

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Rokok

a. Definisi

Rokok adalah sebagian hasil tembakau yang dimaksudkan untuk dibakar, dihisap, dan/atau dihirup asapnya, termasuk rokok kretek, rokok putih, cerutu, atau bentuk lain yang dihasilkan dari tanaman tembakau yang asapnya mengandung nikotin dan tar, dengan atau tanpa bahan tambahan (*PP Nomor 109 Tahun 2012*). Rokok berbentuk silinder terbuat dari kertas dengan panjang sekitar 120 milimeter dan diameter sekitar 10 milimeter. Rokok ini berisi daun tembakau yang sudah dicacah. Tindakan mengonsumsi rokok dikenal sebagai kegiatan merokok. Merokok adalah proses menghisap asap tembakau yang dibakar ke dalam tubuh dan mengeluarkannya kembali. Menurut definisi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), seseorang dianggap perokok jika ia merokok setiap hari selama minimal 6 bulan dalam sepanjang hidupnya.

b. Jenis Rokok

Rokok konvensional terbagi menjadi rokok filter dan rokok non-filter (kretek). Rokok filter merupakan rokok berbahan dasar tembakau yang di pangkal batangnya terdapat filter gabus yang berfungsi untuk menyaring zat-zat berbahaya yang ada pada rokok tersebut. Meskipun berfungsi menyaring zat-zat berbahaya dalam rokok tetap saja zat tersebut tidak sepenuhnya dapat tersaring dan akan masuk ke dalam paru-paru. Sedangkan rokok non-filter merupakan rokok berbahan dasar tembakau tetapi tidak memiliki filter penyaring pada pangkal batangnya sehingga zat-zat berbahaya dalam rokok akan lebih banyak masuk ke paru-paru dibandingkan dengan rokok filter (Zuhdi, 2021).

Dalam era modern, terdapat inovasi pengganti rokok konvensional salah satunya adalah rokok elektrik (*vape*). *Vape* akan memberikan nikotin yang terdapat dalam cairan (*e-liquid*) yang akan dipanaskan menjadi uap yang akan dihirup tanpa adanya pembakaran dari tembakau. *E-liquid* pada *vape* mengandung banyak komposisi berbahaya yang memiliki potensi risiko kesehatan baik secara langsung maupun melalui kombinasi zat tertentu. Komposisi dalam *e-liquid* meliputi nikotin, propilen glikol, vitamin e asetat, logam berat, *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (PAHs), dan perasa yang memiliki efek sitotoksik (Widyantari & Lestari, 2023).

c. Klasifikasi Perokok

Perokok bisa dibedakan menjadi dua yaitu:

1) Perokok pasif

Perokok pasif yaitu sebutan bagi seseorang yang tidak merokok namun menghirup asap rokok dari orang disekitarnya yang merokok. Tipe perokok ini bisa ditemukan di dalam kereta, di halte bus, atau ditempat pertemuan yang didekat mereka ada sedang merokok. Jika dalam suatu rumah terdapat salah satu anggota keluarga yang merokok secara langsung maka anggota keluarga yang terpapar asap rokok tersebut bisa dikategorikan sebagai perokok pasif (Jakaria, 2022)

2) Perokok aktif

Perokok aktif yaitu orang yang melakukan aktivitas merokok secara langsung. Kebiasaan merokok sudah menjadi kebiasaan sehari-hari. Perokok aktif adalah seseorang yang setiap hari mempunyai kebiasaan merokok. Merokok menjadi bagian dari hidupnya, perokok aktif akan merasa tidak nyaman jika tidak merokok seharian. Oleh karena itu, perokok aktif akan melakukan apa saja untuk mendapatkan sebatang rokok lalu menghisapnya (Jakaria, 2022)

Menurut *American Cancer Society* perokok diklasifikasikan berdasarkan jumlah rokok yang dikonsumsi tiap hari yaitu:

- a) Perokok ringan, yaitu perokok yang mengonsumsi rokok satu hingga sepuluh batang rokok perhari.
 - b) Perokok sedang, yaitu perokok yang mengonsumsi rokok sebelas hingga sembilan belas batang rokok perhari.
 - c) Perokok berat, yaitu perokok yang mengonsumsi rokok lebih dari sama dengan dua puluh batang rokok perhari.
- d. Kandungan zat dalam rokok



Sumber: (Kemenkes, 2018)

Gambar 2.1: Kandungan zat dalam rokok.

