

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

DISERTASI

**PENGARUH DAN MEKANISME SELENOMETHIONINE PER-ORAL
TERHADAP PERUBAHAN JARINGAN PARU AKIBAT ASAP ROKOK
ELEKTRIK**



**RIVAN VIRLANDO SURYADINATA
NIM. 101717087301**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM DOKTOR
PROGRAM STUDI KESEHATAN MASYARAKAT
SURABAYA
2020**

**PENGARUH DAN MEKANISME SELENOMETHIONINE PER-ORAL
TERHADAP PERUBAHAN JARINGAN PARU AKIBAT ASAP ROKOK
ELEKTRIK**

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Kesehatan Masyarakat
Pada Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga
Telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Rabu
Tanggal : 19 Februari 2020
Pukul :10.00 – 12.00 WIB**

Oleh :

**RIVAN VIRLANDO SURYADINATA
NIM. 101717087301**

PENGESAHAN

Dipertahankan di depan Tim Penguji Ujian Disertasi
Program Studi Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga
dan Diterima untuk Memenuhi Persyaratan guna Memperoleh Gelar Doktor (Dr.)
Tanggal 19 Februari 2020

Mengesahkan

Universitas Airlangga
Fakultas Kesehatan Masyarakat

Dekan,



Prof. Dr. Tri Martiana, dr., M.S.
NIP. 195603031987012001

PERSETUJUAN

**DISERTASI INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 26 FEBRUARI 2020**

Oleh:

Promotor


Prof. Bambang Wirjatmadi, dr., MS., MCN., PhD., Sp GK.
NIP. 194903201977031002

Ko-Promotor I



Prof. Dr. Merryana Adriani, S.KM., M.Kes.
NIP. 195905171994032001

Ko-Promotor II



Prof. Dr. Sri Sumarmi, S.KM., M.Sc.
NIP. 196806251992032002

Mengetahui
KPS S3 Kesehatan Masyarakat



Dr. Nyoman Anita Damayanti, drg., MS.
NIP. 196202281989112001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : Rivan Virlando Suryadinata, dr., M.Kes

Nim : 101717087301

Program Studi S3 : Doktor Kesehatan Masyarakat

Alamat Rumah : Simo Katrungan Kidul I/20

No.Telpon / Hp : 08155019291

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli dan benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas namakan saya, serta bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*Plagiarism*) dari hasil karya orang lain. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik di Universitas Airlangga, maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Di dalam disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan.
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar saya yang telah di peroleh karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 17 Februari 2020

Yang membuat pernyataan,



Rivan Virlando Suryadinata, dr., M.Kes

Nim : 101717087301

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Telah diuji pada Ujian Doktor Tahap I (Tertutup)
Tanggal 10 Januari 2020

Ketua : Prof. Kuntoro, dr., M.PH., Dr.PH
Anggota : 1. Prof. Bambang Wirjatmadi, dr., MS., MCN., PhD., Sp.GK.
2. Prof. Dr. Merryana Adriani, S.KM., M. Kes
3. Prof. Dr. Sri Sumarmi, S.KM., M.Sc.
4. Prof. Dr. Ketut Suidiana, Drs., M.Si.
5. Dr. dr. Santi Martini, M.Kes.
6. Dr. Laksmi Wulandari, dr., Sp.P. (K)
7. Risma Ikawaty, dr., Ph.D.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat
Universitas Airlangga
Nomor : 11/UN3.1.10/2020
Tanggal : 10 Januari 2020

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga disertasi yang berjudul “Pengaruh dan Mekanisme Selenomethionine Per-Oral Terhadap Perubahan Jaringan Paru Akibat Asap Rokok Elektrik” sebagai salah satu persyaratan akademik dalam rangka menyelesaikan Program Doktor Kesehatan Masyarakat di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga dapat diselesaikan.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Prof. Bambang Wirjatmadi, dr., MS., MCN., PhD., Sp.GK., selaku Promotor yang dengan penuh perhatian telah memberikan dorongan, bimbingan dan saran.

Terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Prof. Dr. Merryana Adriani, S.KM., M. Kes. dan Prof. Dr. Sri Sumarmi, S.KM., M.Si., selaku Ko-Promotor I dan Ko-Promotor II yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan dan saran.

Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Moh Nasih, SE., M.T., Ak., CMA., CA, selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menuntut ilmu di Program Doktor Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Tri Martiana, dr., M.S. selaku Dekan, Dr. Santi Martini, dr., M.Kes. selaku Wakil Dekan I, Dr. Thinni Nurul Rochmah, Dra. Ec., M.Kes. selaku Wakil Dekan II, Ira Nurmala, S.KM., MPH. Ph.D. selaku Wakil

Dekan III Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga yang telah memberikan ijin dan fasilitas dalam menyelesaikan Disertasi.

3. Dr. Nyoman Anita Damayanti, drg., M.S. selaku Koordinator Program Studi Doktor, Kesehatan Masyarakat yang telah memberikan fasilitas dan saran dalam penyusunan Disertasi.
4. Prof. Dr. Ketut Sudiana, Drs., M.Si. dan Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp. ParK (K) yang telah memberikan pemahaman dan pengajaran terkait penelitian saya melalui Mata Kuliah Penunjang Disertasi.
5. Prof. Kuntoro, dr., M.PH., Dr.PH.; Prof. Dr. Ketut Sudiana, Drs., M.Si.; Dr. Santi Martini, dr., M.Kes.; Dr. Laksmi Wulandari, dr., Sp.P. (K) dan Risma Ikawaty, dr., PhD. selaku Tim penguji atas kesediaan waktunya untuk menguji, membimbing serta memberikan masukan pada saya untuk mencapai penyusunan Disertasi yang lebih baik.
6. Semua dosen pengajar S3 Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga yang telah memberikan bekal ilmu sehingga penulis dapat menyelesaikan Disertasi ini.
7. Semua jajaran pimpinan di Universitas Surabaya khususnya Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh jenjang pendidikan S3 di Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga.
8. Kepala dan staf / karyawan Program Doktor Kesehatan Masyarakat yang telah membantu kelancaran administrasi dan sarana prasarana selama menempuh pendidikan.

9. Kedua orang tua dan saudara yang selalu mendoakan, mendukung, dan membantu selama menuntut ilmu.
10. Teman-teman mahasiswa S3 Kesehatan Masyarakat, selaku teman seperjuangan yang selalu membantu dan memberikan dukungan.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu selama menempuh pendidikan dan penyusunan disertasi ini.

Saya menyadari bahwa penyusunan Disertasi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis akan menerima dengan hati terbuka semua kritik dan saran yang membangun dari semua pihak agar Disertasi ini menjadi lebih baik.

Akhir kata penulis juga berharap semoga Disertasi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Surabaya, Februari 2020

Penulis

RINGKASAN

PENGARUH DAN MEKANISME SELENOMETHIONINE PER-ORAL TERHADAP PERUBAHAN JARINGAN PARU AKIBAT ASAP ROKOK ELEKTRIK

Rokok elektrik telah menjadi salah satu produk alternatif sebagai pengganti rokok tembakau. Rokok elektrik oleh sebagian besar masyarakat diklaim lebih aman dibandingkan dengan rokok tembakau. Promosi yang cukup gencar semakin mempercepat peningkatan penggunaan rokok elektrik di masyarakat. Pada tahun 2016, penggunaan rokok elektrik di Amerika telah mencapai 4,3% pada anak SMP dan 11,3% pada anak SMA. Selain itu, sepertiga remaja di Amerika menganggap rokok elektrik tidak berbahaya dari pada rokok tembakau. Prevalensi penggunaan rokok elektrik pada beberapa negara di Asia lebih kecil seperti China (3,1%), Taiwan (3%), dan Hongkong (2,3%). Hal tersebut dikarenakan promosi rokok elektrik yang tidak terlalu gencar seperti pada negara barat.

