

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kebiasaan merokok hingga saat ini dianggap sebagai salah satu masalah kesehatan global yang belum terselesaikan. Kebiasaan merokok tidak hanya berdampak pada perokok aktif, tetapi juga perokok pasif yang terpapar asapnya (Starker *et al.*, 2022). Telah banyak studi yang membuktikan bahwa merokok menyebabkan berbagai penyakit kronis, seperti gangguan kardiovaskular, kanker dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Merokok juga dipercaya dapat menyebabkan berbagai kondisi pada kulit (Sanusi *et al.*, 2020). Sepertiga dari 1,3 miliar perokok berasal dari penduduk dunia yang berusia 15 tahun ke atas. Mayoritas penduduk dunia terkena dampak rokok, yang menyebabkan banyak masalah kesehatan yang rumit (Hamzah *et al.*, 2021). Sekitar 90% pada pria terkena kanker paru-paru dan pada wanita sekitar 70% diduga disebabkan oleh kebiasaan merokok. Di negara-negara industri, merokok bertanggung jawab atas kejadian penyakit pernapasan kronis sekitar 56% dan penyakit kardiovaskuler sebanyak 22% (Mallah *et al.*, 2020).

Di Indonesia, diperkirakan 68,6 juta perempuan dan 43 juta anak-anak menjadi perokok pasif. Selain itu, 91,8% masyarakat Indonesia yang menjadi perokok aktif (Rajasa & Pratama, 2021). Berbagai dampak negatif dari merokok pada kulit termasuk percepatan penuaan, gangguan pigmentasi, dan gangguan penyembuhan luka (Lipa *et al.*, 2021).

Kebiasaan merokok dalam rentang waktu yang lama berdampak pada perubahan struktur dan komposisi kulit yang berkaitan dengan fenotip penuaan yang berlangsung lebih cepat, kerutan yang lebih dalam, hilangnya elastisitas, pigmentasi, warna pucat, dan gangguan dermatitis (Acharya & Mathur, 2020). Komponen yang terkandung dalam rokok yaitu nikotin dan tar yang bersifat karsinogenik berperan dalam proses penuaan pada kulit, rokok dapat mengaktifasi produksi Matrix Metalloproteinase-1 (MMP) yang menyebabkan terjadinya perubahan pada kulit (Vogelely *et al.*, 2019). Sedangkan nikotin dapat mengurangi aliran darah pada jari-jari tangan dan meningkatkan tekanan darah sistemik (Bechara *et al.*, 2024).

Sejumlah penyakit akibat paparan asap rokok dapat menginfeksi kulit dan paru-paru secara bersamaan (Strzelak *et al.*, 2018). Manifestasi kulit sering dikaitkan dengan penyakit paru-paru dan sebaliknya. Selain itu, salah satu

mekanisme utama yang menyebabkan efek merugikan dari paparan asap roko ialah stres oksidatif (Herdiani & Putri, 2018). Stres oksidatif merupakan suatu kondisi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan tubuh untuk menetralkannya (Engwa *et al.*, 2022). Stres oksidatif yang berkepanjangan dapat merusak berbagai komponen dalam sel, termasuk lipid, protein, dan DNA, yang pada umumnya mengarah pada pembentukan berbagai penyakit degeneratif (Leyane *et al.*, 2022). Stres oksidatif juga dapat mempercepat penuaan, sebagaimana akumulasi stres oksidatif dapat meningkatkan degradasi sel dan jaringan, mengurangi elastisitas kulit dan memperburuk fungsi organ dari waktu ke waktu (Situmorang & Zulham, 2020). Oleh karena itu, individu yang terpapar asap rokok dalam jangka panjang tidak hanya berisiko terkena penyakit kronis, tetapi juga menunjukkan tanda-tanda penuaan lebih awal daripada individu yang tidak terpapar asap rokok.

Tidak hanya menyebabkan stres oksidatif, merokok juga dapat merusak mitokondria. Mitokondria berperan penting dalam produksi ATP sebagai molekul yang menyediakan energi untuk berbagai proses biologis (Rahmadiani, 2021). Salah satu efek utama asap rokok adalah peningkatan *Reactive oxidative species* (ROS) yang berlebihan sehingga dapat menyebabkan disfungsi mitokondria dengan menurunkan ekspresi protein rantai respirasi seperti NDUFB8, yang berperan dalam proses fosforilasi oksidatif (Moreno *et al.*, 2022). Dengan adanya gangguan terhadap fungsi mitokondria, sel-sel di dalam tubuh akan mengalami penurunan kapasitas energi yang berujung pada kerusakan jaringan dan berkembangnya penyakit kronis.

Ketika jumlah ROS meningkat, lipid membran mitokondria mengalami peroksidasi, menyebabkan ketidakstabilan NDUFB8 (Moreno *et al.*, 2022). Selain itu, stres oksidatif berlebih dapat menginduksi jalur *ubiquitin-proteasome system* (UPS) yang mempercepat degradasi protein NDUFB8, mengurangi kemampuannya dalam mentransfer elektron dan mengganggu produksi ATP. Akibatnya, sel-sel yang bergantung pada energi tinggi, seperti sel otot dan sel saraf, menjadi lebih rentan terhadap dampak stres oksidatif, yang pada akhirnya mempercepat proses penuaan seluler dan apoptosis (Shao *et al.*, 2024).