Berikut adalah kandungan zat dalam sebatang rokok:

- 1) Nikotin adalah senyawa adiktif, seperti heroin dan kokain. Merokok dapat membuat tubuh bergantung secara fisik dan psikologis pada nikotin. Sebatang rokok biasanya mengandung 1 hingga 3 mg nikotin. Dosis nikotin 30 hingga 60 mg dianggap mematikan bagi manusia. Nikotin menimbulkan perasaan nikmat yang membuat perokok ingin terus membakar tembakaunya. Saat sistem saraf sudah beradaptasi dengan nikotin, perokok cenderung

akan meningkatkan jumlah rokok yang dihisap. Kemudian kadar nikotin dalam darah pun meningkat.

- 2) Tar, didefinisikan sebagai material partikulat (padatan halus yang memiliki ukuran lebih kecil dari debu) yang masuk ke dalam tubuh ketika seorang perokok menghirup asap dari rokok yang terbakar. Setiap partikel tar merupakan komposisi dari bahan kimia organik dan anorganik. Sebagian besar berada dalam bentuk nitrogen, oksigen, hydrogen, karbondioksida dan bahan kimia lain yang mudah menguap. *Benzopyrene (senyawa polycyclic aromatic hydrocarbon)* adalah salah satu karsinogen yang ditemukan dalam tar. Zat ini dikaitkan dengan risiko timbulnya kanker.
- 3) Karbon monoksida, adalah gas yang tidak berwarna, tidak memiliki bau, dan sangat mematikan. Gas ini dapat masuk ke aliran darah dan menghambat asupan oksigen paru-paru.
- 4) *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Ketika menghirup asap rokok akan berinteraksi dengan sel dan sistem imun paru-paru, substansi aktif dalam rokok menyebabkan terbentuknya molekul radikal bebas yang disebut *Reactive Oxygen Species (ROS)* (Seo et al., 2023). ROS dapat memodulasi faktor transkripsi seperti NF- κ B (*Nuclear Factor kappa B*). Aktivasi faktor-faktor ini dapat mengubah ekspresi gen yang terkait dengan inflamasi, proliferasi, dan respon stres (Morgan & Liu, 2011).

e. Bahaya Rokok Pada Kesehatan

Rokok mengandung banyak zat yang memiliki pengaruh buruk bagi tubuh, memiliki sifat adiktif, beracun, dan karsinogenik. Gangguan kesehatan akibat merokok dapat menimpa perokok pasif tidak hanya perokok aktif. Penyakit yang terkait dengan merokok adalah kondisi kesehatan yang timbul secara langsung akibat kebiasaan merokok atau dapat menjadi lebih buruk dengan adanya kebiasaan tersebut. Beberapa penyakit yang dapat menyebabkan kematian pada perokok antara lain:

- 1) Kanker merupakan suatu kondisi penyakit yang terjadi di beberapa bagian tubuh akibat pertumbuhan sel yang cepat dan tidak

terkendali. Terkadang, gumpalan sel dapat hancur dan menyebar melalui aliran darah ke bagian tubuh lain, dan proses ini dapat berulang. Pertumbuhan sel yang tidak terkendali dapat dipicu oleh paparan substansi tertentu dalam jangka waktu yang panjang. Substansi ini, yang memiliki sifat karsinogenik, dapat menyebabkan terjadinya kanker. Tembakau, misalnya, mengandung sejumlah bahan kimia karsinogenik yang dapat merangsang pertumbuhan sel kanker. Selain itu, ada juga bahan kimia ko-karsinogenik yang dapat menyebabkan kanker, meskipun tidak secara independen, dapat merangsang pertumbuhan sel kanker ketika bereaksi dengan bahan kimia lain. Akumulasi zat-zat karsinogenik terutama terjadi di paru-paru, sehingga kanker paru-paru menjadi jenis kanker yang paling umum terjadi akibat merokok. Kanker paru-paru merupakan jenis kanker utama akibat merokok dan merupakan penyebab utama kematian. Kanker lain yang disebabkan oleh merokok dapat terjadi seperti kanker mulut, kanker pita suara, dan kanker, kanker nasofaring, kanker serviks bahkan leukemia (Jatmika, 2018)

