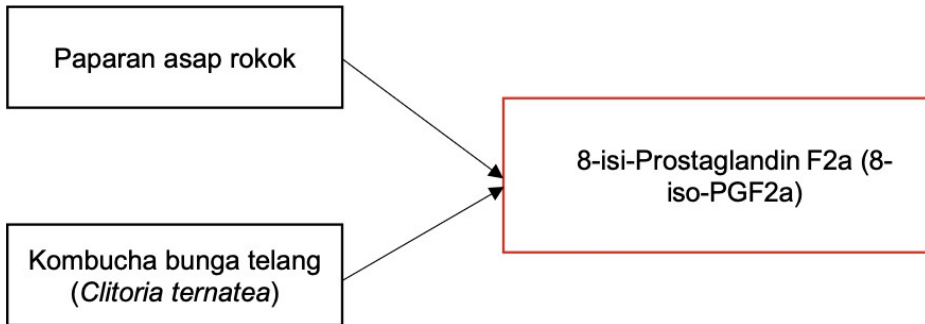
Peningkatan kadar 8-iso-PGF2 $\alpha$  dalam paru-paru salah satu indikator kerusakan oksidatif yang serius, yang dapat menyebabkan berbagai gangguan seperti PPOK, asma, kanker paru, dan fibrosis paru. sebab itu, salah satu upaya untuk mengurangi stres oksidatif, seperti menghindari asap rokok, mengonsumsi antioksidan, dan mengelola inflamasi, untuk menjaga kesehatan paru paru.

#### 2.4. Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

## 2.5. Kerangka Konsep



Keterangan:

Variabel bebas

Variabel terikat

Gambar 2.3 Kerangka Konsep