Penurunan kadar NDUFB8 juga dapat dipicu oleh disfungsi transkripsi gen mitokondria, akibat peradangan sistemik yang dipicu oleh asap rokok. Studi telah menunjukkan bahwa asap rokok dapat menghambat aktivasi faktor transkripsi PGC-1 $\alpha$ , yang berperan dalam biogenesis mitokondria dan ekspresi protein rantai respirasi. Akibatnya, mitokondria yang rusak tidak dapat diperbaiki dengan cepat, menyebabkan akumulasi mitokondria disfungsional yang berujung pada penurunan efisiensi metabolisme seluler (Mohany *et al.*, 2021).

Dalam menghadapi kondisi yang demikian, diperlukan solusi alternatif alami yang dapat membantu mencegah dan mengurangi dampak buruk asap rokok terhadap kesehatan. Salah satu alternatif yang potensial yaitu penggunaan senyawa bioaktif dari tanaman, seperti antosianin yang terdapat bunga telang (*Clitoria ternatea*) (Wulandari *et al.*, 2022). Antosianin dikenal sebagai antioksidan kuat yang mampu melawan stres oksidatif dengan menetralkan radikal bebas dan melindungi struktur sel dari kerusakan. Senyawa bioaktif lain dalam bunga telang juga berpotensi sebagai agen pelindung mitokondria, membantu menjaga fungsi energi sel secara optimal (Marpaung *et al.*, 2020).

Bunga telang (*Clitoria ternatea*) dikenal sebagai sumber antioksidan alami yang kaya akan kandungan antosianin, flavonoid dan senyawa bioaktif lainnya (Wulandari *et al.*, 2022). Antosianin salah satu pigmen alami yang memberikan warna biru pada bunga telang, yang memiliki kemampuan tinggi dalam menangkal radikal bebas yang dihasilkan oleh paparan asap rokok (Mans *et al.*, 2022). Sebagai antioksidan, antosianin bekerja dengan cara menetralkan molekul reaktif yang dapat merusak sel-sel tubuh, termasuk lipid, protein, dan DNA. Dengan kata lain, konsumsi ekstrak bunga telang dapat membantu menurunkan tingkat stres oksidatif yang disebabkan oleh asap rokok, sehingga dapat menurunkan risiko penyakit degeneratif dan memperlambat proses penuaan.

Senyawa bioaktif dalam bunga telang, terutama antosianin, flavonoid, dan polifenol berperan penting dalam melindungi mitokondria dari kerusakan akibat paparan asap rokok. Antosianin dikenal dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT) yang membantu menurunkan ROS di dalam sel (Ullah *et al.*, 2019). Dengan berkurangnya ROS, kerusakan protein rantai respirasi mitokondria, termasuk NDUF8, dapat dikurangi, sehingga fungsi kompleks I rantai respirasi mitokondria tetap terjaga.

Selain itu, flavonoid dalam bunga telang dapat menginduksi aktivasi faktor transkripsi PGC-1 $\alpha$ , yang berperan dalam biogenesis mitokondria dan ekspresi gen rantai pernapasan mitokondria, termasuk NDUF8. Aktivasi PGC-1 $\alpha$  ini membantu mempertahankan jumlah mitokondria sehat, memperbaiki mitokondria yang rusak, serta meningkatkan produksi ATP, sehingga fungsi energi sel tetap optimal meskipun terpapar asap rokok (Mohany *et al.*, 2021).

Mekanisme kerja bunga telang dalam melindungi tubuh dari dampak negatif asap rokok dapat dijelaskan melalui perannya dalam menjaga keseimbangan sistem antioksidan tubuh. Antosianin dan flavonoid dalam bunga telang dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen, seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT), yang berperan dalam menguraikan radikal

bebas menjadi senyawa yang lebih aman bagi sel. Selain itu, senyawa bioaktif dalam bunga telang juga berperan dalam menjaga stabilitas mitokondria, mencegah penurunan ekspresi protein rantai respirasi, serta meningkatkan produksi energi seluler (Ullah *et al.*, 2019). Dengan demikian, konsumsi bunga telang tidak hanya membantu melindungi sel dari kerusakan akibat asap rokok tetapi juga mendukung kesehatan seluler secara keseluruhan, menjaga vitalitas tubuh, serta memperlambat tanda-tanda penuaan dini.

Untuk meningkatkan efektivitas perlindungan terhadap stres oksidatif akibat paparan asap rokok, bunga telang dapat diolah lebih lanjut melalui proses fermentasi menjadi kombucha. Fermentasi ini tidak hanya mempertahankan kandungan antioksidan alami bunga telang, tetapi juga memperkaya senyawa bioaktifnya, seperti polifenol dan asam organik, yang memiliki peran penting dalam meningkatkan daya tahan sel terhadap kerusakan. Kombucha bunga telang juga mengandung probiotik yang dapat mendukung kesehatan saluran cerna, yang secara tidak langsung berkontribusi pada peningkatan sistem imun dan kemampuan tubuh dalam melawan efek buruk radikal bebas.