- 2) Penyakit jantung koroner menyebabkan kematian sekitar 40.000 orang di Inggris yang berusia di bawah 65 tahun setiap tahun, dan sekitar tiga perempat dari jumlah kematian ini dapat dikaitkan dengan kebiasaan merokok. Dampak merokok terhadap jantung bersifat multifaktorial. Merokok dapat meningkatkan tekanan darah dan meningkatkan denyut jantung, mengakibatkan pemasokan zat asam yang dibutuhkan oleh jantung untuk berfungsi secara optimal menjadi kurang dari normal. Kondisi ini dapat memberikan beban tambahan pada otot jantung. Selain itu, merokok juga dapat menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah secara bertahap, yang dapat menyulitkan tugas jantung dalam memompa darah (Nururrahmah, 2011).
- 3) Trombosis koroner, yang juga dikenal sebagai serangan jantung, terjadi ketika terjadi sumbatan oleh bekuan darah pada salah satu

pembuluh darah utama yang menyuplai darah ke jantung. Hal ini mengakibatkan pasokan darah yang kurang pada jantung dan terkadang bahkan dapat menghentikan aliran darah sama sekali. Merokok menyebabkan darah menjadi lebih tebal dan cenderung lebih mudah membeku. Nikotin, satu dari banyak zat yang terdapat dalam rokok, dapat mengganggu ritme jantung yang normal dan teratur. Hal ini dapat menyebabkan serangan jantung mendadak tanpa adanya peringatan sebelumnya, dan kejadian ini lebih sering terjadi pada perokok dibandingkan dengan mereka yang tidak merokok (Nururrahmah, 2011).