Berbagai penelitian telah memperlihatkan bahaya yang ditimbulkan akibat paparan asap rokok. Kandungan rokok elektrik mengandung komponen berbahaya seperti pada rokok tembakau. Paparan asap rokok elektrik yang masuk ke dalam saluran napas dapat berbahaya bagi jaringan paru. Asap rokok yang masuk ke dalam saluran napas akan memicu peningkatan radikal bebas dalam tubuh. Radikal bebas tersebut berikatan dengan oksigen dan membentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS). Salah satu jenis *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berbahaya bagi tubuh adalah radikal superoksida (O_2^{\bullet}). Radikal bebas tersebut dapat dinetralkan melalui antioksidan enzimatis yaitu Superoksida Dismutase dan Glutathion Peroksidase. Antioksidan juga dapat sebagai antiinflamasi dan mencegah perubahan sel pra kanker. Peningkatan radikal bebas dalam tubuh yang berlebihan akan menyebabkan gangguan keseimbangan antara jumlah antioksidan dalam tubuh, sehingga dapat mengakibatkan terjadinya stress oksidatif. Reaksi tersebut akan menimbulkan peroksidasi lipid, sehingga terjadi kerusakan sel. Salah satu dampak negatif dari proses peradangan saluran napas adalah fibrosis paru yang diakibatkan kerusakan kolagen tipe II.

Penggunaan bahan aktif selenomethionine diharapkan menjadi salah satu solusi dalam mencegah proses peradangan dan efek samping yang ditimbulkan oleh paparan asap rokok elektrik. Sebagai tahap awal penelitian untuk mengetahui manfaat pemberian selenomethionine aktif per oral terhadap pencegahan kerusakan sel akibat radikal bebas yang ditimbulkan oleh paparan asap rokok elektrik maka dilakukan terhadap hewan coba tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus novvergicus*).

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan post test control group design. Penelitian dilakukan selama 5 minggu dengan menggunakan tikus wistar jantan (*Rattus novvergicus*). Penelitian dibagi menjadi 6 kelompok dengan perlakuan yang berbeda pada setiap kelompok. Kelompok pertama merupakan kelompok kontrol negatif, dimana hewan coba tidak dilakukan intervensi selama 4 minggu. Kelompok kedua merupakan kelompok

kontrol rokok, dimana hewan coba diberikan intervensi paparan asap rokok elektrik selama 4 minggu. Kelompok ketiga merupakan kelompok kontrol selenium, dimana hewan coba diberikan intervensi asupan selenium per oral selama 4 minggu. Kelompok keempat merupakan kelompok perlakuan I, dimana hewan coba diberikan paparan asap rokok elektrik pada minggu pertama, selanjutnya pada minggu kedua hingga kelima diberikan paparan asap rokok elektrik dan selenium per oral. Kelompok kelima merupakan kelompok perlakuan II, dimana hewan coba diberikan paparan asap rokok elektrik dan selenium per oral selama 4 minggu. Kelompok keenam merupakan kelompok perlakuan III, dimana hewan coba diberikan selenium per oral pada minggu pertama, selanjutnya pada minggu kedua hingga kelima diberikan paparan asap rokok elektrik dan selenium per oral.

Hasil penelitian memperlihatkan selenomethionine dapat meningkatkan antioksidan superoksida dismutase (SOD) dan glutathion peroksidase (GSH-Px) serta menurunkan kadar malondialdehid ($p < 0,05$). Selain itu, selenomethionine juga dapat meningkatkan interleukin-10, namun belum mampu menurunkan interleukin-8 dan matrik metalloprotein-8 ($p > 0,05$). Kesimpulan dari penelitian ini selenomethionine belum mampu mencegah kerusakan jaringan paru akibat paparan asap rokok elektrik selama 4 minggu, namun dapat meningkatkan antioksidan dan penurunan malondialdehid. Selain itu, pemberian selenomethionine yang dilakukan lebih awal dari paparan asap rokok elektrik akan memberikan peningkatan antioksidan yang lebih baik.

Temuan ilmiah baru adalah Mekanisme pemberian selenomethionine terhadap kerusakan jaringan paru adalah melalui peningkatan antioksidan yaitu Superoksida Dismutase (SOD) dan Glutathion Peroksidase (GSH-Px) serta secara langsung menghambat pembentukan kolagen (fibrosis) dan meregulasi inflamasi.