Fermentasi bunga telang menjadi kombucha tidak hanya meningkatkan cita rasa, tetapi juga memperkaya kandungan senyawa bioaktifnya. Proses fermentasi oleh kultur simbiotik bakteri dan ragi (SCOBY) meningkatkan kadar polifenol dan antioksidan dalam bunga telang, menjadikannya lebih efektif dalam menangkal radikal bebas. Kombucha bunga telang yang kaya akan senyawa aktif ini dapat memberikan perlindungan lebih besar terhadap stres oksidatif yang disebabkan oleh paparan asap rokok. Dengan rutin mengonsumsi kombucha bunga telang, tubuh mendapatkan tambahan antioksidan alami yang dapat membantu menjaga keseimbangan seluler, memperlambat proses penuaan, serta mendukung sistem detoksifikasi tubuh.

Bunga telang sendiri mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berperan penting dalam melawan stres oksidatif. Flavonoid, sebagai salah satu senyawa utama, memiliki kemampuan untuk menghambat peradangan serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dalam tubuh. Selain itu, antosianin dalam bunga telang tidak hanya berfungsi sebagai pelindung sel dari kerusakan akibat radikal bebas, tetapi juga membantu memperkuat struktur membran sel, sehingga sel menjadi lebih tahan terhadap stres lingkungan, termasuk polusi asap rokok.

Tak hanya flavonoid dan antosianin, bunga telang juga mengandung tanin, senyawa yang memiliki sifat antiinflamasi dan detoksifikasi. Tanin bekerja dengan cara mengikat senyawa beracun dan logam berat dalam tubuh, membantu proses eliminasi zat-zat berbahaya yang dapat memperburuk dampak dari paparan asap

rokok. Kombinasi ketiga senyawa bioaktif ini menjadikan bunga telang sebagai kandidat alami yang potensial dalam melindungi kesehatan seluler dan mengurangi risiko penuaan dini yang diakibatkan oleh stres oksidatif.

Untuk memahami efektivitas kombucha bunga telang dalam melindungi sel dari dampak negatif asap rokok, penelitian ini akan berfokus pada evaluasi kadar NDUF8. NDUF8 merupakan salah satu protein kompleks I dalam rantai pernapasan mitokondria yang berperan penting dalam produksi energi seluler. Penurunan kadar NDUF8 sering dikaitkan dengan gangguan fungsi mitokondria, yang dapat menyebabkan penurunan produksi ATP dan meningkatkan kerentanan sel terhadap stres oksidatif. Dengan mengukur kadar NDUF8, penelitian ini dapat memberikan gambaran yang lebih jelas tentang bagaimana paparan asap rokok memengaruhi kesehatan mitokondria dan apakah kombucha bunga telang dapat membantu mencegah atau mengurangi dampak buruk tersebut.

Kombucha bunga telang diyakini dapat berkontribusi dalam menjaga keseimbangan sistem mitokondria melalui mekanisme peningkatan aktivitas antioksidan. Senyawa bioaktif seperti antosianin, flavonoid, dan polifenol dalam bunga telang yang mengalami fermentasi dapat membantu melindungi protein rantai pernapasan mitokondria, termasuk NDUF8, dari kerusakan akibat radikal bebas. Dengan meningkatnya kadar antioksidan dalam tubuh, stres oksidatif yang berlebihan dapat ditekan, sehingga mitokondria dapat berfungsi lebih optimal. Jika penelitian ini menunjukkan bahwa konsumsi kombucha bunga telang mampu mempertahankan atau meningkatkan kadar NDUF8, maka ini akan menjadi indikasi bahwa minuman ini memiliki potensi untuk menjaga kesehatan mitokondria dan mengurangi risiko disfungsi energi seluler akibat paparan asap rokok.

Selain itu, pengukuran kadar NDUF8 juga dapat memberikan pemahaman lebih dalam tentang hubungan antara stres oksidatif dan penuaan. Kerusakan mitokondria yang dipicu oleh asap rokok tidak hanya berdampak pada energi seluler, tetapi juga berkontribusi pada percepatan proses penuaan. Dengan menjaga stabilitas kadar NDUF8, sel-sel dalam tubuh dapat mempertahankan fungsi optimalnya lebih lama, yang pada akhirnya dapat membantu memperlambat tanda-tanda penuaan dini. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah yang kuat mengenai manfaat kombucha bunga telang sebagai agen pelindung mitokondria, terutama dalam konteks paparan asap rokok yang menjadi masalah kesehatan global.

Tikus Wistar digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian ini karena memiliki sistem fisiologis dan metabolisme yang mirip dengan manusia, terutama dalam respons terhadap stres oksidatif dan fungsi mitokondria. Selain itu, tikus ini

memiliki ukuran tubuh yang cukup besar, memudahkan proses pengambilan sampel jaringan dan darah untuk analisis lebih lanjut. Siklus hidupnya yang relatif singkat memungkinkan peneliti untuk mengamati efek jangka pendek maupun jangka panjang dari paparan asap rokok serta intervensi terapi dalam waktu yang lebih efisien.

Tikus Wistar juga dikenal memiliki sensitivitas tinggi terhadap asap rokok, sehingga perubahan kadar NDUF8 sebagai indikator fungsi mitokondria dapat diukur dengan jelas. Respons yang baik terhadap senyawa bioaktif, termasuk antioksidan dalam bunga telang, menjadikannya model yang ideal untuk mengevaluasi efektivitas kombucha bunga telang dalam melindungi sel dari stres oksidatif. Selain itu, ketersediaan yang luas dan kemudahan perawatan dalam lingkungan laboratorium yang terkontrol membuatnya semakin unggul sebagai model hewan dalam penelitian ini. Dengan berbagai keunggulan tersebut, penggunaan tikus Wistar diharapkan dapat memberikan data yang akurat dan aplikatif dalam memahami perlindungan mitokondria terhadap dampak asap rokok serta pengembangan terapi berbasis bahan alami.