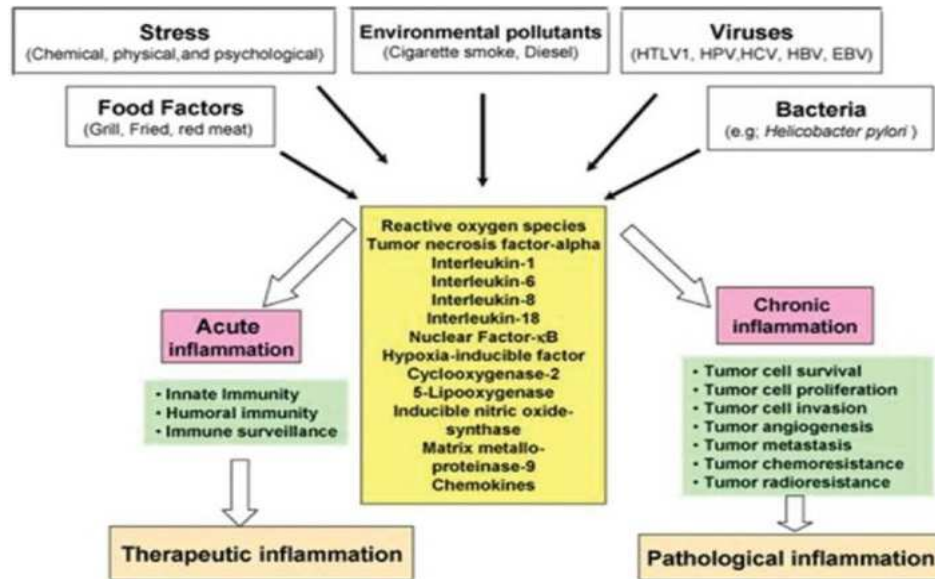
2. Asap rokok, inflamasi dan kanker

Asap rokok merupakan campuran ribuan bahan kimia yang dihasilkan dari pembakaran atau pemanasan tembakau. Kumpulan senyawa yang sangat banyak dalam asap rokok dapat diklasifikasikan ke dalam kelompok besar, berdasarkan efek target yang diketahui. Banyak racun karsinogenik kini diketahui ada dalam asap rokok. Nikotin merupakan unsur utama yang menyebabkan kecanduan pada asap rokok, meskipun bahan kimia lain berkontribusi secara langsung atau tidak langsung terhadap sifat adiktif dari asap rokok (beberapa dengan memodifikasi efek nikotin). Nikotin, karbon monoksida, ROS, dan akrolein merupakan beberapa racun asap rokok yang mempunyai potensi imunomodulator yaitu merujuk pada kemampuan suatu agen, baik itu senyawa kimia, obat, atau bahan alami, untuk memodulasi atau mengatur sistem kekebalan tubuh. (Lee et al., 2012)

Oksidan yang berasal dari asap rokok memainkan peran utama dalam respons inflamasi terhadap asap rokok. Oksidan ini dapat menimbulkan beban pada pertahanan antioksidan paru-paru dan mengatur proses inflamasi melalui beberapa mekanisme salah satunya yaitu pelepasan mediator inflamasi. Radikal bebas secara langsung merangsang produksi senyawa kemotaktik seperti 8-isoprostane. Selain itu, oksidan yang berasal dari asap dapat mengaktifkan beberapa jalur *signaling* intraseluler, termasuk NF- κ B, MAPK, dan AP-1. Aktivasi transkripsional ini menyebabkan peningkatan ekspresi sitokin dan molekul adhesi intraseluler, yang

memfasilitasi pergerakan neutrofil, makrofag, dan limfosit ke paru-paru. Oksidan juga dapat mempromosikan perubahan pada struktur kromatin, memfasilitasi ekspresi gen proinflamasi dengan merangsang asetilasi residu histon dalam nukleosom. Ini mengakibatkan perubahan konformasi yang meningkatkan ekspresi gen dengan membuat gen lebih mudah diakses untuk berinteraksi dengan faktor transkripsi. Dengan demikian, ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang dihasilkan oleh asap rokok dapat memperkuat proses inflamasi (Foronjy & D'Armiento, 2006)

Reactive Oxygen Species (ROS) diidentifikasi sebagai salah satu peristiwa molekuler yang memediasi penyakit yang berhubungan dengan merokok. Asap rokok menghasilkan ROS melalui reaksi kimia dengan biomolekuler dan akan merangsang ROS seluler untuk meningkatkan produksi ROS. ROS merupakan suatu kondisi fisiologis yang ditandai dengan ketidakseimbangan antara potensi oksidatif dan antioksidan yang melibatkan prooksidan yang berlebihan atau tidak teratur atau disfungsi dalam sistem antioksidan (Seo et al., 2023). ROS berinteraksi dengan jalur *signaling* NF- κ B dalam banyak cara. Transkripsi gen yang bergantung pada NF- κ B mempengaruhi tingkat ROS dalam sel, dan pada gilirannya, tingkat aktivitas NF- κ B juga diatur oleh tingkat ROS. Tergantung pada konteksnya, ROS dapat mengaktifkan dan menghambat jalur *signaling* NF- κ B. Tingkat kompleksitas yang tinggi menjadi ciri interaksi ROS dengan jalur NF- κ B karena kemampuan ROS untuk bertindak dalam banyak cara dan di banyak tempat secara bersamaan (Morgan & Liu, 2011).



Sumber: (Singh et al., 2019)

Gambar 2.2: Inflamasi dan perannya dalam tumorigenesis.