SUMMARY

THE INFLUENCE AND MECHANISM OF SELENOMETHIONINE PER-ORAL ON CHANGES IN LUNG TISSUE DUE TO ELECTRIC CIGARETTE EXPOSURE

Electronic cigarettes have become one of the alternative products as a substitute for tobacco cigarettes. Electronic cigarettes are claimed by most people to be safer than the tobacco cigarettes. Furthermore, intense promotion has increasingly accelerated the use of electronic cigarettes in public. In 2016, the use of electronic cigarettes in America had reached 4.3% among middle school children and 11.3% among high school children. Besides, one third of teenagers in America consider electronic cigarettes to be less dangerous than the tobacco cigarettes. The usage prevalence of electronic cigarettes in several countries in Asia is smaller, such as in China (3.1%), in Taiwan (3%), and in Hong Kong (2.3%). This is due to the less aggressive promotion of electronic cigarettes compared to the one in the Western countries.

Various studies have shown the dangers posed by the exposure to cigarette smoke. The electronic cigarettes contain harmful substances just as the ones in the tobacco cigarettes. The exposure to electronic cigarette smoke entering the airways can be dangerous for lung tissues. It will trigger an increase of free radicals in the body. These free radicals bind to oxygen and form Reactive Oxygen Species (ROS). One type of Reactive Oxygen Species (ROS) that is harmful to the body is superoxide radical (O_2^{\bullet}). The free radical can be neutralized through an enzymatic antioxidant, namely Superoxide Dismutase dan Glutathione Peroxidase. Moreover, antioxidant can also serve as anti-inflammatory and prevent pre-cancerous cell changes. Unfortunately, an increase in excessive free radicals in the body will cause a disruption of the balance between the amount of antioxidants in the body, so that it can lead to oxidative stress. This reaction will cause lipid peroxidation, resulting in cell damage. One of the negative effects of the airway inflammation process is the occurrence of pulmonary fibrosis caused by damage to collagen type II.

The use of selenomethionine active ingredients is expected to be one solution in preventing the inflammatory process and the side effects caused by exposure to e-cigarette smoke. As a preliminary stage of the study to determine the benefits of active selenomethionine administration on prevention of cell damage due to free radicals caused by exposure to e-cigarette smoke, it was conducted on experimental animals, male white rats, Wistar strain (*Rattus novergicus*).

This research is an experimental study using post test control group design. The study was conducted for 5 weeks using male Wistar rats (*Rattus novergicus*). The study was divided into 6 groups with different treatments in each group. The first group is a negative control group, where the experimental animals were not intervened for 4 weeks. The second group is a control group of cigarettes, where the experimental animals were given the intervention of exposure to electric cigarette smoke for 4 weeks. The third group is the selenium

control group, where experimental animals are given oral selenium intake interventions for 4 weeks. The fourth group is the treatment group I, where experimental animals were given exposure to e-cigarette smoke in the first week, then in the second to fifth weeks were given exposure to e-cigarette smoke and selenium orally. The fifth group is treatment group II, where experimental animals were given exposure to electric cigarette smoke and selenium by mouth for 4 weeks. The sixth group is the treatment group III, where experimental animals were given selenium orally in the first week, then in the second to fifth week were given exposure to electric cigarette smoke and selenium by mouth.

The results showed that selenomethionine can increase the antioxidant superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) and reduce levels of malondialdehyde ($p < 0.05$). In addition, selenomethionine can also increase interleukin-10, but has not been able to reduce interleukin-8 and metalloprotein-8 matrix ($p > 0.05$). The conclusion from this study selenomethionine has not been able to prevent lung tissue damage due to exposure to electric cigarette smoke for 4 weeks, but can increase antioxidants and reduce malondialdehyde. In addition, administration of selenomethionine that is done earlier than exposure to electric cigarette smoke will provide increased antioxidants.

The Novelty in this research are the mechanism of giving selenomethionine to lung tissue damage is through increased antioxidants namely Superoxide Dismutase (SOD) and Glutathione Peroxidase (GSH-Px) and directly inhibit collagen formation (fibrosis) and regulate inflammation.