Berdasarkan studi literatur yang telah dilakukan, hingga saat ini belum terdapat penelitian mengenai efektivitas dan konsentrasi optimal kombucha bunga telang (*Clitoria ternatea*) dalam melindungi fungsi mitokondria, khususnya melalui evaluasi kadar NDUF8 pada hewan coba yang terpapar asap rokok. Potensi antioksidan dan sifat pelindung mitokondria dari bunga telang ini menjadi latar belakang bagi peneliti untuk mengeksplorasi alternatif terapi alami dalam mencegah disfungsi mitokondria serta mengurangi dampak negatif paparan asap rokok terhadap kesehatan seluler.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini yaitu:

- 1) Bagaimana pengaruh konsumsi kombucha bunga telang (*Clitoria ternatea*) terhadap kadar NDUF8 sebagai indikator fungsi mitokondria pada tikus Wistar yang terpapar asap rokok?
- 2) Apakah kandungan antioksidan dalam kombucha bunga telang dapat mengurangi stres oksidatif dan melindungi mitokondria dari kerusakan akibat paparan asap rokok?
- 3) Sejauh mana efektivitas kombucha bunga telang dalam menjaga stabilitas rantai respirasi mitokondria serta mendukung produksi energi seluler pada tikus Wistar yang mengalami paparan asap rokok?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan penelitian yaitu:

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

- a) 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**

- a) Menganalisis pengaruh konsumsi kombucha bunga telang terhadap kadar NDUFB8 sebagai indikator fungsi mitokondria pada tikus Wistar yang terpapar asap rokok.
- b) Menilai kemampuan antioksidan dalam kombucha bunga telang dalam mengurangi stres oksidatif dan melindungi mitokondria dari kerusakan akibat paparan asap rokok.
- c) Mengevaluasi efektivitas kombucha bunga telang dalam menjaga stabilitas rantai respirasi mitokondria serta mendukung produksi energi seluler pada tikus Wistar yang mengalami paparan asap rokok.

### **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**

Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi pengembangan terapi berbasis bahan alami dalam mencegah dampak negatif asap rokok terhadap kesehatan seluler. Jika terbukti efektif, kombucha bunga telang dapat direkomendasikan sebagai minuman fungsional yang mendukung perlindungan mitokondria dan mengurangi risiko penyakit degeneratif akibat stres oksidatif.

### **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

ma Peneliti Tahun	&Judul Penelitian	Hasil Penelitian
Aleksandra Ziemlewska <i>et al</i> (2023)	In Vitro Evaluation of Antioxidant and Protective Potential of Kombucha-Fermented Blackberry Extracts against Oxidative Stress in Human Skin Cells Yeast Model	Ekstrak blackberry yang difermentasi dengan kombucha terhadap stres oksidatif yang diinduksi oleh hidrogen peroksida (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) pada sel kulit manusia dan model ragi. Hasilnya menunjukkan bahwa fermentasi dengan kombucha mampu meningkatkan kandungan senyawa bioaktif, seperti polifenol dan flavonoid, serta meningkatkan aktivitas antioksidan yang mampu menurunkan kadar spesies oksigen reaktif (ROS) dalam sel. Fermentasi selama 10 dan 20 hari menghasilkan efek perlindungan yang signifikan terhadap stres oksidatif tanpa menyebabkan efek toksik pada sel kulit.
Aleksandra Ziemlewska <i>et al</i> (2022)	Evaluation of Cosmetic and Dermatological Properties of Kombucha-Fermented Berry Leaf Extracts Considered to Be By-Products	Ekstrak fermentasi memiliki kandungan senyawa antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak non-fermentasi. Kombucha yang difermentasi dari daun <i>Rubus fruticosus</i> , <i>Vaccinium myrtillus</i> , <i>Ribes nigrum</i> , dan <i>Fragaria vesca</i> terbukti memiliki potensi kuat dalam menangkal radikal bebas melalui uji DPPH dan ABTS.

---

	<p>Selain itu, fermentasi meningkatkan kandungan polifenol, seperti asam galat, asam klorogenat, dan quercetin, yang berkontribusi terhadap efek antioksidan. Studi ini juga menunjukkan bahwa ekstrak fermentasi mampu mengurangi produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dalam sel kulit, meningkatkan viabilitas fibroblas dan keratinosit, serta menghambat aktivitas enzim matriks metaloproteinase yang berperan dalam degradasi kolagen dan elastin.</p>
<p>Marianela Andrea Díaz Urrutia <i>et al</i> (2021)</p>	<p>Effects of kombucha supplementation with polifenol and green antioksidan tinggi, suplementasi kombucha and banana flour on Wistar rats ini tidak mampu mencegah perubahan negatif pada profil lipid dan kesehatan hati yang diinduksi oleh diet tinggi lemak dan gula. Namun, kombinasi kombucha dan tepung pisang hijau berkontribusi pada peningkatan rasa kenyang, yang berdampak pada penurunan asupan makanan dan kenaikan berat badan yang lebih rendah dibandingkan kelompok tanpa suplementasi.</p>