TNF adalah sitokin multifungsi yang memainkan peran penting dalam beragam peristiwa seluler seperti kelangsungan hidup sel, proliferasi, diferensiasi, dan kematian. Sebagai sitokin pro-inflamasi, TNF disekresi oleh sel-sel inflamasi, yang mungkin terlibat dalam karsinogenesis terkait peradangan. TNF menjalankan fungsi biologisnya melalui pengaktifan *signaling* yang berbeda seperti faktor nuklir- κ B (NF- κ B) dan c-Jun N-terminal kinase (JNK). NF- κ B adalah sinyal kelangsungan hidup sel utama yang bersifat antiapoptosis sementara aktivasi JNK yang berkelanjutan berkontribusi terhadap kematian sel. Interaksi antara NF- κ B dan JNK terlibat dalam menentukan hasil seluler sebagai respons terhadap TNF. TNF adalah pedang bermata dua yang bisa bersifat pro atau antitumorigenik. Di satu sisi, TNF dapat menjadi promotor tumor endogen karena TNF merangsang pertumbuhan, proliferasi, invasi dan metastasis sel kanker, serta angiogenesis tumor. Di sisi lain, TNF bisa menjadi pembunuh kanker. Sifat TNF dalam menginduksi kematian sel kanker menjadikannya sebagai terapi kanker yang potensial. TNF dapat dideteksi pada sel ganas dan/atau stroma pada kanker ovarium, payudara, prostat, kandung kemih, dan kolorektal manusia, limfoma, dan leukemia, sering kali berhubungan dengan ILS-1 dan 6 serta faktor perangsang koloni makrofag (Singh et al., 2019).

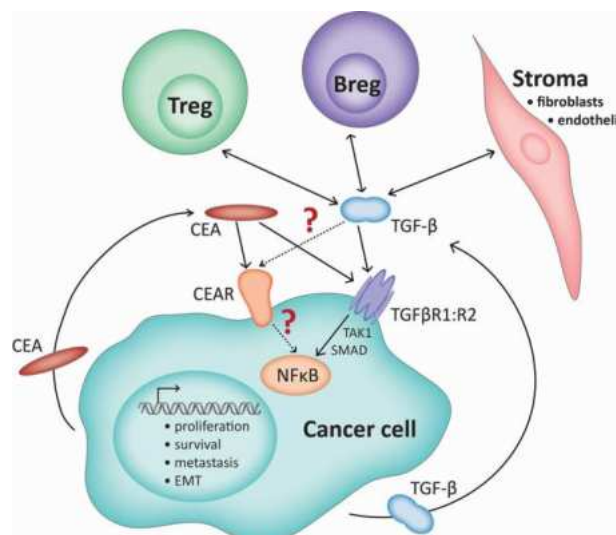
3. *Carcinoembryonic Antigen* (CEA)

a. Definisi

Carcinoembryonic Antigen (CEA) adalah salah satu glikoprotein yang dalam keadaan normal banyak ditemukan pada masa janin, tetapi tidak ada atau sangat berkurang konsentrasinya pada orang dewasa kecuali secara spesifik disintesis oleh sel-sel yang berproliferasi abnormal. (Grunnet & Sorensen, 2012). CEA terdeteksi dalam jumlah yang besar pada pasien dengan keganasan saluran cerna (termasuk pankreas), paru, payudara, dan ovarium (Marry Louise, 2009). Konsentrasi CEA dalam serum juga bergantung pada berbagai faktor seperti peradangan dan kebiasaan merokok.

Untuk karsinoma kolorektal, CEA telah menjadi parameter pemantauan utama untuk deteksi dini kekambuhan atau kekambuhan setelah reseksi tumor, radioterapi atau kemoterapi. Alasan utama mengapa CEA berguna sebagai penanda tumor serum untuk kanker kolorektal dan beberapa jenis kanker lainnya adalah karena ia merupakan molekul yang stabil, memiliki ekspresi yang relatif terbatas pada jaringan normal pada orang dewasa (Hammarstorm, 1999).

b. Hubungan CEA dan Inflamasi pada perokok



Sumber: (Jensen-Jarolim et al., 2015)

Gambar 2.3: Mekanisme *signaling* CEA.