---

---

Nizioł- Łukaszewska Zofia <i>et al</i> (2020)	Effect of Fermentation Time on Antioxidant and Anti- Ageing Properties of Green Coffee Kombucha Ferments	Fermentasi selama 28 hari meningkatkan kadar polifenol, flavonoid, serta aktivitas antioksidan yang berkontribusi dalam menangkal radikal bebas. Selain itu, fermentasi selama 14 hari menghasilkan ferments dengan sifat antioksidan optimal dan rendah toksisitas terhadap sel kulit, sementara fermentasi lebih lama (28 hari) dapat meningkatkan risiko akumulasi senyawa yang berpotensi merugikan.
--	---	--

---

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Umum tentang Rokok dan Dampaknya terhadap Kesehatan

Rokok adalah produk tembakau yang dibakar dan dihisap, menghasilkan asap yang mengandung berbagai senyawa kimia berbahaya. Konsumsi rokok telah menjadi kebiasaan yang meluas di berbagai belahan dunia, baik sebagai bagian dari gaya hidup maupun karena sifat adiktifnya. Rokok konvensional umumnya terdiri dari daun tembakau yang dikeringkan dan dicampur dengan berbagai zat tambahan untuk meningkatkan rasa dan sensasi ketika dihisap. Ketika rokok dibakar, tembakau mengalami proses pembakaran yang menghasilkan ribuan senyawa kimia yang dapat berdampak negatif bagi tubuh, baik bagi perokok aktif maupun mereka yang terpapar asapnya secara pasif (Samad *et al.*, 2023).

Dalam setiap batang rokok, terdapat lebih dari 7.000 zat kimia, di mana sekitar 250 di antaranya diketahui beracun, dan setidaknya 70 senyawa bersifat karsinogenik atau dapat memicu kanker. Beberapa kandungan utama dalam rokok yang paling berbahaya adalah nikotin, tar, karbon monoksida, serta berbagai logam berat seperti arsenik dan kadmium. Nikotin adalah zat adiktif yang membuat perokok sulit berhenti karena memengaruhi sistem saraf dan menyebabkan ketergantungan. Tar mengandung berbagai senyawa kimia yang dapat merusak paru-paru dan memicu kanker, sementara karbon monoksida mengurangi kemampuan darah dalam mengangkut oksigen, sehingga meningkatkan risiko penyakit jantung dan gangguan pernapasan (Sakthisankaran *et al.*, 2024).

Paparan asap rokok memicu serangkaian reaksi berantai dalam tubuh yang berujung pada kerusakan sel dan jaringan. Salah satu dampak utama dari asap rokok adalah peningkatan stres oksidatif, tubuh mengalami ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kapasitas antioksidan. Radikal bebas yang terkandung dalam asap rokok dapat merusak struktur DNA, protein, serta membran sel, yang pada akhirnya meningkatkan risiko berbagai penyakit kronis seperti kanker, penyakit jantung, dan gangguan paru-paru. Selain itu, asap rokok juga memicu peradangan kronis, di mana sistem imun terus-menerus berusaha melawan dampak negatif dari paparan zat beracun, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan dalam jangka panjang (Strzelak *et al.*, 2018).

Pada saat sebatang rokok dibakar terbentuklah senyawa kimia sebagai polutan udara dalam ruangan yang sering kita lihat yaitu adanya asap rokok. Asap rokok yang dihisap ke dalam paru oleh perokok disebut sebagai asap rokok utama (*mainstream smoke*) sedangkan asap rokok yang berasal dari ujung rokok yang terbakar disebut asap rokok samping (*sidestream*

*smoke*). Saat ini berkembang kajian perokok tangan ketiga atau *Third Hand Smoke* (THS). Perokok tangan ketiga ini adalah seseorang yang masih mendapatkan zat-zat bahaya yang terkandung dalam rokok meskipun tidak melakukan kontak langsung dengan perokok (Siregar, 2021).

Asap rokok yang dihirup oleh perokok aktif maupun perokok pasif, mengandung komponen gas dan partikel. Komponen gas terdiri dari nitrogen dan senyawa hidrokarbon, sedangkan komponen partikel beberapa diantaranya terdiri dari tar, nikotin, benzopiren, fenol dan cadmium (Munir, 2018).

Selain itu, asap rokok berdampak langsung pada sistem pernapasan dengan cara mengiritasi saluran udara dan merusak sel-sel epitel paru-paru (Szumilas *et al.*, 2024). Sel-sel ini berfungsi sebagai lapisan pelindung yang menjaga paru-paru tetap bersih dan sehat. Ketika sel-sel epitel mengalami kerusakan, tubuh menjadi lebih rentan terhadap infeksi dan gangguan pernapasan seperti bronkitis kronis dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). Lebih lanjut, paparan asap rokok juga menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan meningkatkan tekanan darah, yang memperbesar risiko serangan jantung dan stroke (Hanifah *et al.*, 2021).

Mitokondria yang dikenal sebagai pusat energi sel, sangat rentan terhadap paparan zat beracun dari asap rokok. Salah satu efek utama asap rokok pada mitokondria adalah gangguan dalam produksi energi seluler. Rokok mengandung berbagai senyawa yang dapat menghambat rantai transport elektron di dalam mitokondria, yang berperan dalam menghasilkan adenosin trifosfat (ATP), sumber utama energi bagi sel. Ketika produksi ATP terganggu, sel-sel tubuh, terutama yang memiliki aktivitas metabolik tinggi seperti sel otot jantung dan sel saraf, mengalami penurunan fungsi. Akibatnya, berbagai organ vital mulai kehilangan efisiensinya, yang dapat mempercepat penuaan sel dan meningkatkan risiko berbagai penyakit degeneratif (Moreno *et al.*, 2022).

Selain menghambat produksi energi, asap rokok juga berkontribusi pada disfungsi mitokondria dengan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). ROS yang berlebihan dapat merusak komponen penting dalam mitokondria, termasuk membran mitokondria, DNA mitokondria, serta enzim yang terlibat dalam metabolisme energi. Kerusakan ini dapat memicu kematian sel atau apoptosis yang tidak terkontrol, yang berkontribusi pada berbagai penyakit kronis seperti kanker, diabetes, dan penyakit neurodegeneratif (Moreno *et al.*, 2022).

## **2.2 Tinjauan Umum tentang Kombucha**

Kombucha adalah minuman fermentasi yang dibuat dari teh manis yang difermentasi dengan bantuan koloni bakteri dan ragi yang dikenal sebagai SCOBY (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast*) (Kruk *et al.*, 2021). Proses

fermentasi kombucha berlangsung selama beberapa hari hingga minggu, mikroorganisme dalam SCOBY mengubah gula dalam teh menjadi berbagai senyawa bioaktif yang bermanfaat bagi kesehatan (Khamidah *et al.*, 2020). Selama fermentasi, terjadi produksi asam organik, enzim, polifenol serta probiotik yang memberikan efek positif bagi sistem pencernaan dan metabolisme tubuh. Kombucha dikenal karena rasanya yang sedikit asam dan berkarbonasi alami, menjadikannya pilihan minuman sehat yang semakin populer di berbagai kalangan (Rezaldi *et al.*, 2023).

Kombucha mengandung berbagai senyawa bioaktif yang bermanfaat kesehatannya. Salah satu komponen utama adalah polifenol, senyawa antioksidan yang berasal dari teh dan semakin meningkat selama fermentasi. Polifenol membantu menetralkan radikal bebas, yang berperan dalam mencegah stres oksidatif dan berbagai penyakit degeneratif. Selain itu, kombucha juga mengandung asam organik, seperti asam asetat, asam glukuronat, dan asam laktat, yang membantu detoksifikasi tubuh serta meningkatkan metabolisme (Maryanto *et al.*, 2024).

Selain antioksidan dan asam organik, kombucha juga kaya akan probiotik, yang merupakan mikroorganisme baik yang mendukung kesehatan usus dan sistem imun. Bakteri asam laktat dan ragi dalam kombucha berperan dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus, membantu pencernaan, serta meningkatkan penyerapan nutrisi. Kombinasi dari senyawa bioaktif ini membuat kombucha menjadi minuman fungsional yang tidak hanya menyegarkan, tetapi juga memberikan berbagai manfaat bagi kesehatan tubuh secara menyeluruh (Maryanto *et al.*, 2024).

Salah satu manfaat utama kombucha adalah kemampuannya dalam mengurangi stres oksidatif, kondisi saat terjadi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan pertahanan antioksidan tubuh. Polifenol dan asam organik dalam kombucha bekerja sebagai antioksidan alami yang membantu melawan spesies oksigen reaktif (ROS), sehingga melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan. Dengan menurunkan kadar ROS, kombucha dapat membantu mencegah berbagai penyakit kronis yang disebabkan oleh stres oksidatif, seperti penyakit jantung, kanker, dan gangguan neurodegenerative (Batista *et al.*, 2023).

Selain itu, kombucha juga berperan dalam menjaga kesehatan mitokondria, yang merupakan pusat produksi energi dalam sel. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa antioksidan dalam kombucha dapat meningkatkan efisiensi rantai transport elektron dalam mitokondria, sehingga meningkatkan produksi ATP dan mengurangi risiko disfungsi mitokondria.

### **2.3 Tinjauan Umum tentang Bunga Telang (*Clitoria ternatea*)**

Bunga telang (*Clitoria ternatea*) adalah tanaman herbal yang dikenal karena warna biru keunguan khas kelopakannya. Tanaman ini tumbuh subur di

daerah tropis dan telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional, baik sebagai pewarna alami, minuman herbal, maupun ramuan kesehatan. Warna biru pekat bunga telang berasal dari kandungan pigmen alami bernama antosianin. Antosianin merupakan senyawa flavonoid dengan aktivitas antioksidan tinggi. Selain sebagai tanaman hias yang mempercantik lingkungan, bunga telang juga mulai banyak dimanfaatkan dalam industri makanan, kosmetik, dan farmasi karena sifat bioaktifnya (Oguis *et al.*, 2019).

Selain antosianin, bunga telang mengandung berbagai senyawa fitokimia yang memberikan manfaat kesehatan. Beberapa komponen utama dalam bunga ini meliputi flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin, yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan neuroprotektif. Flavonoid dalam bunga telang berperan dalam menetralkan radikal bebas yang dapat merusak sel dan jaringan tubuh. Sementara itu, saponin memiliki efek imunomodulator yang dapat membantu meningkatkan daya tahan tubuh (Athallah *et al.*, 2024).

Bunga telang juga kaya akan peptida siklik, senyawa unik yang memiliki aktivitas antimikroba dan potensial dalam melawan infeksi. Menurut Arsyady & Purwanda (2024) menyatakan bahwa ekstrak bunga telang dapat membantu menurunkan kadar gula darah, meningkatkan fungsi otak, serta melindungi hati dari toksin.