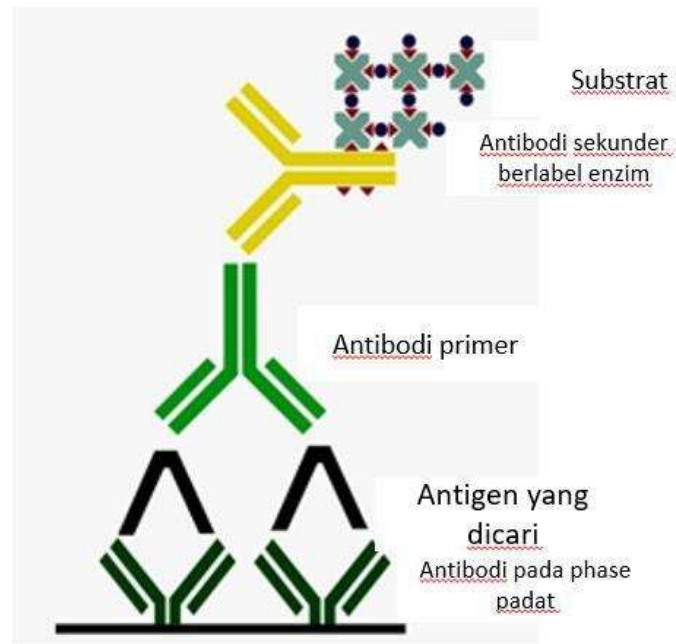
Perokok biasanya mempunyai kadar CEA yang lebih tinggi daripada orang yang tidak merokok. Asap rokok dapat mengakibatkan

inflamasi kronis pada paru-paru yang melibatkan mediator inflamasi. Asap rokok juga dapat memengaruhi *signaling* NF- κ B yang akan berakibat dengan meningkatnya produksi sitokin inflamasi termasuk TNF dan TGF- β . TGF- β dapat menjadi pisau bermata ganda yang berperan sebagai penekan sel tumor tetapi dalam lingkungan mikro tumor dapat berubah sebagai perangsang pertumbuhan atau perkembangan tumor (kanker) dimana ia akan memediasi proliferasi, migrasi, invasi dan metastasis. Tingginya kadar TGF- β dalam lingkungan mikro tumor dapat mendukung perkembangan kanker. TGF- β dapat berikatan dengan reseptornya yaitu TGF- β -receptor tipe 1 dan TGF- β -receptor tipe 2. TGF- β R akan memberikan sinyal kepada NF- κ B. CEA akan memberikan sinyal ke reseptornya yaitu CEA Receptor (CEAR), tetapi dapat juga memberikan sinyal ke reseptor penting sitokin *immunomodulatory* yaitu TGF- β R. Terjadi persilangan antara CEA dan TGF- β melalui reseptornya masing-masing (Jensen-Jarolim et al., 2015; Ko et al., 2023)

4. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Kadar CEA dapat diuji menggunakan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). ELISA adalah teknik biokimia yang terutama digunakan di bidang imunologi untuk mendeteksi keberadaan antibodi atau antigen dalam suatu sampel. Jika mencari antibodi maka plat ELISA akan dilapisi dengan antigen yang sesuai dan sebaliknya jika mencari antigen maka plat yang disediakan akan dilapisi dengan antibodi yang sesuai (Santosa, 2020).

Salah satu jenis Elisa adalah Elisa Sandwich yang menggunakan antibodi primer untuk bereaksi dengan antigen yang ingin diketahui pada sampel dan akan bereaksi dengan antibodi sekunder yang berlabel enzim. Pada Elisa Sandwich antigen yang akan dicari tidak perlu dipurifikasi seperti pada jenis Elisa lainnya. Kompleks antigen-antibodi primer dan antibodi sekunder ini, setelah penambahan substrat, kemudian akan membentuk endapan berwarna, dan intensitas warna ini mencerminkan konsentrasi antibodi yang diinginkan dalam sampel (Santosa, 2020).