Bunga telang telah diteliti memiliki efek perlindungan terhadap kerusakan sel yang disebabkan oleh berbagai faktor lingkungan dan metabolik. Salah satu mekanisme utama yang membuat bunga telang efektif dalam melindungi sel adalah kemampuannya dalam menekan peradangan dan apoptosis sel yang dipicu oleh stres oksidatif. Peradangan kronis sering kali menjadi pemicu utama berbagai penyakit seperti aterosklerosis, artritis, dan gangguan neurodegeneratif. Kandungan flavonoid dalam bunga telang membantu menghambat jalur inflamasi, sehingga mengurangi risiko kerusakan jaringan yang lebih luas (Oguis *et al.*, 2019).

Selain itu, ekstrak bunga telang juga diketahui melindungi sel saraf dan otak dari neurotoksisitas yang disebabkan oleh paparan zat beracun atau stres oksidatif (Arsyady & Purwanda, 2024). Bunga telang juga memiliki efek hepatoprotektif yang melindungi hati dari kerusakan akibat toksin dan obat-obatan tertentu. Kandungan antioksidannya membantu meningkatkan regenerasi sel hati dan mengurangi akumulasi lemak berlebih yang dapat menyebabkan penyakit hati berlemak (Widowati *et al.*, 2024).

## **2.4 Tinjauan Umum tentang Rantai Respirasi Mitokondria dan Peran NDUF8**

Kompleks I rantai respirasi mitokondria, yang juga dikenal sebagai NADH *ubiquinone oxidoreductase* adalah enzim terbesar dalam sistem transport elektron mitokondria. Kompleks ini terdiri dari lebih dari 40 subunit

protein yang bekerja secara sinergis untuk mengubah energi kimia dari NADH menjadi energi yang dapat digunakan oleh sel. Dalam proses ini, kompleks I mentransfer elektron dari NADH ke koenzim Q10 (ubiquinon), yang kemudian mengalirkan elektron ke kompleks berikutnya dalam rantai respirasi. Transfer elektron ini menghasilkan gradien proton melintasi membran dalam mitokondria, yang pada akhirnya memicu sintesis ATP molekul energi utama bagi tubuh (Azizah *et al.*, 2024).

Selain sebagai pusat utama dalam produksi energi seluler, kompleks I juga berperan dalam menjaga keseimbangan redoks dan mengontrol tingkat ROS. Jika kompleks I mengalami disfungsi, produksi ROS dapat meningkat secara signifikan, menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan sel. Gangguan pada kompleks I telah dikaitkan dengan berbagai penyakit neurodegeneratif, gangguan metabolik, dan penuaan dini (Tönnies & Trushina, 2017).

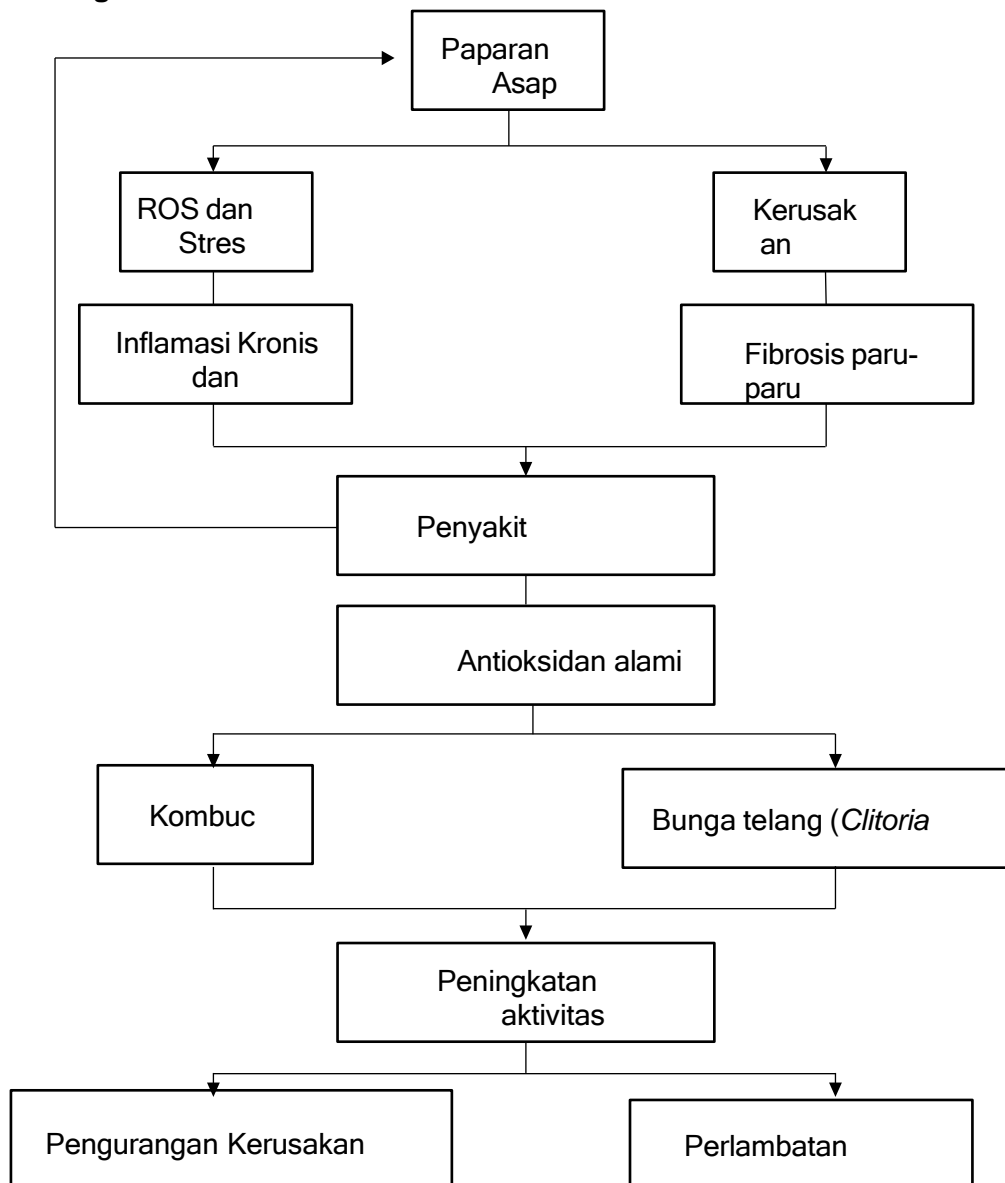
Paparan asap rokok menyebabkan gangguan fungsi mitokondria melalui beberapa mekanisme yang secara langsung memengaruhi ekspresi dan stabilitas NDUFB8 dalam kompleks I rantai respirasi mitokondria. Salah satu dampak utama dari asap rokok adalah peningkatan stres oksidatif akibat tingginya produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dalam sel. Asap rokok mengandung berbagai senyawa toksik, seperti radikal bebas, karbon monoksida, dan hidrokarbon polisiklik aromatik, yang dapat menembus membran sel dan menyerang membran mitokondria, menyebabkan peroksidasi lipid. Kerusakan ini mengganggu kestabilan protein dalam kompleks I, termasuk NDUFB8, yang pada akhirnya menurunkan efisiensi transfer elektron dan menghambat produksi ATP (Rahmadiani, 2021).

Selain itu, paparan asap rokok juga memicu aktivasi jalur *ubiquitin-proteasome system* (UPS), yang bertanggung jawab dalam degradasi protein yang mengalami kerusakan oksidatif. Ketika NDUFB8 mengalami oksidasi akibat peningkatan ROS, protein ini dikenali sebagai protein yang tidak stabil dan kemudian ditandai oleh ubiquitin untuk segera dipecah oleh proteasome. Akibatnya, kadar NDUFB8 dalam kompleks I mengalami penurunan, yang berujung pada disfungsi mitokondria dan penurunan kapasitas energi seluler (Shao *et al.*, 2024).

Paparan asap rokok juga berdampak pada regulasi ekspresi gen mitokondria, terutama melalui penurunan aktivitas faktor transkripsi PGC-1 $\alpha$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha). PGC-1 $\alpha$  berperan penting dalam biogenesis mitokondria dan ekspresi protein rantai respirasi, termasuk NDUFB8. Namun, asap rokok menghambat aktivasi faktor transkripsi ini, yang menyebabkan gangguan pada sintesis protein mitokondria, mengurangi kapasitas regenerasi mitokondria yang sehat, dan semakin menurunkan ekspresi NDUFB8 (Mohany *et al.*, 2021).

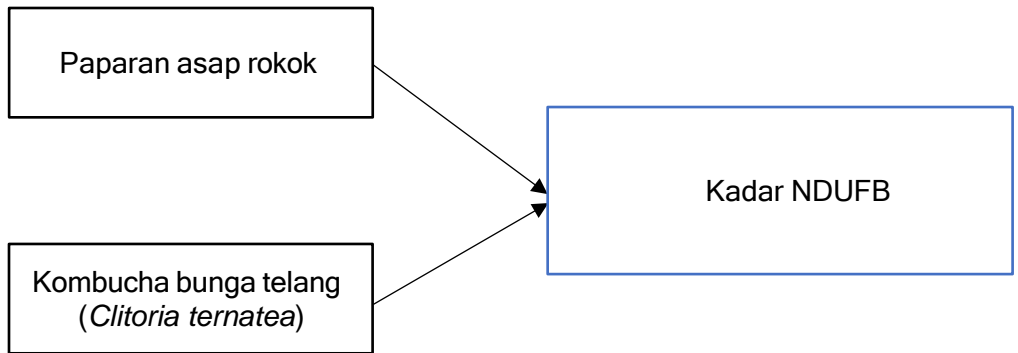
Penurunan ekspresi NDUF8 akibat paparan asap rokok telah diamati dalam berbagai penelitian, terutama pada jaringan yang memiliki kebutuhan energi tinggi seperti otak, jantung, dan otot rangka. Dengan menurunnya NDUF8, kompleks I menjadi kurang stabil dan kurang efisien dalam mengalirkan elektron, yang berujung pada disfungsi mitokondria dan penurunan kapasitas sel dalam menghasilkan energi. Dampak ini dapat berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit, termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, serta gangguan neurodegenerative (Mohany *et al.*, 2021).

## 2.5 Kerangka Teori



**Gambar 2.1** Kerangka Teori

## 2.6 Kerangka Konsep



Keterangan:

Variabel bebas



Variabel terikat



**Gambar 2.2** Kerangka Konsep