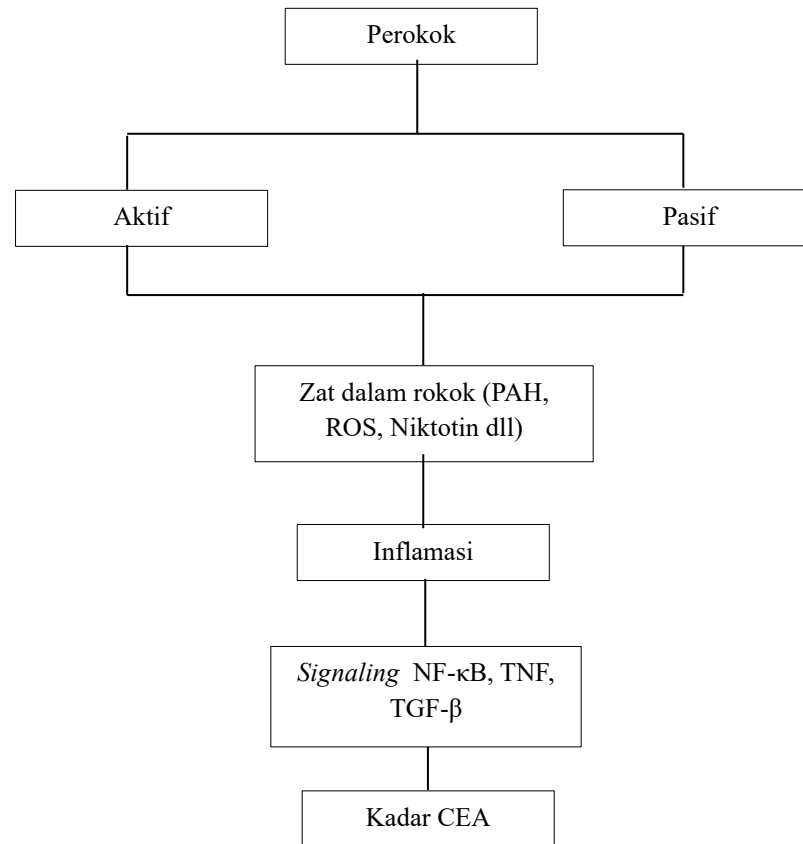
Sumber : (Santosa, 2020)

Gambar 2.4 Prinsip kerja Elisa Sandwich.

Pada teknik Elisa Sandwich, antigennya bersifat multivalen, seperti polisakarida, atau protein memiliki setidaknya 2 situs antigenik sehingga dapat berinteraksi dengan antibodi primer spesifik dan antibodi sekunder spesifik yang diberi label enzim. Antibodi primer juga dikenal sebagai antibodi penangkap dan antibodi sekunder juga dikenal sebagai antibodi pendeteksi (Santosa, 2020).

Elisa Sandwich sangat sensitif sehingga penerapannya terutama untuk mendeteksi keberadaan antigen yang kadarnya rendah dengan tingkat kontaminasi tinggi dalam sampel (Santosa, 2020).

B. Kerangka Teori

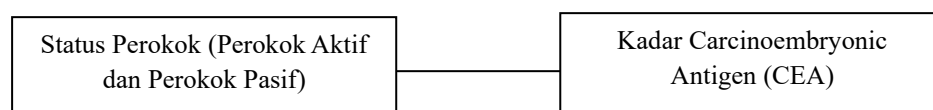


Sumber : (Foronjy & D'Armiento, 2006; Hammarstorm, 1999; Jakaria, 2022; Jatmika, 2018; Jensen-Jarolim et al., 2015; Kemenkes RI, 2018; Ko et al., 2023; Lee et al., 2012; Santosa, 2020)

C. Kerangka Konsep

Variabel Bebas

Variabel Terikat



D. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

Ho : Tidak ada perbedaan kadar CEA pada perokok aktif dan perokok pasif

Ha : Ada perbedaan kadar CEA pada perokok aktif dan perokok pasif